

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

Paula Ivanir Schimites

**INFLUÊNCIA DA DOSE E FREQUÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO DO  
TRAMADOL NO PÓS-OPERATÓRIO DE GATAS SUBMETIDAS A  
OVARIOHISTERECTOMIA: PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS,  
BIOQUÍMICOS E ESTRESSE OXIDATIVO**

Santa Maria, RS  
2019

**Paula Ivanir Schimites**

**INFLUÊNCIA DA DOSE E FREQUÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO DO TRAMADOL  
NO PÓS-OPERATÓRIO DE GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA:  
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E ESTRESSE OXIDATIVO**

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

Orientador: Prof. Dr. André Vasconcelos Soares

Santa Maria, RS  
2019

Schimites, Paula Ivanir  
INFLUÊNCIA DA DOSE E FREQUÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO DO  
TRAMADOL NO PÓS-OPERATÓRIO DE GATAS SUBMETIDAS A  
OVARIOHISTERECTOMIA: PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS,  
BIOQUÍMICOS E ESTRESSE OXIDATIVO / Paula Ivanir  
Schimites.- 2019.  
35 f.; 30 cm

Orientador: André Vasconcelos Soares  
Coorientador: Alexandre Mazzanti  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Maria, Centro de Ciências Rurais, Programa de Pós  
Graduação em Medicina Veterinária, RS, 2019

1. Gatos 2. Estresse oxidativo 3. Efeitos  
hematológicos e Bioquímicos 4. Tramadol I. Vasconcelos  
Soares, André II. Mazzanti, Alexandre III. Título.

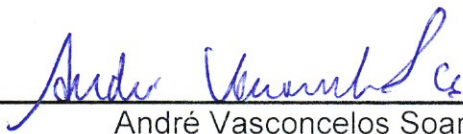
Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

Paula Ivanir Schimites

**INFLUÊNCIA DA DOSE E FREQUÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO DO TRAMADOL  
NO PÓS-OPERATÓRIO DE GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA:  
PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E ESTRESSE OXIDATIVO**

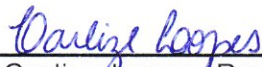
Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Cirurgia e Clínica Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Aprovada em 28 de fevereiro de 2019:



---

André Vasconcelos Soares, Dr. (UFSM)  
(Presidente/Orientador)



---

Carlize Lopes, Dra. (IFC)



---

Cíntia Melazzo de Andrade, Dra. (UFSM)

## AGRADECIMENTOS

*Primeiramente gostaria de agradecer todo apoio e ajuda recebida durante esses dois anos, principalmente durante a execução deste trabalho. Muito obrigada!*

*À orientação do Professor Dr. André Vasconcelos Soares, que desde o 6º semestre da graduação, no qual foi o meu professor de anestesiologia, sigo acompanhando e aprendendo não somente acerca da minha área de atuação, mas também sobre profissionalismo e ética. Também, por acreditar no meu potencial e me encorajar a seguir.*

*À Minha mãe, Ivanir Rubenich Schimites, ao meu pai, Paulo Gilberto Schimites, ao meu irmão, Paulo Guilherme Schimites e meu noivo, Anderson Henrique Muller, os quais me incentivaram e sempre torceram para que eu alcançasse meus objetivos e realizasse meus sonhos. Eles que compartilharam os momentos de angústia e insegurança, mas também estiveram presentes na minha defesa, momento de muita alegria! Amo vocês!*

*Aos meus colegas de pós-graduação, professores e estagiários. Muito obrigada pela presença de vocês nessa caminhada. O percurso não é fácil para ninguém, mas quando temos ao nosso lado pessoas de bem, que se entregam de corpo e alma para te ajudar, tudo torna-se mais tranquilo. A ajuda de vocês foi essencial para que esse trabalho tornasse realidade!*

*Às gatinhas que participaram do nosso projeto e aos tutores que confiaram suas gatas em nossas mãos, e que acreditaram na nossa proposta! Muito obrigada!*

