

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

Luciana Schneider

**ANALGESIA PREEMPTIVA COM CLORIDRATO DE TRAMADOL
EM OVARIOHISTERECTOMIA DE CADELAS**

Santa Maria, RS

2018

Luciana Schneider

**ANALGESIA PREEMPTIVA COM CLORIDRATO DE TRAMADOL EM
OVARIOHISTERECTOMIA DE CADELAS**

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: Daniel Curvello de Mendonça Müller

Santa Maria, RS

2018

Luciana Schneider

**ANALGESIA PREEMPTIVA COM CLORIDRATO DE TRAMADOL EM
OVARIOHISTERECTOMIA DE CADELAS**

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**.

Aprovada em 27 de fevereiro de 2018:

Orientador: Daniel Curvello de Mendonça Müller, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Gabriele Maria Callegaro Serafini, Dra. (UNIJUÍ)

Paula Cristina Basso, Dra. (UFSM)

Santa Maria, RS

2018

AGRADECIMENTOS

Foram dois anos muito difíceis e durante esse período muitas pessoas passaram e foram importantes.

Meus pais e minha família que sempre me deram todo o suporte e sempre estiveram presentes.

Os amigos que ajudaram nas dificuldades do dia-a-dia. Marcelo e Denis, presentes do mestrado, sempre muito companheiros, alegrando e facilitando a correria do dia-a-dia. A Andressa me tirando da rotina, alegrando meus dias com muitas risadas, filmes e séries.

Todos os estagiários que passaram pelo laboratório deixaram a sua marca, facilitando a rotina, divertindo nossos dias, auxiliando para o crescimento profissional e pessoal, e principalmente pela amizade. Muito obrigada a todos, sem vocês nada seria possível.

Os pacientes e tutores que com o convívio se tornaram amigos e deixaram muitas lembranças boas.

Ao professor Daniel por ter me acolhido e me ajudado nessa reta final com toda calma e paciência.

Ao meu companheiro, melhor amigo, meu amor, que mesmo longe sempre se fez presente, estando sempre ao meu lado, dando toda força e nunca me deixando desistir de nada.

RESUMO

ANALGESIA PREEMPTIVA COM CLORIDRATO DE TRAMADOL EM OVARIOHISTERECTOMIA DE CADELAS

AUTOR: LUCIANA SCHNEIDER

ORIENTADOR: DANIEL CURVELLO DE MENDONÇA MÜLLER

A dor no pós-operatório é uma das principais complicações e seu controle é essencial para aumentar o bem-estar e facilitar a recuperação do paciente. Um dos meios mais eficazes no controle da dor é a analgesia preemptiva e o analgésico mais utilizado é o cloridrato de tramadol. Neste estudo objetivou-se avaliar o efeito preemptivo do cloridrato de tramadol na dose de 6 mg/kg. Para tal, foram selecionadas 29 cadelas sem raça definida, de idades variadas e peso médio de 10 kg, as quais foram submetidas a ovariectomia eletiva. Distribuídas aleatoriamente em três grupos, o primeiro grupo (CT-MPA) recebeu Cloridrato de tramadol apenas na medicação pré-anestésica (MPA), segundo grupo (CT-6) recebeu uma dose do fármaco 6 horas antes da MPA e o terceiro grupo (CT-24) a cada 6 horas, durante 24 horas antes da MPA. A avaliação algica pós-operatória foi realizada com as escalas de Glasgow e Escala Visual Analógica (EVA), por dois observadores, em intervalos de uma hora, iniciando-se uma hora após a extubação do animal. Para analgesia resgate foi utilizado 6 mg/kg de tramadol por via intramuscular e 1 mg/kg de Cetoprofeno por via subcutânea, seis horas após extubação ou quando a EVA atingia 33%, indicando dor. Os grupos CT-6 e CT-24 obtiveram os menores índices de dor, apresentando um maior efeito analgésico devido a administração repetida. Entretanto, no final da avaliação o grupo CT-24 se manteve constante, não apresentando diminuição dos índices de dor, devido a administração repetida de tramadol levou ao desenvolvimento da tolerância de seu efeito, e o grupo CT-6 que recebeu apenas uma dose antes da MPA teve seu efeito potencializado. Com isso concluiu-se que o uso de Cloridrato de tramadol de forma preemptiva, com apenas uma dose anterior à medicação pré-anestésica, resulta em maior efeito analgésico no período pós-operatório imediato.

Palavras-chave: Dor. Opióide. Cirurgias reprodutivas. Cadelas.

ABSTRACT

PREEMPTIVE ANALGESIA WITH TRAMADOL HYDROCHLORIDE IN OVARIOHYSTERECTOMY OF FEMALE DOGS

AUTHOR: LUCIANA SCHNEIDER

ADVISOR: DANIEL CURVELLO DE MENDONÇA MÜLLER

Post-operative pain is one of the main complications and its control is essential to increase well-being and facilitate patient recovery. One of the most effective means of pain control is preemptive analgesia and the most commonly used analgesic is tramadol hydrochloride. The aim of this study was to evaluate the preemptive effect of tramadol hydrochloride at a dose of 6 mg / kg. For that, 29 female dogs with no defined breed, of different ages and average weight of 10 kg were selected, which were submitted to elective ovariohysterectomy. Randomly distributed into three groups, the first group (CT-MPA) received tramadol hydrochloride only on preanesthetic medication (MPA), the second group (CT-6) received one dose of the drug 6 hours before MPA and the third group (CT-24) every 6 hours, for 24 hours before MPA. Postoperative pain assessment was performed with the Glasgow Scales and Visual Analogue Scale (EVA) by two observers at one hour intervals, starting one hour after the animal extubation. For salvage analgesia, 6 mg / kg of intramuscular tramadol and 1 mg / kg of ketoprofen were used subcutaneously, six hours after extubation or when EVA reached 33%, indicating pain. The CT-6 and CT-24 groups had the lowest pain rates, presenting a greater analgesic effect due to repeated administration. However, at the end of the evaluation, the CT-24 group remained constant, with no decrease in pain indexes, because repeated administration of tramadol led to the development of tolerance of its effect, and the CT-6 group received only one dose before of MPA had its effect enhanced. With this, it was concluded that the use of tramadol hydrochloride preemptively with only one dose prior to pre-anesthetic medication results in a greater analgesic effect in the immediate postoperative period.

Keywords: Pain. Ovariohysterectomy. Tramadol. Preemptive.

LISTA DE TABELAS

Artigo

Tabela 1 - Índices de dor encontrado nos grupos CT-MPA (tramadol apenas na MPA), CT-6 (tramadol seis horas antes da cirurgia) e CT-24 (tramadol 24 horas antes da cirurgia) e nas duas escalas, Escala visual analógica e Escala de Glasgow, durante as seis horas de avaliação pós-operatória.....	32
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Artigo

- Gráfico 1 – Avaliação de dor da Escala Visual Analógica (EVA) dos grupos CT-MPA (tramadol apenas na MPA), CT-6 (tramadol seis horas antes da cirurgia) e CT-24 (tramadol 24 horas antes da cirurgia) nos seis tempos de avaliação..... 33
- Gráfico 2 – Gráfico 2: Avaliação de dor da Escala de Glasgow dos grupos CT-MPA (tramadol apenas na MPA), CT-6 (tramadol seis horas antes da cirurgia) e CT-24 (tramadol 24 horas antes da cirurgia) nos seis tempos de avaliação..... 34

SÚMARIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	DOR E ANALGESIA.....	10
1.2	AVALIAÇÃO ÁLGICA.....	11
1.3	CLORIDRATO DE TRAMADOL.....	12
2	ARTIGO	15
3	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	39
	ANEXOS	43

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOR E ANALGESIA

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tais danos". A dor é genuinamente subjetiva e pessoal. Possui aspectos sensoriais, afetivos, autonômicos e comportamentais (SILVA, RIBEIRO FILHO, 2011), sendo ainda, uma das principais preocupações que os pacientes lidam no pós-operatório de cirurgias (FARZI, et al., 2016).

A primeira estratégia para maximizar o sucesso da terapia analgésica é o conceito de analgesia preemptiva (KLAUMANN, WOUK, SILLAS, 2008). A analgesia preemptiva é uma intervenção dada antes da incisão ou cirurgia. Consiste no somatório de esforços perioperatórios para diminuir ou prevenir a dor e minimizar o consumo de analgésicos no pós-operatório (WELSH, NOLAN, REID, 1997; LASCELLES et al., 1998; ALVES et al., 2001; ONG et al. 2005; KATZ, CLARKE, SELTZER, 2011). Seu objetivo é atenuar ou impedir o desenvolvimento da sensibilização central e periférica causada por lesões incisivas e inflamatórias (ALVES et al., 2001). Este parece ser o meio mais eficaz de diminuir a dor pós-operatória, visto que a incisão cirúrgica por si só não é o único acionador para a sensibilização central. Outros fatores, como dor pré-operatória e insumos transoperatórios nocivos dolorosos adicionais, como a retração, bem como processos inflamatórios pós-operatórios, podem resultar no desenvolvimento de um processamento central alterado de entrada aferente, o que, por sua vez, é capaz de ampliar no pós-operatório, com subsequente entrada nociceptiva (VADIVELU et al., 2014).