## RESUMO

### **INFLUÊNCIA DA DOSE E FREQUÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO DO TRAMADOL NO PÓS-OPERATÓRIO DE GATAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA: PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E ESTRESSE OXIDATIVO**

AUTOR: Paula Ivanir Schimites

ORIENTADOR: Prof. Dr. André Vasconcelos Soares

Diversas classes de fármacos são utilizadas para controle da dor em felinos domésticos, entre eles destacam-se os opioides. Considerando a finalidade analgésica, e por ter uma apresentação comercial de baixo custo que permite aos tutores a administração por via oral, o tramadol é corriqueiramente prescrito, com doses, frequência de administração e duração de tratamento muito variáveis. Objetivou-se avaliar as consequências da administração de tramadol, em dois diferentes regimes de doses aplicados duas a três vezes ao dia pela via subcutânea, no pós-operatório de gatas submetidas à ovariohisterectomia, sobre os principais órgãos responsáveis pela sua metabolização e excreção, bem como os possíveis efeitos adversos dessa medicação. Um total de 37 gatas participaram deste estudo, ( $2,9 \pm 0,66$  kg;  $24,1 \pm 16,3$  meses), alocadas aleatoriamente em cinco grupos: GC (NaCl 0,9%, n=7), GT2b (tramadol 2 mg/kg, bid, n=8), GT2t (tramadol 2 mg/kg, tid, n=8), GT4b (tramadol 4 mg/kg, bid, n=6) e GT4t (tramadol 4 mg/kg, tid, n=8). Para avaliação do perfil oxidativo, foram realizadas coletas no período basal e após primeiras 12h e 24h do término do tratamento com tramadol, para avaliação da atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), mieloperoxidase (MPO), butirilcolinesterase (BuChE) e peroxidação lipídica (TBARS). Amostras de sangue foram coletadas para exames de hemograma, fibrinogênio e Corpúsculos de Heinz (CH), além de os bioquímicos albumina, proteínas plasmáticas totais, FA, ureia, ALT, AST, creatinina e a frutossamina, para comparação entre os tempos basal e no T 12h após término do tratamento com o tramadol, assim como amostra de urina para urinálises nesses mesmos momentos. Não foram observados efeitos adversos relacionados aos tratamentos propostos. O tramadol elevou a SOD em comparação ao controle em todos os momentos avaliados. SOD em GT2b e GT2t foi inferior à linha de base em 12 e 24 horas, respectivamente. GT4 BID ou TID elevou a CAT em comparação com tratamentos GT2. A lipoperoxidação foi diminuída pelo tramadol às 12h, embora esses medicamentos tivessem maior TBARS do que o controle às 24 horas e não houve diferença entre os grupos quanto à MPO. A MPO aumentou em todos os grupos, desde o início até 24 horas, com exceção do GT4t às 12 horas. O GT4t também apresentou albumina mais baixa, maiores corpos de Heinz e maior atividade de BuChE. De acordo com a avaliação dos parâmetros hematológicos do perfil oxidativo, hemograma e bioquímico e urinário, sugere-se a dose de 2mg / kg (SC) administrada a cada 8 horas.

Palavras-chave: Felinos. Alterações bioquímicas. Estresse oxidativo.

## ABSTRACT

### **INFLUENCE OF THE DOSE AND FREQUENCY OF ADMINISTRATION OF TRAMADOL IN CATS SUBMITTED TO OVARIOHYSTERECTOMY: HEMATOLOGICAL, BIOCHEMISTRY AND OXIDATIVE STRESS EVALUATION**