O tratamento da dor no período pós-operatório é uma das questões mais importantes no resultado da cirurgia (EL-DEEB, EL-MORSY, 2011). A dor pós-operatória leva ao sofrimento mental, perda de peso, quebra muscular, função respiratória prejudicada, aumento da pressão arterial e longos períodos de convalescença em pequenos animais (ROBERTSON, 2002). Portanto o seu controle adequado, torna-se essencial para aumentar o bem-estar do paciente e é crucial para reduzir complicações e agilizar a recuperação (BONNET, MARRET, 2005; WAGNER et al., 2008; MORGAN et al., 2013).

Ovariohisterectomia é o procedimento cirúrgico eletivo mais realizado na prática de pequenos animais e nos últimos tempos, vem sendo amplamente utilizado em estudos analgésicos em cães, pois causa dor por traumatismo tecidual, manipulação de órgãos e

inflamação, gerando uma dor pós-operatória moderada ou grave. Como geralmente é realizada eletivamente em animais saudáveis, previamente sem dor, toda dor pós-operatória passa a ser atribuída à cirurgia (LEMKE, RUNYON, HORNEY, 2002; SLINGSBY et al., 2006; MORGAN et al., 2013; SLINGSBY, TAYLOR, MURRELL).

1.2 AVALIAÇÃO ÁLGICA

A avaliação da dor é complexa, pois tanto a manifestação dolorosa quanto a conduta médica possuem caráter subjetivo. No ser humano, o tratamento da dor é auxiliado pelo fato do paciente poder relatar e discutir os elementos das experiências sensoriais e afetivas, enquanto nos animais, essa percepção é dificultada e depende de avaliação mais criteriosa. A avaliação da dor em animais se torna tarefa difícil, uma vez que não há comunicação verbal. Somam-se a fatos como observações subjetivas, dificuldade na diferenciação dos efeitos da recuperação anestésica, ansiedade e medo nestes pacientes. Além disso, o grau de socialização e domesticação dos animais possui grande influência no comportamento dos mesmos (MASTROCINQUE, 2005; VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007; ISIORDIA-EZPINOZA et al., 2016).

A experiência dolorosa induz o aparecimento de posturas, atitudes e comportamentos característicos como a relutância ao movimento, a relutância ao deitar, a lambadura persistente de uma região, a vocalização (sinal extremamente subjetivo, pois pode estar associado à dor ou a períodos de delírio), a expressão facial (olhar fixo, aparência vidrada, abstração, depressão), a anorexia, a ansiedade, a inquietação ou até mesmo o aparecimento de comportamentos agressivos (normalmente associada à dor intensa e aguda) ou submissos (associada a estados de dor crônica) (AZEVEDO, 2009).

Várias escalas têm sido introduzidas na prática clínica de pequenos animais, caracterizadas como métodos subjetivos de quantificação da dor (SILVA, 2011). A maioria das escalas utilizadas atualmente são adaptações de sistemas desenvolvidos para seres humanos (HOLTON et al., 1998). A Escala Visual Analógica – EVA (Anexo I) é um sistema de pontuação subjetivo e unidimensional, que avalia apenas a intensidade da dor, e consiste basicamente em uma linha reta horizontal de 100mm de comprimento, que descreve a intensidade dolorosa em cada uma das extremidades da linha. Com os escores “nenhuma dor” de um lado e “pior dor possível”, do outro, o observador avalia o paciente e marca um ponto na linha, e, após, verifica o valor na linha graduada (TEIXEIRA, 2005; GAYNOR, MUIR, 2009). Já a Escala Composta de Dor de Glasgow (Anexo II), foi desenvolvida para avaliação

da dor em canídeos num ambiente hospitalar, com base na observação dos seus comportamentos, apresentando uma escala com 47 descrições agrupadas em sete categorias: atitude e resposta ao homem, postura, mobilidade, atividade, resposta à palpação, atenção à área dolorosa e vocalização. Nesta escala a interpretação e a variabilidade por parte do observador está mais limitada, promovendo aumento da sua precisão, isto é, o observador é questionado no sentido de verificar se determinado comportamento se encontra ou não presente no momento da avaliação do paciente. Não são incluídos dados fisiológicos, tornando a sua utilização mais simples (AZEVEDO, 2009)

1.3 CLORIDRATO DE TRAMADOL

Os opióides são um grupo de fármacos naturais ou sintéticos amplamente utilizados no manejo da dor pós-operatória, por serem bastante efetivos no fornecimento de analgesia em pequenos animais (PASCOE, 2000). Os receptores de opióides são onipresentes e particularmente numerosos nos sistemas nervoso central e periférico, estando localizados na periferia, medula espinhal e estruturas supra-espinhais. Os receptores μ (OP3) e κ (OP2) são os de maior importância clínica, reforçando a ação fisiológica das endorfinas e a das vias inibitórias noradrenérgicas e serotoninérgicas. O receptor μ é particularmente abundante no tecido somático, e a sua estimulação com agentes endógenos e exógenos produz analgesia além da de outros subtipos de receptores opióides. Esta característica é considerada positiva quando esses agentes são usados como pré-medicações para anestesia (RIBEIRO, SCHMIDT, SCHMIDT, 2002; BASSANEZI, OLIVEIRA FILHO, 2006; BECKMAN, 2013).

Os opióides bloqueiam a transmissão periférica e central da via nociceptiva aferente e por isso, tornam-se bastante eficientes no tratamento da dor inflamatória aguda sendo considerados os analgésicos mais eficazes e potentes em medicina veterinária (RIBEIRO, SCHMIDT, SCHMIDT, 2002; BASSANEZI, OLIVEIRA FILHO, 2006; BECKMAN, 2013). Agentes opióides como tramadol e morfina contribuem para modulação da resposta neuroendócrina à dor, após a OVH em cães (MASTROCINQUE, FANTONI, 2001). Eles fornecem uma analgesia de duração entre 2 horas a mais de 6 horas, dependendo da dose e do agente utilizado e a re-dose regular tem um maior controle (SLINGSBY et al, 2006).

O tramadol é atualmente um dos opioides mais utilizados em medicina veterinária para o tratamento da dor pós-operatória em cães (LORENA et al., 2014). Utilizado principalmente no tratamento de dores moderadas e intensas, agudas ou crônicas (DAYER, DESMEULES, COLLART, 1997; LEWIS, HAN, 1997; SCOTT, PERRY, 2000; GROND, SABLITZKI, 2004)

e apresenta a vantagem de possuir menor incidência de efeitos adversos, quando comparado aos opioides tradicionais (SHIPTON, 2000). Existe interesse considerável no uso do tramadol para administrar a dor perioperatória aguda e a dor crônica em cães e gatos (LAMONT, 2008). Análogo sintético da codeína, com potência dez vezes menor que a morfina e fraca ação agonista sobre receptor μ , e, por isso não é classificado como substância controlada, sendo denominado um “opioide atípico” (STOLETING, 1999; TEIXEIRA et al., 2013). Tem duplo mecanismo de ação, ativa os receptores de opióides μ e, como um α -2 agonista, inibe a receptação de serotonina e noradrenalina, com ação central (RAWAL, BERGGREN, 1994; GROND, SABLITZKI, 2004; IDE et al., 2006; GAYNOR, 2009; GIORGI, 2012; ALAYED et al., 2014).

Primariamente o efeito analgésico do tramadol, em humanos, é consequência do metabolismo deste em O-desmetiltramadol, que atua como agonista μ completo (KUKANICH, WIESE, 2015). Este metabólito é formado após o metabolismo de primeira passagem e possui uma maior afinidade (de 200-300 vezes mais) para os receptores opióides de μ , em comparação com o tramadol. Provavelmente contribui para os efeitos analgésicos, por ter de duas a quatro vezes maior potência analgésica do que composto padrão, além de sua afinidade ser de 4 a 200 vezes maior para o receptor μ (RAFFA et al., 1992; GILLEN et al., 2000; PAOLOZZI et al., 2011). A farmacocinética do tramadol e O-desmetiltramadol foi avaliada em um estudo com cães da raça Beagle que mostrou que a desmetilação de tramadol para O-desmetiltramadol é uma via relativamente pequena em cães, e as semi-vidas de eliminação de tramadol e O-desmetiltramadol são menores em cães quando comparados aos dados relatados para humanos (KUKANICH, PAPICH, 2004).