AUTHOR: Paula Ivanir Schimites  
ADVISER: André Vasconcelos Soares

Several classes of drugs are used to control pain in domestic felines, among them opioids. Tramadol is commonly prescribed in a variety of doses and dosage due to its analgesic properties, low cost, and ease of administrations by the owners. This study aimed to evaluate the effects of two doses of tramadol administered subcutaneously two to three times a day on liver, kidney, hematological and oxidative stress status. A total of 37 adult cats were randomly allocated in five groups: GC (NaCl 0.9%, n = 7), GT2b (tramadol 2 mg / kg, BID, n = 8), GT2t (tramadol 2 mg / kg, TID, n = 8), GT4b (tramadol 4 mg / kg, BID, n = 6) and GT4t, TID, n = 8). Blood was collected at baseline and 12 and 24 hours after ending the treatment for the evaluation of the activity of the enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), myeloperoxidase (MPO), butyrylcholinesterase (BuChE ) and lipoperoxidation (TBARS). Complete blood count, fibrinogen and Heinz bodies in addition to albumin, total plasma protein, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen, alanine transaminase, aspartate transaminase, creatinine and fructosamine were evaluated at baseline and 12 hours after ending tramadol administration. Urinalysis was performed at those same time points. No adverse effects were observed related to the proposed treatments. Tramadol elevated SOD in comparison to control in all evaluated time points. SOD in GT2b and GT2t was less than baseline at 12 and 24 hours, respectively. GT4 BID or TID elevated CAT in comparison to GT2 treatments. Lipoperoxidation was decreased by tramadol at 12h, although these medication had higher TBARS than control at 24 hours and no difference between groups were observed regarding MPO. MPO increased in all groups from baseline to 24 hours, except for GT4t at 12 hours. GT4t also had lower albumin, higher Heinz bodies and higher activity of BuChE. According to the evaluation of the hematological parameters of the oxidative, hemogram and biochemical profile, and urinary, it is suggested that the dose of 2mg / kg (SC) given every 8 hours is recommended. Key words: Analgesia, cats, biochemical changes, oxidative stress.

Key words: Cats, biochemical changes, oxidative stress.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Gráfico representando a atividade da SOD (A) e CAT (B) nos grupos, durante os tempos basal, 12 e 24 horas após o término do tratamento com tramadol ..... 27
- Figura 2. Gráfico com os resultados obtidos para a peroxidação lipídica (TBARS)(A), atividade da mieloperoxidase (MPO)(B) e butirilcolinesterase (BuChE)(C)..... 38



## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Valores das médias $\pm$ EP dos grupos para os principais parâmetros avaliados na urinálise.....	29
Quadro 2. Valores das médias $\pm$ EP dos grupos para os parâmetros bioquímicos albumina (ALB), aspartato transaminase (AST), creatinina (C), fosfatase alcalina (FA), ureia (U), proteínas totais (PPT), alanina aminotransferase (ALT) e frutosamina (FRUT) .....	30
Quadro 3. Valores das médias $\pm$ EP dos grupos para os parâmetros hematológicos hemograma (HT), leucócitos totais (LEU-T), Corpúsculos de Heinz (CH) e Fibrinogênio (FIB).....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

bpm –	Batimentos por minuto
BuChE –	Butirilcolinesterase
CAT –	Catalase
CH –	Corpúsculos de Heinz
CAM –	Concentração alveolar mínima
EDTA –	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ER –	Espécies reativas
<i>f</i> –	Frequência respiratória
FC –	Frequência cardíaca
HVU –	Hospital Veterinário Universitário
IM –	Intramuscular
IV –	Intravenoso
kg –	Kilogramas
LACVET –	Laboratório de análises clínicas veterinárias
MDA –	Malodialdeído
mg –	Miligramas
mL –	Mililitros
MPO –	Mieloperoxidade
mrm –	Movimentos respiratórios por minuto
PAS –	Pressão arterial sistólica
SOD –	Superóxido-dismutase
TBARS –	Índice de peroxidação lipídica
µg –	Microgramas
UPC –	Relação proteína/creatinina séricos

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>ARTIGO .....</b>	<b>15</b>
ABSTRACT .....	16
RESUMO .....	17
INTRODUÇÃO.....	17
MATERIAL E MÉTODOS.....	18
RESULTADOS .....	21
DISCUSSÃO .....	22
CONCLUSÃO.....	24
AGRADECIMENTOS .....	24
REFERÊNCIAS .....	24
LEGENDAS DAS FIGURAS .....	26
<b>2 CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>3 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a dor é considerada o quinto sinal vital, juntamente, com a temperatura, o pulso, frequência respiratória e pressão arterial (EPSTEIN et al., 2015). Conforme recomendações da *American Hospital Association* há diretrizes para a avaliação de dor em todos os pacientes, independente, dos sinais clínicos apresentados e, nos últimos anos, tem havido uma melhor compreensão sobre a ocorrência da dor em medicina veterinária. A dor causa um notório sofrimento ao animal, além de outras interferências como o retardo da alta hospitalar, o aumento do risco de complicações secundárias, como alterações no sistema neuroendócrino, imunológico e gastrointestinal (FANTONI, 2011).

Diversas classes de fármacos são utilizadas para o controle da dor em felinos domésticos, entre eles destacam-se os opioides, os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) e não esteroidais (AINEs), agonistas de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, antagonistas dos receptores NMDA, anestésicos locais, entre outros (BRONDANI et al., 2009; FANTONI, 2010b; LORENA et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015). Porém, considerando a finalidade analgésica, e por ter uma apresentação comercial de baixo custo que permite aos tutores a administração por via oral, o cloridrato de tramadol, analgésico opioide, é comumente prescrito (ROBERTSON, 2008; EPSTEIN et al., 2015).

O tramadol é um analgésico com duplo mecanismo de ação, que se liga ao receptor de opioides OP3, como agonista, e inibe a via monoaminérgica responsável pela recaptação de noradrenalina e serotonina, agindo assim como um  $\alpha$ -2 agonista e fornecendo, um mecanismo analgésico não opioide adicional (STEAGALL et al., 2008). Por esta razão, o tramadol é considerado um “opioide atípico” e é, parcialmente, inibido pela naloxona, um antagonista de opioides (GAYNOR & MUIR, 2009; FANTONI, 2010c; LACERDA et al., 2016). Além disso, a administração de ioimbina é capaz de reverter efeitos antinociceptivos do tramadol, sugerindo o papel dos receptores  $\alpha$ -2 na antinocicepção pela via monoaminérgica (FANTONI, 2010c; KUKANICH, 2013).

No transoperatório, estudos mostram que o tramadol diminui a CAM dos anestésicos voláteis e produz analgesia dependente da dose com efeitos colaterais cardiovasculares e respiratórios mínimos (CAGNARDI et al., 2011; BELLINI et al., 2017). O emprego deste fármaco se dá principalmente no tratamento da dor leve a moderada, e sua atividade opioide é produzida pelo metabólito ativo, resultante do seu metabolismo pelas enzimas do complexo P450. Acredita-se que o efeito opioide do tramadol seja, pelo menos em parte, relacionado ao seu metabólito O-desmetil-tramadol (M1). O seu metabolismo por meio da desmetilação

hepática para M1 tem sido relatado em várias espécies, em que o M1 liga-se aos receptores opioides OP3, com uma afinidade muito maior que o fármaco original, podendo contribuir significativamente para o efeito analgésico (PYPENDOP & ILKIW, 2007; EPSTEIN et al., 2015).

Os estudos acerca da duração de efeito do tramadol em gatos, apontam para uma meia vida terminal aproximada de 1,9 e 3,6 horas para tramadol e M1, respectivamente, de modo que a concentração sérica de tramadol diminui mais rapidamente do que a de M1 após administração, sendo este relacionado ao real efeito analgésico (CAGNARDI et al., 2011).

Os efeitos analgésicos do tramadol em gatos já foram demonstrados satisfatoriamente por Pypendop et al. (2009), utilizando 4 mg/kg a cada 6 horas, enquanto que a dose de 1 mg/kg administrada via subcutânea não apresentou efeito sobre o limiar nociceptivo mecânico ou térmico (STEAGALL et al., 2008). Assim, estudos a respeito da farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco ainda são escassos para a espécie e as posologias e frequência de administração atualmente indicadas e utilizadas merecem reavaliação.