Nesse sentido, o trabalho aqui apresentado, teve por objetivo avaliar o efeito analgésico preemptivo do cloridrato de tramadol em OVH de cadelas. Para tanto, as pacientes foram submetidas a três protocolos de intervalos de aplicação. Um grupo recebeu a medicação apenas na medicação pré-anestésica (MPA), sendo considerado o grupo controle. O segundo grupo, recebeu a medicação seis horas antes da MPA e o último recebeu quatro aplicações consecutivas no período anterior à MPA. Os resultados são apresentados no artigo a seguir.

1 ARTIGO

ANALGESIA PREEMPTIVA COM CLORIDRATO DE TRAMADOL EM OVARIOHISTERECTOMIA DE CADELAS

Luciana Schneider, Daniel Curvello de Mendonça Müller

(Artigo a ser enviado para a Revista Acta Scientiae Veterinariae)

1 Analgesia preemptiva com cloridrato de tramadol em ovariohisterectomia de cadelas

2 Preemptive analgesia with tramadol hydrochloride in ovariohysterectomy of female dogs

3 Luciana Schneider, Daniel Curvello de Mendonça Müller

4 Departamento de Clínica de Pequenos Animais, Centro de Ciências Rurais, Universidade

5 Federal de Santa Maria, Av. Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-

6 mail: mullerdc@gmail.com

7 ABSTRACT

8 Background: Pain is one of the major postoperative complications, and preemptive analgesia
9 is one of the strategies used to minimize it or prevent it, attenuating or warding off central and
10 peripheral sensitization. Preemptive analgesia is considered one of the best alternatives for
11 reducing postoperative pain. Ovariohysterectomy, one of the main procedures performed on
12 small animals, causes moderate to severe postoperative pain due to tissue injury, manipulation
13 of organs, and inflammation, being widely used in studies on analgesia. Pain assessment is
14 subjective, with the use of pain scales such as the visual analog scale (VAS) and the Glasgow
15 composite pain scale (GCPS). Relief of postoperative pain in small animals has been achieved
16 with opioids, and tramadol has been the most widely employed. Tramadol has a double
17 mechanism of action and there has been great interest in its administration in the
18 postoperative period. Some studies have suggested the efficacy of preemptive analgesia, but
19 additional studies are needed to determine the ideal medication as well as its time and mode
20 of administration. The aim of this study was to assess preventive analgesia with tramadol
21 hydrochloride in three different protocols in ovariohysterectomized female dogs.

22 Materials, Methods, and Results: Twenty-nine mixed-breed female dogs of different ages,
23 weighing on average 10 kg, were subjected to elective ovariohysterectomy and randomly
24 assigned to three groups: TRA-PAM – nine female dogs received IM tramadol (TRA)

25 hydrochloride (6 mg/kg) as preanesthetic medication (PAM); TRA-6 – eight female dogs
26 received a single dose of tramadol 6 hours prior to PAM; and TRA-24 – twelve female dogs
27 received tramadol every 6 hours for 24 hours prior to PAM. Pain was assessed at 1-hour
28 intervals, starting 1 hour after extubation, by two examiners blinded to preemptive analgesia,
29 using the GCPS and VAS. The rescue analgesia consisted of 6 mg/kg of IM tramadol and 1
30 mg/kg of subcutaneous ketoprofen 6 hours after extubation or when VAS reached 33%,
31 indicating pain. In the first and second hours, TRA-24 had the lowest pain scores, whereas
32 TRA-6 yielded the lowest scores at the end of the assessments. The VAS showed a statistical
33 difference between the groups only in the sixth assessment, which was lower for TRA-6
34 (1.925) than for TRA-PAM and TRA-24 (3.6167 and 3.4933, respectively). Also, there was
35 statistical difference in the GCPS at the following assessment times: first hour – TRA-24
36 (0.925) had a lower pain score than did TRA-6 (2.4875) and TRA-PAM (3.200); second hour
37 – TRA-24 (1.465) had a lower pain score than did TRA-6 (3.337); and fifth hour – TRA-6
38 (1.524) had a lower pain score than did TRA-24 (3.035). Both pain scales had similar results,
39 differing only in the first hour, in which TRA-6 had a VAS (0.625) with lower scores than
40 those of the GCPS (2.487), and in the second hour, VAS (1.356) was lower in TRA-PAM
41 than was the GCPS (2.9544), and in TRA-6, VAS (1.187) was also lower than the GCPS
42 (3.337). Rescue analgesia was administered to 6 out of 9 animals (66.66%) in TRA-PAM, in
43 4 out of 8 animals (50%) in TRA-6, and in 9 out of 12 animals (75%) in TRA-24, but rescue
44 analgesia was administered after the fourth hour in TRA-6 and TRA-24, and in the first hour
45 after extubation in TRA-PAM (one animal). At the end of six hours, TRA-6 had the largest
46 number of assessed animals (4 out of 8 animals or 50%), whereas TRA-PAM and TRA-24
47 had 3 out of 9 animals (33%) and 3 out of 12 animals (25%), respectively, below the pain
48 scores.

49 Discussion: By administering analgesia before surgical stimulation, its efficacy is improved.
50 This occurred in TRA-6 and TRA-24, which had the lowest pain scores and the largest
51 analgesic effect due to repeated doses of tramadol. In the first two hours, TRA-6 and TRA-24
52 had the lowest pain scores, whereas the fourth hour was critical to all groups because of the
53 time interval between tramadol doses. In the fifth hour, the pain scores in TRA-PAM and
54 TRA-6 decreased, thanks to analgesia, but the pain scores remained constant in TRA-24 until
55 the end of the assessment. The repeated doses of tramadol led to the development of tolerance
56 to the desired effect and to loss of efficacy; however, TRA-6, which received a single dose
57 before PAM, showed a stronger antinociceptive effect. Therefore, the prophylactic use of a
58 single dose of tramadol hydrochloride before PAM provides a longer analgesic effect in the
59 immediate postoperative period.

60 Keywords: Analgesic, opioid, pain.

61 INTRODUÇÃO

62 A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como "uma
63 experiência sensorial e emocional desagradável associada ao dano tecidual real ou potencial,
64 ou descrita em termos de tais danos". A dor é genuinamente subjetiva e pessoal, possui
65 aspectos sensoriais, afetivos, autonômicos e comportamentais, e é uma das principais
66 complicações enfrentadas pelos pacientes, no pós-operatório de cirurgias [11,51].

67 A primeira estratégia para maximizar o sucesso da terapia analgésica é o conceito de
68 analgesia preemptiva, o qual consiste em uma intervenção dada antes da incisão ou cirurgia,
69 para diminuir ou prevenir a dor e minimizar o consumo de analgésicos no pós-operatório
70 [2,22,26,31,44,62]. Essa modalidade age atenuando ou impedindo o desenvolvimento da
71 sensibilização central e periférica causada por lesões incisivas e inflamatórias [2,25]. Este
72 parece ser o meio mais eficaz de diminuir a dor pós-operatória, visto que a incisão cirúrgica

73 por si só, não é o único acionador para a sensibilização central. Outros fatores, como dor pré-
74 operatória e insumos transoperatórios nocivos e dolorosos adicionais, como a retração, bem
75 como processos inflamatórios pós-operatórios, podem resultar no desenvolvimento de um
76 processamento central alterado de entrada aferente, o que, por sua vez, é capaz de ampliar o
77 pós-operatório com subsequente entrada nociceptiva [56]. Nesse sentido, o controle adequado
78 da dor perioperatória é essencial para aumentar o bem-estar dos animais e é crucial para
79 reduzir as complicações e facilitar a recuperação [4,41,55,60].

80 A ovariohisterectomia é um procedimento cirúrgico eletivo mais comumente
81 realizados na prática de pequenos animais e amplamente utilizado em estudos analgésicos em
82 cães, pois causa dor por trauma tecidual, manipulação de órgãos e inflamação, gerando uma
83 dor pós-operatória moderada ou grave. E geralmente é realizada eletivamente em animais
84 saudáveis, previamente sem dor, portanto toda dor pós-operatória é atribuída à cirurgia
85 [32,41,52,53].

86 A avaliação da dor é complexa, pois tanto a manifestação dolorosa quanto a conduta
87 médica possuem caráter subjetivo. No ser humano o tratamento da dor é auxiliado pelo fato
88 do paciente poder relatar e discutir os elementos das experiências sensoriais e afetivas,
89 enquanto nos animais a sua percepção é dificultada e depende de uma avaliação bem mais
90 criteriosa. Em geral, nos animais, a dor só é tratada quando o médico veterinário e o tutor
91 reconhecem a sua presença e julgam a sua gravidade [21,59].

92 Várias escalas têm sido introduzidas na prática clínica de pequenos animais,
93 caracterizadas como métodos subjetivos de quantificação da dor [50]. A maioria das escalas
94 utilizadas atualmente são adaptações de sistemas desenvolvidos para seres humanos [18]. A
95 Escala Visual Analógica – EVA é um sistema de pontuação subjetiva e unidimensional, que
96 avalia apenas a intensidade da dor, e consiste basicamente em uma linha reta horizontal de

97 100mm de comprimento, que descreve a intensidade dolorosa em cada uma das extremidades
98 da linha, sendo os escores “nenhuma dor” de um lado e “pior dor possível”, do outro. O
99 observador avalia o paciente e marca um ponto na linha não graduada, e, após, mede-se e
100 realiza-se a leitura [13,54]. Já a Escala Composta de Dor de Glasgow foi desenvolvida para
101 avaliação da dor em canídeos em um ambiente hospitalar, com base na observação dos seus
102 comportamentos, apresentando escala com 47 descrições agrupadas em sete categorias:
103 atitude e resposta ao homem, postura, mobilidade, atividade, resposta à palpação, atenção à
104 área dolorosa e vocalização [3].

105 Os opióides são um grupo de fármacos naturais ou sintéticos amplamente utilizados no
106 manejo de dor pós-operatória, por serem bastante efetivos no fornecimento de analgesia em
107 pequenos animais [46]. O tramadol é atualmente um dos opióides mais utilizados em
108 medicina veterinária para o tratamento da dor pós-operatória em cães [34]. Tem ação central
109 e é utilizado principalmente no tratamento de dores moderadas e intensas, agudas ou crônicas
110 [7,15,33,48]. Tem duplo mecanismo de ação no qual ativa os receptores de opióides μ e
111 também como um α -2 agonista inibindo a receptação de serotonina e noradrenalina, com ação
112 central [1,13,14,15,20,47]. Na medicina veterinária, existe um interesse considerável no uso
113 do tramadol para administrar a dor perioperatória aguda e a dor crônica em cães e gatos [29].

114 Existem apenas algumas investigações fundamentalmente concebidas para comparar a
115 administração de tramadol pré versus pós-operatória em pacientes veterinários e o controle
116 preventivo da dor continua controverso [31,62]. Numerosos estudos sugeriram certo benefício
117 na administração de medicamentos analgésicos antes da incisão cirúrgica, porém a pesquisa
118 sobre técnica ideal, medicamento ideal e tempo ideal de aplicação ainda está em andamento
119 para melhores resultados no tratamento da dor pós-operatória [27,39]. Portanto o objetivo
120 deste estudo foi avaliar a analgesia preemptiva do cloridrato de tramadol em
121 ovariohisterectomia de cadelas, submetidas a três protocolos distintos.

122

MATERIAL E MÉTODOS

123 Animais

124 Após aprovação pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UNIJUÍ –
125 CEUA/UNIJUÍ sobre o protocolo número 002/2013, foram selecionadas 29 cadelas, sem raça
126 definida e de idades variadas, com peso médio de 10,4 kg±5,56 as quais foram submetidas à
127 ovariectomia eletiva. Os animais que compuseram o estudo foram provenientes da
128 sociedade protetora de animais do município de Ijuí e passaram por um período de adaptação
129 de dois dias ao ambiente experimental e ao contato com os observadores, antes da realização
130 do procedimento cirúrgico. Após exames pré-operatórios e avaliação clínica, os animais
131 foram divididos em três grupos. O primeiro grupo (CT-MPA) com nove cadelas, recebeu
132 Cloridrato de tramadol (6 mg/kg - IM) apenas na medicação pré-anestésica (MPA). O
133 segundo grupo (CT-6) com oito cadelas, recebeu apenas uma dose do fármaco, seis horas
134 antes da MPA e o terceiro grupo (CT-24) com 12 cadelas, recebeu tramadol a cada seis horas,
135 durante 24 horas antes da MPA.

136 Os animais ainda foram submetidos a jejum sólido de 12 horas e líquido de 2 horas.
137 As cirurgias foram realizadas no Hospital Veterinário da Universidade Regional do Noroeste
138 do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, seguindo a técnica descrita por Fossum, 2014,
139 utilizando-se protocolo anestésico composto de medicação pré-anestésica com Cloridrato de
140 tramadol (6 mg/kg IM), indução com propofol (4 mg/kg IV), manutenção anestésica com
141 isoflurano, em circuito semifechado e como antibiótico-profilaxia transoperatória utilizou-se
142 a ampicilina (5mg/kg IV) trinta minutos antes do procedimento.

143 Parâmetros avaliados

144 Foram avaliados os parâmetros de Frequência cardíaca (FC), Frequência respiratória
145 (*f*), Pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura retal, com estetoscópio, doppler e

146 termômetro digital, antes da MPA, após a indução anestésica, após o início do procedimento
147 cirúrgico e a cada 10 minutos durante o transoperatório, até a extubação orotraqueal. Animais
148 que requereram resgate analgésico transoperatório, baseados nos parâmetros fisiológicos,
149 receberam cloridrato de fentanila (4µg/kg IV) em bolus.

150 Avaliação algica

151 A avaliação algica pós-operatória foi realizada por dois observadores, cegos aos
152 protocolos de analgesia preemptiva. Para tanto, utilizou-se a Escala de Glasgow, seguida pela
153 EVA, em intervalos de uma hora, iniciando-se uma hora após a extubação do animal. Os
154 avaliadores estiveram presentes durante todo o período de avaliação (seis horas após
155 extubação) para intervenção a qualquer momento de manifestação de dor dos animais. A
156 analgesia resgate foi realizada no momento em que a avaliação pela EVA atingia 33%,
157 indicando dor. Para tanto, aplicava-se 6 mg/kg de tramadol por via intramuscular e 1 mg/kg
158 de Cetoprofeno por via subcutânea. Caso o animal não manifestasse dor até seis horas após a
159 MPA, nesse momento, era aplicado apenas a dose de tramadol, intervalo mínimo de indicação
160 dessa medicação, e continuava-se a avaliação até o resgate. Ao final de todas as avaliações, o
161 animal recebia a medicação anti-inflamatória e era liberado. Após a aplicação do resgate, os
162 avaliadores prosseguiam a avaliação por mais uma hora, certificando-se da eficácia da
163 medicação.

164 Análise estatística

165 Os dados obtidos foram analisados através do programa Statistical Analysis System
166 (SAS) versão 9.2, utilizando-se o teste de Tukey para comparar os grupos e seus tempos de
167 avaliação, com o $P < 0,005$ e nível de significância de 95%.

168

RESULTADOS

169 Os escores de dor pós-operatória em ambas as escalas de avaliação, apresentaram
170 menores valores na primeira e segunda hora no grupo CT-24, quando comparado com os
171 demais grupos. Nas terceira e quarta horas de avaliação, os escores de dor não foram distintos
172 entre os três grupos, entretanto as disparidades voltaram a ocorrer nas avaliações
173 subsequentes. Nas duas últimas horas de avaliação, o grupo CT-6 apresentou o menor índice
174 de dor, conforme observado da tabela 1.

175 Na escala visual analógica (EVA), foi possível observar diferença estatística entre os
176 grupos apenas na sexta hora (Gráfico 1), sendo o grupo CT-6 (1,925) menor que os demais
177 (CT-MPA – 3,616 e CT-24 – 3,493). Na escala de Glasgow, os grupos apresentaram diferença
178 estatística na primeira, segunda e quinta hora (Gráfico 2). Na primeira hora, o grupo CT-24
179 (0,925) obteve menor índice quando comparado com os grupos CT-6 (2,4875) e CT-MPA
180 (3,200). Na segunda hora, houve diferença entre os grupos CT-6 e CT-24, onde o grupo CT-
181 24 (1,465) teve índice menor do que o CT-6 (3,337). Ambos também se diferenciaram na
182 quinta hora, porém neste momento, houve uma inversão de resultados, sendo o grupo CT-6
183 (1,524) menor que o CT-24 (3,035).

184 As duas escalas de dor, EVA e Glasgow, obtiveram resultados semelhantes ao longo
185 das avaliações, diferindo em apenas três momentos. Na primeira hora, o grupo CT-6
186 apresentou a EVA (0,625) com menores índices do que a escala de Glasgow (2,487). Na
187 segunda hora, a EVA (1,356) do grupo CT-MPA demonstrou-se menor que a Glasgow
188 (2,9544) e no grupo CT-6, a EVA (1,187) também foi inferior (Glasgow 3,337).

189 O resgate analgésico foi realizado em seis animais (6/9 animais ou 66,66%) do grupo
190 CT-MPA, em quatro animais (4/8 animais ou 50%) do grupo CT-6 e em nove animais (9/12
191 animais ou 75%) do grupo CT-24, mas nos grupos CT-6 e CT-24 ocorreu resgate após a
192 quarta hora de avaliação, enquanto no grupo CT-MPA, na primeira hora após a extubação, já

193 houve resgate em um dos animais. Ao final das seis horas de avaliação, o grupo CT-6
194 apresentou o maior número de animais ainda sob avaliação (4/8 animais ou 50%), entretanto,
195 nos grupos CT-MPA e CT-24, apenas três mantiveram-se abaixo dos escores de dor (3/9
196 animais ou 33% e 3/12 animais ou 25%, respectivamente).