Sobre os eritrócitos dos felinos, sabe-se que possuem uma alta concentração de ácidos graxos poli-insaturados, hemoglobina e oxigênio, se tornando altamente suscetíveis ao dano oxidativo (FIBACH & RACHMILEWITZ, 2008). A presença de 8 sulfidrilas (6 a mais, se comparada a outros mamíferos), torna essas células sanguíneas mais instáveis e suscetíveis à oxidação, levando à desnaturação proteica da membrana celular, o que gera a formação de corpúsculos de Heinz e subsequente hemólise (HARVEY et al., 2008).

As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ER) afetam a membrana plasmática dos eritrócitos, causando anormalidades como a oxidação dos tióis-proteicos e peroxidação lipídica. Como proteção contra os efeitos das ER, os eritrócitos possuem um sistema enzimático antioxidante composto pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx), que metabolizam as ER. A SOD catalisa a remoção do radical radical superóxido ( $O_2^-$ ) em peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), que é convertido em água e  $O_2$  pela reação com a CAT (MANDELKER, 2008).

Em resposta ao dano oxidativo, espera-se que a atividade dessas enzimas aumente, sendo reduzida conforme neutraliza as ER, como já foi demonstrado com o uso de diferentes fármacos como AINES, paracetamol e ácido acetilsalicílico (MOSSA et al., 2014).

Um constituinte importante da membrana dos eritrócitos são os lipídeos, os quais suscetíveis ao ataque dos radicais livres (peroxidação lipídica) que promovem a alterações na forma e na integridade da membrana, comprometendo a função dessas células, além da formação de produtos indesejados, como o malondialdeído (MDA). O MDA é uma substância

reativa ao ácido tiobarbitúrico formado como um subproduto da peroxidação lipídica e sua produção está relacionada à magnitude do estresse oxidativo, sendo, portanto, um marcador da lipoperoxidação (HALLIWELL et al., 1993; MANDELKER, 2008).

Outros ensaios como atividades da acetilcolinesterase, butirilcolinesterase e mieloperoxidase, que correspondem a marcadores de inflamação sistêmica de baixo grau, quando avaliadas em conjunto, podem refletir respostas do organismo frente a danos oxidativos (KETTLE & WINTERBOURN, 1997; DAS, 2007; EVANS ET AL., 2008).

As principais peculiaridades da espécie felina em relação aos caninos, além da diferença dos eritrócitos, em especial a estrutura da hemoglobina, já citada anteriormente, diz respeito às diferenças da metabolização hepática de fármacos, que juntas são as principais responsáveis pela maioria das reações adversas e casos de intoxicação em gatos (SOUZA & AMORIM, 2008). Na espécie felina, devido as diferenças no metabolismo de alguns fármacos, que afetam diretamente a eliminação da droga e/ou de seus metabólitos, resultam em diferentes concentrações desta substância ou de seus metabólitos, acarretando alterações na eficácia terapêutica e até em toxicidade (MOURÃO, 2009).

A glucuronidação é uma importante reação de conjugação que aumenta a hidrossolubilidade de compostos endógenos e exógenos (drogas e seus metabólitos) para facilitar a sua excreção através da urina ou da bile (LEHTONEN et al., 2010). Nos mamíferos, a reação mais importante é a conjugação de metabólitos com o ácido glicurônico, catalisada por uma família de enzimas microssomais, a uridina-difosfato-glicorunil transferase, presentes no fígado, rins, intestino, cérebro e pele. Porém, felinos apresentam deficiência nas reações de glucuronidação, que se justifica pela baixa expressão de glicuranyl transferases nesta espécie (MOURÃO, 2009).

O presente estudo, teve como objetivo avaliar as consequências da administração de tramadol, em dois diferentes regimes de doses, aplicados duas e três vezes ao dia, sobre os principais órgãos responsáveis pela sua metabolização e excreção, o fígado e os rins, respectivamente, ao identificar os possíveis efeitos adversos do tramadol nas funções renal e hepática, em gatas, através da avaliação de parâmetros hematológicos e urinálise além da influência do tratamento com tramadol sobre o status oxidativo sérico.