197 DISCUSSÃO

198 A hipótese da analgesia preventiva afirma que, se a analgesia inicia antes da
199 estimulação cirúrgica, sua eficácia é maior. Vários estudos descreveram as estratégias
200 preventivas de controle da dor, demonstrando a redução da dor pós-operatória e da
201 necessidade de analgésicos [6,17,19,23,24,57].

202 No presente trabalho, identificaram-se menores índices de dor nos grupos que
203 receberam mais de uma dose de cloridrato de tramadol (CT-6 e CT-24) quando comparado
204 com o grupo que recebeu apenas uma dose na MPA (CT-MPA). Dessa forma, infere-se à
205 administração repetida do tramadol, o maior efeito analgésico, oportunizando que o
206 medicamento atinja o nível sérico apropriado, e, portanto, a dor seja gerenciada de forma mais
207 rápida, eficaz e ininterrupta [8,35,42,43,45].

208 No primeiro e segundo momentos de avaliação, os grupos CT-6 e CT-24 obtiveram os
209 menores índices dor. O momento crítico na avaliação algica para todos os grupos foi no
210 quarto tempo, onde igualaram-se, estatisticamente, os índices de dor. Entende-se que esse
211 fato, baseia-se no intervalo de ação do tramadol, que por agir adequadamente durante seis
212 horas, poderia nesse momento ter seu efeito próximo ao fim. Cabe ressaltar, que em todos os
213 animais, a última aplicação de tramadol, ocorreu no momento da MPA, e após seis horas,
214 antes de quinta avaliação receberam outra dose de tramadol. Na quinta hora de avaliação, o
215 estímulo doloroso dos grupos CT-MPA e CT-6 reduziu em relação a avaliação anterior. Isso

216 ocorreu, devido a aplicação do analgésico dentro do seu intervalo de ação. Em alguns dos
217 pacientes, esse momento ocorreu minutos antes de iniciar a quinta avaliação.

218 Distinto dos demais, o grupo CT-24 não apresentou redução nos índices de dor e se
219 manteve constante até o final da avaliação. Tal fato poderia encontrar explicação no trabalho
220 que utilizou a associação de metamizol e tramadol, e concluíram que quando administrados
221 em dose única, foi observada potencialização do efeito antinociceptivo, enquanto
222 administrações repetidas, levaram ao desenvolvimento da tolerância a esse efeito, perdendo a
223 eficácia almejada [40].

224 Nas últimas duas horas de avaliação, o grupo CT-6 apresentou os menores índices de
225 dor. Ainda que outro trabalho demonstre que aplicação repetida de tramadol resultou em
226 taquifilaxia [38], nesse caso, o grupo CT-6, recebeu apenas uma dose extra ao protocolo
227 tradicional de utilização do fármaco, enquanto o grupo CT-24, recebeu quatro doses extras.
228 Apesar de amplamente utilizado, o mecanismo de ação do tramadol não é completamente
229 compreendido [49], sendo sugerido estudos para o melhor entendimento da sua ação
230 preemptiva.

231 As duas escalas utilizadas, trazem consigo limitações. Na EVA, a fragilidade está no
232 fato de se numerar um julgamento subjetivo e definido conforme padrões pré-existentes na
233 percepção de cada avaliador [18]. Na escala de Glasgow, propõem-se a objetivação de
234 parâmetros representativos do desconforto ou da dor, mas esbarram em problemas como a
235 não-linearidade, definições arbitrárias e falta de validação [16]. A diferença estatística
236 identificada entre as duas escalas usadas nesse estudo, se deve ao fato que todas as escalas são
237 caracterizadas pela dependência da avaliação subjetiva de comportamentos [16]. A escala
238 visual analógica (EVA) foi escolhida como determinante por se mostrar sensível e confiável
239 na pesquisa veterinária [9,36], e o escore para intervenção analgésica (33%) foi selecionado

240 com base nos escores que indicariam dor de leve a moderada, e, portanto, não submeteriam as
241 pacientes ao desconforto [5].

242 Com base no número de resgates analgésicos realizados em cada grupo, por hora de
243 avaliação, foi possível observar que o grupo que recebeu apenas uma dose de tramadol na
244 MPA (CT-MPA), ocorreu resgate logo na primeira hora de avaliação. Entretanto, os grupos
245 que realizaram mais de uma dose de tramadol (CT-6 e CT-24), os resgates iniciaram na quarta
246 hora, demonstrando maior duração do efeito analgésico do tramadol quando utilizado de
247 forma preemptiva. Cabe ressaltar que, a quarta hora de avaliação de todos os animais desse
248 trabalho, coincidiu com a proximidade da quinta hora de efeito da última aplicação do
249 analgésico (MPA). Onde o efeito do fármaco encontrava-se próximo ao seu final. Nesse
250 trabalho, optou-se pela retirada dos animais após a aplicação do resgate, composto por
251 opióide e AINES. Nesse sentido, não houve avaliação subsequente, ao menos para a
252 constatação do efeito do resgate.

253 Em estudo sobre osteotomia de nivelamento do platô tibial para correção de ligamento
254 cruzado cranial rompido em cães, foi possível observar a eficácia do tramadol, administrado
255 em dose única de 2 mg/kg IV, durante as primeiras 8 horas pós-operatória, quando comparado
256 com a administração de 2mg/kg de tramadol extradural [58]. Ainda, em outro estudo,
257 verificou-se uma maior duração da analgesia pós-operatória e redução do requisito de
258 analgésico resgate com o uso do tramadol preventivo na dose de 1 mg/kg IV, quando
259 comparado com o ceterolaco de trometamina na dose de 1 mg/kg IV [10].

260 Considerando o número de animais nas diferentes horas de avaliação, o grupo que
261 recebeu uma dose de tramadol preemptivamente, apresentou menores índices de dor,
262 permanecendo mais tempo sob avaliação. Conforme demonstrado, 50% dos animais desse
263 grupo, ainda estavam sob avaliação na sexta e última hora. Em contrapartida, o grupo que

264 recebeu quatro doses de tramadol preemptivamente, foi o que concluiu as seis horas de
265 avaliação com menos animais. Adicionado a isso, esse grupo não demonstrou redução de
266 valores de dor, após a aplicação da segunda dose de tramadol, aplicada seis horas depois da
267 MPA (próximo à quinta hora de avaliação). Isso reforça os resultados apresentados por
268 Moreno-Rocha et al. (2015), sobre o efeito de tolerância ao agente analgésico após a
269 aplicação de múltiplas doses.

270 Em trabalho envolvendo analgesia em pessoas, foi demonstrada a eficácia do tramadol
271 associados a outras medicações. A combinação do cloridrato de tramadol, 100 mg em 10 ml
272 IV 30 minutos antes da cirurgia, associada ao complemento de infusão de morfina 0,02 mg/kg
273 controlada pelo paciente, após a histerectomia, produziu efeitos analgésicos superiores,
274 quando comparados com o mesmo regime analgésico que omitiu o tramadol preventivo [61].

275 A dosagem do tramadol em cães ainda não está bem definida, podendo variar de um a
276 10 mg/kg [28,30,37]. Na presente pesquisa optou-se pela dose de 6 mg/kg, entendendo tratar-
277 se do único analgésico a compor o protocolo anestésico.

278 CONCLUSÃO

279 O uso de Cloridrato de tramadol de forma preemptiva, com apenas uma dose anterior à
280 medicação pré-anestésica, resulta em maior efeito analgésico no período pós-operatório
281 imediato, quando comparado com os grupos que receberam tramadol apenas na medicação
282 pré-anestésica e ao grupo que recebeu quatro doses de tramadol antes da medicação pré-
283 anestésica.

284 REFERÊNCIAS

285 **1 Alayed N., Alghanaim N., Tan X. & Tulandi T. 2014.** Preemptive use of gabapentin in
286 abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*.
287 123(6): 1221–9.

288 **2 Alves A. S., Campello R. A. V., Mazzanti A., Alievi M. M., Faria R. X., Stedile R. &**
289 **Braga, F. A. 2001.** Emprego do anti-inflamatório não esteroide ketoprofeno na analgesia
290 preemptiva em cães. *Ciência Rural*. 31(3): 439-444.

291 **3 Azevedo P. R. A. S. 2009.** A problemática da dor no período peri-operatório em canídeos.
292 Dissertação de Mestrado Integrado, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica
293 de Lisboa, Lisboa.

294 **4 Bonnet F. & Marret E. 2005.** Influence of anaesthetics and analgesic techniques on
295 outcome after surgery. *British journal of Anaesthesia*. 95(1): 52–58.

296 **5 Brondani J. T., Luna S. P. & Padovani C. R. 2011.** Refinement and initial validation of a
297 multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats.
298 *American Journal of Veterinary Research*. 72(2): 174-183.

299 **6 Dahl J. B. & Kehlet H. 1991.** Non steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in
300 severe postoperative pain. *British Journal of Anaesthesia*. 66(6): 703–712.

301 **7 Dayer P., Desmeules J. & Collart L. 1997.** Pharmacologie du tramadol. *Drugs*. 53(2): 18-
302 24.

303 **8 Desmeules, J. A., Piquet, V., Collart, L., Dayer, P. 1996.** Contribution of monoaminergic
304 modulation to the analgesic effect of tramadol. *British Journal of Clinical Pharmacology*.
305 41(1): 7-12.

306 **9 Devitt C. M., Cox R. E. & Hailey, J. J. 2005.** Duration, complications, stress, and pain of
307 open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted
308 ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 227(6):
309 921–927.

- 310 **10 El-Deeb A. & El-Morsy G. Z. 2011.** Comparison of preemptive analgesic effect of
311 intravenous ketorolac versus tramadol in pediatric inguinal herniotomy: A randomized
312 double-blind study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 27: 207–211.
- 313 **11 Farzi F., Nabi B. N., Mirmansouri A., Fakoor F., Roshan Z. A., Biazar G. & Zarei T.**
314 **2016.** Postoperative Pain After Abdominal Hysterectomy: A Randomized, Double-Blind,
315 Controlled Trial Comparing the Effects of Tramadol and Gabapentin as Premedication.
316 *Anesthesiology and Pain Medicine*. 6(1): p.1-5.
- 317 **12 Fossum T. W. 2014.** Cirurgia do sistema reprodutivo e genital. In: *Cirurgia de pequenos*
318 *animais*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.780-855.
- 319 **13 Gaynor J. S. & Muir W. W. 2009.** *Manual de controle da dor em Medicina Veterinária*.
320 2.ed. São Paulo: MedVet, 643p.
- 321 **14 Giorgi M. 2012.** Tramadol and tapentadol hydrochloride: an old and a novel atypical
322 opioid drug. An overview on their present and potential applications. *Medycyna*
323 *Weterynaryjna*. 68(11): 643-646.
- 324 **15 Grond S. & Sablotzki A. 2004.** Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical*
325 *Pharmacokinetics*. 43(13): 879-923.
- 326 **16 Hansen B. D. 2003.** Assessment of Pain in Dogs: Veterinary Clinical Studies. *ILAR*
327 *Journal*. 44(3): 197-205.
- 328 **17 Hill C. M., Balkenohl M., Thomas D. W., Walker R., Mathé H. & Murray G. 2001.**
329 Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *European Journal of Pain*. 5(2): 119–
330 24.

331 **18 Holton L. L., Scott E. M., Nolan A. M., Reid J., Welsh E. & Flaherty D. 1998.**
332 Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of the American*
333 *Veterinary Medical Association*. 212(1): 61-66.

334 **19 Hval K., Thagaard K. S., Schlichting E. & Raeder J. 2007.** The prolonged postoperative
335 analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug
336 (rofecoxib) before breast surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 105(2): 481–486.

337 **20 Ide S., Minami M. Ishihara K., Uhl G. R., Sora I. & Ikeda K. 2006.** Mu opioid receptor
338 dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology*. 51(3):
339 651–658.

340 **21 Isordia-Espinoza M. A., Pozos-Guillen A., Martinez-Rider R. & Perez-Urizar J. 2016.**
341 Dor: mecanismos envolvidos na sua transmissão e recursos terapêuticos aplicados à sua
342 inibição. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 21(5): 637-43.

343 **22 Katz J., Clarke H. & Seltzer Z. 2011.** Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesthesia &*
344 *Analgesia*. 113(5): 1242–53.

345 **23 Kehlet H. 2007.** Glucocorticoids for peri-operative analgesia: how far are we from general
346 recommendations? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 51(9): 1133–1135.

347 **24 Kehlet H. & Dahl J. B. 1993.** The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in
348 postoperative pain treatment. *Anesthesia & Analgesia*. 77(5): 1048–56.

349 **25 Kissin I. 2005.** Preemptive analgesia at the crossroad. *Anesthesia & Analgesia*. 100(3):
350 754-756.

351 **26 Klaumann P. R., Wouk A. F. P. F. & Sillas, T. 2008.** Patofisiologia da dor. *Archives of*
352 *Veterinary Science*. 13(1): 1-12.

353 **27 Köknel Talu G., Ozyalçin N. S., Balsak R. & Karadeniz M. 2008.** The efficacy of
354 preemptive ketamine and ropivacaine in pediatric patients: a placebo controlled, double-blind.
355 *Agri.* 20(2): 31–36.

356 **28 Kukanich B. & Papich M. G. 2011.** Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral
357 tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. *American Journal of Veterinary*
358 *Research.* 72(2): 256-262.

359 **29 Lamont L. A. 2008a.** Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. *Veterinary*
360 *Clinics of North America: Small Animal Practice.* 38(6): 1187–1203.

361 **30 Lamont L. A. 2008b.** Multimodal pain management in veterinary medicine: the
362 physiologic basis of pharmacologic therapies. *Veterinary Clinics of North America: Small*
363 *Animal Practice.* 38(6): 1173-1186.

364 **31 Lascelles B. D., Cripps P. L., Jones A. & Waterman-Pearson A. E. 1998.** Efficacy and
365 kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of
366 pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery.* 27(6): 568–582.

367 **32 Lemke K. A., Runyon C. L. & Horney B. S. 2002.** Effects of preoperative administration
368 of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing
369 elective ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*
370 221(9): 1268–1275.

371 **33 Lewis K. S. & Han N. H. 1997.** Tramadol: a new centrally acting analgesic. *American*
372 *Journal of Health-System Pharmacy.* 54(6): 643-652.

373 **34 Lorena S. E., Luna S. P., Lascelles B. D. & Corrente J. E. 2014.** Current attitudes
374 regarding the use of perioperative analgesia in dogs and cats by Brazilian veterinarians.
375 *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 41(1): 82-89.

- 376 **35 Martorella G., Cote J. & Choiniere M. 2008.** Pain catastrophizing: a dimensional
377 concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*. 63(4): 417–426.
- 378 **36 Mathews K. A. 2000.** Pain assessment and general approach to management. *Veterinary*
379 *Clinics of North America: Small Animal Practice*. 30(4): 729–755.
- 380 **37 McMillan C. J., Livingston A., Clark C. R., Dowling P. M., Taylor S. M., Duke T. &**
381 **Terlinde, R. 2008.** Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. *Canadian Journal of*
382 *Veterinary Research*. 72(4): 325-331.
- 383 **38 Minami K., Ogata J. & Uezono Y. 2015.** What is the main mechanism of tramadol?
384 *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 388(10): 999–1007.
- 385 **39 Moiniche S., Kehlet H. & Dahl J. B. 2002.** A qualitative and quantitative systematic
386 review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia.
387 *Anesthesiology*. 96(3): 725-741.
- 388 **40 Moreno-Rocha L. A., López-Muñoz F. J., Medina-López J. R. & Domínguez-Ramírez**
389 **A. M. 2016.** Effect of tramadol on metamizol pharmacokinetics and pharmacodynamics after
390 single and repeated administrations in arthritic rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 24(6):
391 674–684.
- 392 **41 Morgan J., Navarrete R., Muñoz-Rascón P., Domínguez J. M., Fernández-Sarmiento**
393 **J. A., Gómez-Villamandos R. J. & Granados M. M. 2013.** Postoperative analgesic effects
394 of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy.
395 *Research in Veterinary Science*. 95(1): 278–282.
- 396 **42 Narinder R. 2000.** Postoperative pain treatment. In Erdine S, editor. Pain. Istanbul-
397 Turkey: Nobel Medicine Publishing Ltd; 2000. pp. 124–41.

- 398 **43 Onal S. A. & Ozer B. 2004.** Pott disease in the differential diagnosis of low back pain.
399 *Agri.* 16(1): 55–57.
- 400 **44 Ong C. K., Lirk P., Seymour R. A. & Jenkins B. J. 2005.** The efficacy of preemptive
401 analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia.*
402 100(3): 757–773.
- 403 **45 Paice J. A. 2002.** Understanding nociceptive pain. *Nursing.* 32(3): 74– 75.
- 404 **46 Pascoe P. J. 2000.** Opioids Analgesics. *Journal of Veterinary Clinics of North America.*
405 30(4): 757-752.
- 406 **47 Rawal N. & Berggren L. 1994.** Organization of acute pain services: a lowcost model.
407 *Pain.* 57(1): 117–23.
- 408 **48 Scott L. J. & Perry C. M. 2000.** Tramadol e a review of its use in perioperative pain.
409 *Drugs.* 60(1): 139-176.
- 410 **49 Shiga Y., Minami K., Shiraishi M., Uezono Y., Murasaki O., Kaibara M. &**
411 **Shigematsu A. 2002.** The Inhibitory Effects of Tramadol on Muscarinic Receptor-Induced
412 Responses in *Xenopus* Oocytes Expressing Cloned M3 Receptors. *Anesthesia & Analgesia.*
413 95(5): 1269 –1273.
- 414 **50 Silva F. L. 2011.** Analgesia preemptiva em cadelas submetidas à
415 ovariosalpingohisterectomia: Avaliação de distintos protocolos terapêuticos. Programa de
416 Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI.
- 417 **51 Silva J. A. & Ribeiro Filho N. P. 2011.** A dor como um problema psicofísico. *Revista*
418 *Dor.* 12(2): 138-151.
- 419 **52 Slingsby L. S., Murison P. J., Goossens L., Engelen M. & Waterman-Pearson A. E.**
420 **2006.** A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation

421 for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 33:
422 313–327.