Os resultados que fazem parte desta dissertação estão apresentados sob a forma de um manuscrito científico, o qual encontra-se aqui organizado. Os itens Materiais e Métodos, Resultados, Discussão dos Resultados e Referências encontram-se no próprio manuscrito científico que encontra-se na íntegra, de maneira a proporcionar um melhor entendimento do estudo como um todo.

**ARTIGO**

TRABALHO A SER SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO  
Periódico: Pesquisa Veterinária Brasileira  
(ISSN: 1678-5150)

**INFLUÊNCIA DA DOSE E FREQUÊNCIA DE ADMINISTRAÇÃO DO  
TRAMADOL NO PÓS-OPERATÓRIO DE GATAS SUBMETIDAS A  
OVARIOHISTERECTOMIA: PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS,  
BIOQUÍMICOS E ESTRESSE OXIDATIVO**

## **Influência da dose e frequência de administração do tramadol no pós-operatório de gatas submetidas a ovariectomia: parâmetros hematológicos, bioquímicos e estresse oxidativo<sup>1</sup>**

Paula Ivanir Schimites<sup>2\*</sup> André Vasconcelos Soares<sup>2</sup>

**ABSTRACT.-** Schimites, P.I. & Vasconcelos, A.S. [Influence of the dose and frequency of administration of tramadol in cats submitted to ovariectomy: hematological, biochemistry and oxidative stress evaluation] Influência da dose e frequência de administração do tramadol no pós-operatório de gatas submetidas a ovariectomia: parâmetros hematológicos, bioquímicos e estresse oxidativo. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. 2Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima, 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: [paulinhaschi@gmail.com](mailto:paulinhaschi@gmail.com).

Several classes of drugs are used to control pain in domestic felines, among them opioids. Tramadol is commonly prescribed in a variety of doses and dosage due to its analgesic properties, low cost, and ease of administrations by the owners. This study aimed to evaluate the effects of two doses of tramadol administered subcutaneously two to three times a day on liver, kidney, hematological and oxidative stress status. A total of 37 adult cats were randomly allocated in five groups: GC (NaCl 0.9%, n = 7), GT2b (tramadol 2 mg / kg, BID, n = 8), GT2t (tramadol 2 mg / kg, TID, n = 8), GT4b (tramadol 4 mg / kg, BID, n = 6) and GT4t, TID, n = 8). Blood was collected at baseline and 12 and 24 hours after ending the treatment for the evaluation of the activity of the enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), myeloperoxidase (MPO), butyrylcholinesterase (BuChE ) and lipoperoxidation (TBARS). Complete blood count, fibrinogen and Heinz bodies in addition to albumin, total plasma protein, alkaline phosphatase, blood urea nitrogen, alanine transaminase, aspartate transaminase, creatinine and fructosamine were evaluated at baseline and 12 hours after ending tramadol administration. Urinalysis was performed at those same time points. No adverse effects were observed related to the proposed treatments. Tramadol elevated SOD in comparison to control in all evaluated time points. SOD in GT2b and GT2t was less than baseline at 12 and 24 hours, respectively. GT4 BID or TID elevated CAT in comparison to GT2 treatments. Lipoperoxidation was decreased by tramadol at 12h, although these medication had higher TBARS than control at 24 hours and no difference between groups were observed regarding MPO. MPO increased in all groups from baseline to 24 hours, except for GT4t at 12 hours. GT4t also had lower albumin, higher Heinz bodies and higher activity of BuChE. According to the evaluation of the hematological parameters of the oxidative, hemogram and biochemical profile, and urinary, it is suggested that the dose of 2mg / kg (SC) given every 8 hours is recommended. Key words: Analgesia, cats, biochemical changes, oxidative stress.

**INDEX TERMS:** Cats, biochemical changes, oxidative stress.

<sup>1</sup>Recebido em .....

Aceito para publicação em .....

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima, 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil. \*Autor para correspondência: [paulinhaschi@gmail.com](mailto:paulinhaschi@gmail.com).