423 **53 Slingsby L. S., Taylor P. M. & Murrell J. C. 2011.** A study to evaluate buprenorphine at
424 40 mcg kg⁽⁻¹⁾ compared to 20 mcg kg⁽⁻¹⁾ as a post-operative analgesic in the dog. *Veterinary*
425 *Anaesthesia and Analgesia*. 38(6): 584–593.

426 **54 Teixeira M. W. 2005.** Dor em pequenos animais. *Revista do Conselho Federal de*
427 *Medicina Veterinária*. (34): 31-41.

428 **55 Tsai T-Y., Chang† S-K., Chou P-Y. & Yeh, L-S. 2013.** Comparison of postoperative
429 effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing
430 ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 40: 615–622.

431 **56 Vadivelu N., Mitra S., Schermer E., Kodumudi V., Kaye A. D. & Urman R. D. 2014.**
432 Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local and Regional*
433 *Anesthesia*. 29: 17–22.

434 **57 Vallejo M. C., Phelps A. L., Sah N., Romeo R. C., Falk J. S., Johnson R. R., Keenan**
435 **D. M., Bonaventura M. A. & Edington H. D. 2006.** Preemptive analgesia with bupivacaine
436 for segmental mastectomy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 31(3): 227–232.

437 **58 Vettorato E., Zonca A., Isola M., Villa R., Gallo M., Ravasio G., Beccaglia M.,**
438 **Montesissa C. & Cagnardi P. 2010.** Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and
439 extradural tramadol in dogs. *Veterinary Journal*. 183(3): 310-315.

440 **59 Viñuela-Fernández, I., Jones, E., Welsh, E. M., Fleetwood-Walker, S. M. 2007.** Pain
441 mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion
442 animals. *The Veterinary Journal*. 174(2): 227-239.

443 **60 Wagner A. E., Worland G. A., Glawe J. C. & Hellyer P. W. 2008.** Multicenter,
444 randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs.
445 *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 233(1): 109–115.

446 **61 Wang F., Shen X., Xu S. & Liu, Y. 2009.** Preoperative tramadol combined with
447 postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-
448 blind, randomized, controlled trial. *Pharmacological Records.* 61(6): 1196-1205.

449 **62 Welsh E. M., Nolan A. M. & Reid, J. 1997.** Beneficial effects of administering carprofen
450 before surgery in dogs. *Veterinary Record.* 141(10): 251–253.

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

Hora de Avaliação	Grupo		Grupo		Grupo	
	CT-MPA		CT-6		CT-24	
	EVA	Glasgow	EVA	Glasgow	EVA	Glasgow
<i>1h</i>	1,6889	3,2	0,625	2,4875	1,5892	0,9258
<i>2h</i>	1,3563	2,9544	1,1875	3,3375	1,3958	1,4658
<i>3h</i>	1,65	2,4413	1,875	2,0375	2,1308	1,5242
<i>4h</i>	2,3071	2,7714	2,725	2,7875	3,2492	2,3292
<i>5h</i>	2,268	2,363	0,8	1,525	3,3948	3,035
<i>6h</i>	3,6167	4,7367	1,925	2,75	3,4933	2,3167

464 Tabela 1: Índices de dor encontrado nos grupos CT-MPA (tramadol apenas na MPA), CT-6
465 (tramadol seis horas antes da cirurgia) e CT-24 (tramadol 24 horas antes da cirurgia) e nas
466 duas escalas, Escala visual analógica e Escala de Glasgow, durante as seis horas de avaliação
467 pós-operatória.

468

469

470

471

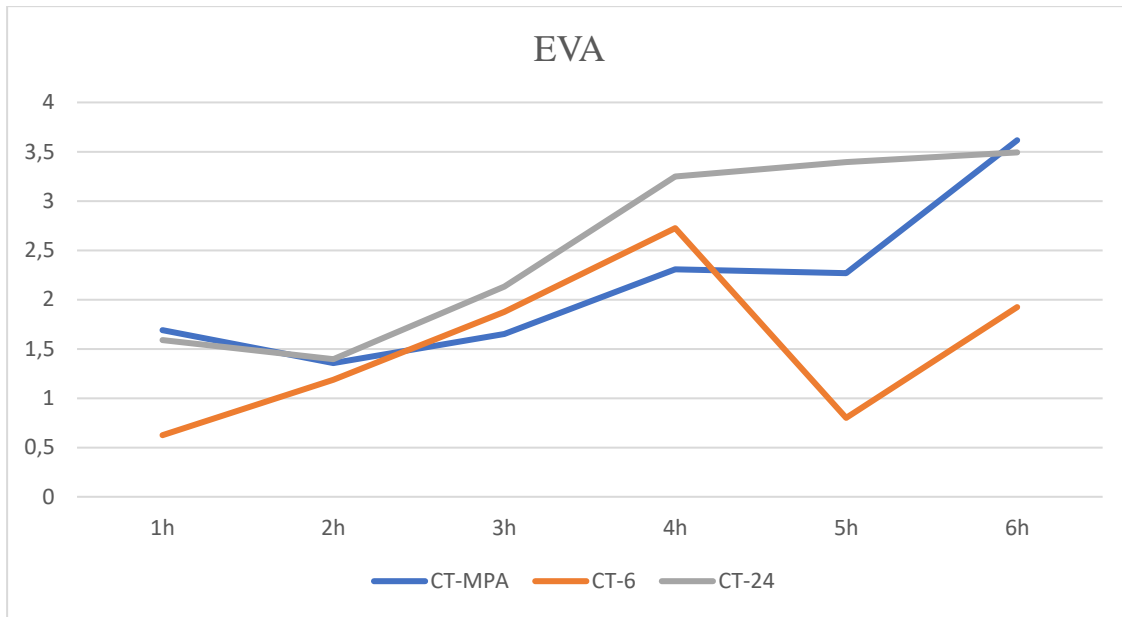
472

473

474

475

476



477

478 Gráfico 1: Avaliação de dor da Escala Visual Analógica (EVA) dos grupos CT-MPA
479 (tramadol apenas na MPA), CT-6 (tramadol seis horas antes da cirurgia) e CT-24 (tramadol
480 24 horas antes da cirurgia) nos seis tempos de avaliação.

481

482

483

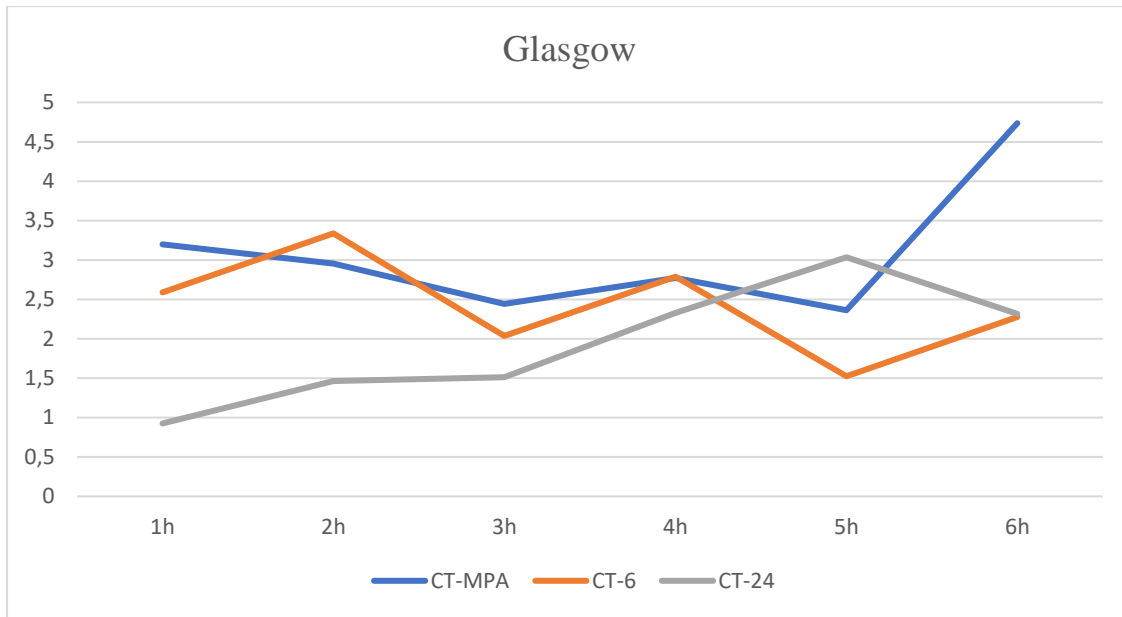
484

485

486

487

488



489

490 Gráfico 2: Avaliação de dor da Escala de Glasgow dos grupos CT-MPA (tramadol apenas na
491 MPA), CT-6 (tramadol seis horas antes da cirurgia) e CT-24 (tramadol 24 horas antes da
492 cirurgia) nos seis tempos de avaliação.