## RESUMO

Diversas classes de fármacos são utilizadas para controle da dor em felinos domésticos, entre eles destacam-se os opioides. Considerando a finalidade analgésica, e por ter uma apresentação comercial de baixo custo que permite aos tutores a administração por via oral, o tramadol é corriqueiramente prescrito, com doses, frequência de administração e duração de tratamento muito variáveis. Objetivou-se avaliar as consequências da administração de tramadol, em dois diferentes regimes de doses aplicados duas a três vezes ao dia pela via subcutânea, no pós-operatório de gatas submetidas à ovariectomia, sobre os principais órgãos responsáveis pela sua metabolização e excreção, bem como os possíveis efeitos adversos dessa medicação. Um total de 37 gatas participaram deste estudo, ( $2,9 \pm 0,66$  kg;  $24,1 \pm 16,3$  meses), alocadas aleatoriamente em cinco grupos: GC (NaCl 0,9%, n=7), GT2b (tramadol 2 mg/kg, bid, n=8), GT2t (tramadol 2 mg/kg, tid, n=8), GT4b (tramadol 4 mg/kg, bid, n=6) e GT4t (tramadol 4 mg/kg, tid, n=8). Para avaliação do perfil oxidativo, foram realizadas coletas no período basal e após primeiras 12h e 24h do término do tratamento com tramadol, para avaliação da atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), mieloperoxidase (MPO), butirilcolinesterase (BuChE) e peroxidação lipídica (TBARS). Amostras de sangue foram coletadas para exames de hemograma, fibrinogênio e Corpúsculos de Heinz (CH), além de os bioquímicos albumina, proteínas plasmáticas totais, FA, ureia, ALT, AST, creatinina e a frutossamina, para comparação entre os tempos basal e no T 12h após término do tratamento com o tramadol, assim como amostra de urina para urinálises nesses mesmos momentos. Não foram observados efeitos adversos relacionados aos tratamentos propostos. O tramadol elevou a SOD em comparação ao controle em todos os momentos avaliados. SOD em GT2b e GT2t foi inferior à linha de base em 12 e 24 horas, respectivamente. GT4 BID ou TID elevou a CAT em comparação com tratamentos GT2. A lipoperoxidação foi diminuída pelo tramadol às 12h, embora esses medicamentos tivessem maior TBARS do que o controle às 24 horas e não houve diferença entre os grupos quanto à MPO. A MPO aumentou em todos os grupos, desde o início até 24 horas, com exceção do GT4t às 12 horas. O GT4t também apresentou albumina mais baixa, maiores corpos de Heinz e maior atividade de BuChE. De acordo com a avaliação dos parâmetros hematológicos do perfil oxidativo, hemograma e bioquímico e urinário, sugere-se a dose de 2mg / kg (SC) administrada a cada 8 horas.

**TERMOS DE INDEXAÇÃO:** Felinos, alterações bioquímicas, estresse oxidativo.

## INTRODUÇÃO

Atualmente a dor é considerada o quinto sinal vital, juntamente com a temperatura, o pulso, frequência respiratória e pressão arterial (Epstein et al. 2015). Conforme recomendações da *American Hospital Association*, há diretrizes para a avaliação de dor em todos os pacientes, independente dos sinais clínicos apresentados e, nos últimos anos, tem havido uma compreensão melhor sobre a ocorrência da dor. Além do notório sofrimento do animal, outras interferências como o retardo da alta hospitalar, o aumento do risco de complicações secundárias, como alterações do sistema neuroendócrino, imunológico e gastrointestinal são observadas (Hansen 2008, Fantoni 2011).

Diversas classes de fármacos são utilizadas para controle da dor em felinos domésticos, entre eles destacam-se os opioides, os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) e não esteroidais (AINEs), agonistas de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, antagonistas dos receptores NMDA, anestésicos locais, entre outros (Brondani et al. 2009, Fantoni 2010c, Lorena et al. 2014, Epstein et al. 2015). Porém, considerando a finalidade analgésica, e por ter uma

apresentação comercial de baixo custo que permite aos tutores a administração por via oral, o tramadol, analgésico opioide, é comumente prescrito (Robertson 2008; KuKanich 2013).