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

3 CONCLUSÃO

Pode-se afirmar que a analgesia preemptiva com Cloridrato de tramadol na dose de 6 mg/kg intramuscular, em cadelas que realizaram ovariohisterectomia é adequada para controle da dor pós-operatória. A preempção com apenas uma dose de tramadol anterior à medicação pré-anestésica, apresentou maior efeito analgésico quando comparada a quatro doses consecutivas do fármaco ou a dose única na medicação pré-anestésica.

REFERÊNCIAS

- ALAYED, N. et al. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*, v.123, n.6, p.1221–9, 2014.
- ALVES, A. S. et al. Emprego do anti-inflamatório não esteroide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. *Ciência Rural*, v.31, n.3, p.439-444, 2001.
- AZEVEDO, P.R.A.S. A problemática da dor no período peri-operatório em canídeos. Dissertação de Mestrado Integrado, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2009.
- BASSANEZI, B. S. B., OLIVEIRA FILHO, A. G. D. E. Analgesia pós-operatória. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia*, v.33, n. 2, p.116-122, 2006.
- BECKMAN, B. Anesthesia and Pain Management for Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, n.43, p.669–688, 2013.
- BONNET, F., MARRET, E. Influence of anaesthetics and analgesic techniques on outcome after surgery. *British journal of Anaesthesia*, v.95, p.52–58, 2005.
- DAYER, P., DESMEULES, J., COLLART, L. Pharmacologie du tramadol. *Drugs*, v.53, n.2, p.18-24, 1997.
- EL-DEEB, A., EL-MORSY, G. Z. Comparison of preemptive analgesic effect of intravenous ketorolac versus tramadol in pediatric inguinal herniotomy: A randomized double blind study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, n.27, p.207–211, 2011.
- FARZI, F. et al. Postoperative Pain After Abdominal Hysterectomy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial Comparing the Effects of Tramadol and Gabapentin as Premedication. *Anesthesiology and Pain Medicine*, v.6, n.1, p.1-5, 2016.
- 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., MUIR, W. W. *Manual de controle da dor em Medicina Veterinária*. 2.ed. São Paulo: MedVet, 2009. 643p.
- GILLEN, C. et al. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v.362, p.116–21, 2000.

- GIORGI, M. Tramadol and tapentadol hydrochloride: an old and a novel atypical opioid drug. An overview on their present and potential applications. *Medycyna Weterynaryjna*, v.68, n.11, p.643-646, 2012.
- GROND, S., SABLOZTZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics*, v.43, p.879-923, 2004.
- HOLTON, L. L. et al. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.212, p.61-66, 1998.
- IDE, S. et al. Mu opioid receptor dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology*, v.51, p.651-8, 2006.
- KATZ, J., CLARKE, H., SELTZER, Z. Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesthesia & Analgesia*, v.113, p.1242-53, 2011.
- KLAUMANN, P. R., WOUK, A. F. P. F., SILLAS, T. Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*, v.13, n.1, p.1-12, 2008.
- KUKANICH, B., PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v.27, p.239-246, 2004.
- 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.
- LAMONT, L. A. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.38, p.1187-1203, 2008.
- LASCELLES, B. D. et al. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, v.27, p.568-82, 1998.
- LEMKE, K. A., RUNYON, C. L., HORNEY, B. S. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.221, p.1268-1275, 2002.

LEWIS, K. S., HAN, N. H. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v.54, p.643-652, 1997.

LORENA, S. E. et al. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesia in dogs and cats by Brazilian veterinarians. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 42, p. 82-89, 2014.

MASTROCINQUE, S., FANTONI, T. D. Modulação da resposta neuroendócrina à dor pós-operatória em cães. *Clínica Veterinária*, n.31, p.25-29, 2001.

MINAMI, K., OGATA, J., UEZONO, Y. What is the main mechanism of tramadol? *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v.388, p.999–1007, 2015.

MORGAN, J. et al. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Research in Veterinary Science*, v.95, p.278–282, 2013.

ONG, C. K. et al. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, v.100, p.757–73, 2005.

PAOLOZZI, R. J. Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. *Ciência Rural*, v.41, n.8, p.1417-1423, 2011.

PASCOE, P. J. Opioids Analgesics. *Journal of Veterinary Clinics of North America*, v. 30, n. 4, p.757-752, 2000.

RAFFA, R. B. et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, na 'atypical' opioid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 260, p. 275-285, 1992.

RAWAL, N., BERGGREN, L. Organization of acute pain services: a lowcost model. *Pain*, v.57, n.1, p.117–23, 1994.

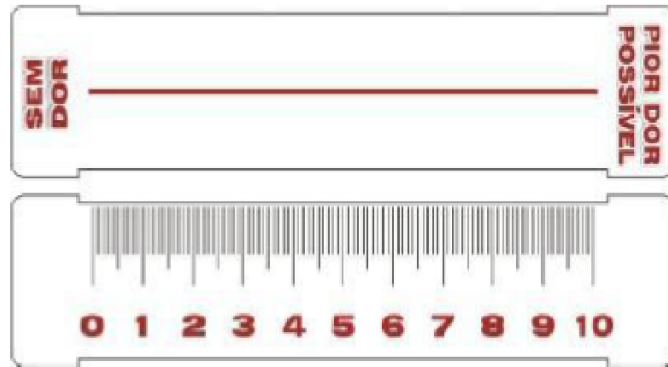
RIBEIRO, S., SCHMIDT, A. P., SCHMIDT, S. R. G. O uso de opióides no tratamento da dor crônica não oncológica: o papel da metadona. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v.52, n.5, p.644-651, 2002.

ROBERTSON, S. A. (2002) What is pain? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.221, p.202–205, 2002.

- SCOTT, L. J., PERRY, C. M. Tramadol e a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, v.60, p.139-76, 2000.
- SHIPTON, E. A. Tramadol – presente and future. *Anaesthesia and Intensive Care Journal*, v. 28, p. 363-374, 2000.
- SILVA, F. L. Analgesia preemptiva em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia: Avaliação de distintos protocolos terapêuticos. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI, 2011.
- SILVA, J. A., RIBEIRO FILHO, N. P. A dor como um problema psicofísico. *Revista Dor*, v.12, n.2, p.138-151, 2011.
- SLINGSBY, L. S. et al. A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.33, p.313–327, 2006.
- STOLETING, R. K. Pharmacology & physiology. In: *Anesthetic practice*. 3 ed Philadelphia: Lippincott – Raven, 1999, 814p.
- TEIXEIRA, M. W. Dor em pequenos animais. *Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária*, n.34, p.31-41, 2005.
- TEIXEIRA, R. C. et al. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v.40, n.6, p. 641-649, 2013.
- VADIVELU, N. et al. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. *Local and Regional Anesthesia*, v.29, p.17–22, 2014.
- VIÑUELA-FERNÁNDEZ, I. et al. Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal*, v.174, p.227-239, 2007.
- WELSH, E. M., NOLAN, A. M., REID, J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Veterinary Record*, v.141, p.251–253, 1997.

ANEXOS

Anexo I: Escala Visual Analógica (EVA). Linha reta horizontal de 100mm de comprimento, que descreve a intensidade dolorosa, variando entre nenhuma dor e pior dor possível, em cada uma das extremidades.



Anexo II: Escala de Glasgow

TABLE 1: Transformed weights applied to the behaviours scored within each of the seven categories of the modified composite measure pain scale

Category	Behaviour	Transformed weight
Demeanour	Aggressive/depressed	1.22
	Uninterested	1.56
	Nervous/anxious/fearful	1.13
	Quiet/indifferent	0.87
	Happy/content	0.08
Posture	Rigid	1.20
	Hunched	1.13
	Normal	0.00
Comfort	Uncomfortable	1.17
	Comfortable	0.00
Vocalisation	Cry	0.83
	Groan	0.92
	Scream	1.75
	Quiet	0.00
Attention to surgical wound	Chewing	1.40
	Licking/licking/rubbing	0.94
	Ignoring	0.00
Mobility	Refuses to move	1.56
	Stiff	1.17
	Slow/reluctant	0.87
	Lame	1.46
	Normal	0.0
Response to touch	Cry	1.37
	Flinch	0.81
	Snap	1.38
	Growl/guard	1.12
	Do nothing	0.0

Fonte: Murrell, J. C.; Psatha, E. P.; Scott, E. M.; Reid, J.; Hellebrekers, L. J. Veterinary Record, 2008.