Uma vez que o tramadol é metabolizado no fígado e seus metabólitos são predominantemente excretados pelos rins (Barbosa et al. 2017), esses órgãos podem ser considerados alvos de toxicidade primária, principalmente na espécie felina (Fantoni 2010b). Este fármaco é um analgésico com um duplo mecanismo de ação, que se liga ao receptor de opioides OP3 como agonista e inibe a via monoaminérgica responsável pela recaptação de noradrenalina e serotonina, agindo como um  $\alpha$ -2 agonista, fornecendo assim, um mecanismo analgésico não opioide adicional (Steagall et al. 2008). Por esta razão, o tramadol é considerado um “opioide atípico” e é parcialmente inibido pela naloxona, um antagonista de opioides (Gaynor & Muir 2009, Fantoni 2010a, Lacerda et al. 2016).

O emprego do tramadol se dá principalmente no tratamento da dor leve a moderada, e sua atividade opioide é produzida pelo metabólito ativo, O-desmetil-tramadol (M1), resultante do seu metabolismo pelas enzimas do complexo P450. Sua metabolização depende da glucuronidação hepática, que é uma via deficitária em felinos, fazendo com que os gatos apresentem alterações no metabolismo do tramadol, principalmente em relação a meia-vida e eliminação (Pypendop & Ilkiw 2007, Mourão 2009, Fantoni 2010c). O M1 liga-se aos receptores opioides OP3, com uma afinidade muito maior que o fármaco original podendo contribuir significativamente para o efeito analgésico deste (Pypendop & Ilkiw 2007).

Na rotina da clínica médica de pequenos animais é comum a extrapolação de doses utilizadas na espécie canina, de variadas classes medicamentosas, para a espécie felina. Porém, os felinos apresentam respostas diferentes das manifestadas pelos cães, isso devido às diferenças no metabolismo entre as espécies, ocasionando uma série de reações adversas (Mourão 2009). Nesta espécie, devido as diferenças no metabolismo de alguns fármacos, que afetam diretamente a sua eliminação e/ou de seus metabólitos, ocorre a produção de diferentes concentrações da droga ou de seus metabólitos, acarretando alterações na eficácia terapêutica e até em toxicidade (Souza & Amorim 2008, Mourão 2009). As principais peculiaridades da espécie felina em relação aos caninos se dá pelas diferenças da metabolização hepática de fármacos e estrutura da hemoglobina, e são as responsáveis pela maioria das reações adversas e casos de intoxicação em gatos (Souza & Amorim 2008).

Atualmente, ainda se tem pouca informação acerca das reações metabólicas necessárias para a conversão e eliminação de diversos fármacos no organismo dos felinos, sendo que as doses recomendadas para estes pacientes nas referências veterinárias se baseiam frequentemente na experiência clínica (Mourão 2009). Com este estudo, objetivou-se avaliar as consequências da administração de tramadol, pela via subcutânea, em dois diferentes regimes de doses, aplicados duas e três vezes ao dia, sobre os principais órgãos responsáveis pela sua metabolização e excreção, o fígado e os rins, respectivamente, no pós-operatório de gatas submetidas à ovariohisterectomia, e os possíveis efeitos adversos dessa medicação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Maria sob o número 3017140218, e após consentimento por escrito dos tutores, 40 gatas ( $2,9 \pm 0,66$  kg;  $24,1 \pm 16,3$  meses), sem raça definida, consideradas saudáveis por exame físico, hematológico e bioquímico foram incluídas no estudo. Os critérios de inclusão compreendiam, ainda, a tolerância do animal à manipulação, evidenciada pela ausência de comportamento de luta/ fuga e agressividade à coleta de amostra sanguínea, tricotomia de um membro e aferição da pressão arterial sistólica com *doppler* vascular no período de seleção. Após essa fase de seleção, ainda, era realizado o *snap test* FIV/FeLV

combo (IDEXX), permanecendo no estudo as gatas que apresentassem resultado negativo para ambas as doenças.

As gatas permaneceram internadas em acomodações individuais com ração e água *ad libitum* durante nove dias. Nos três primeiros dias, as gatas passaram por um período de adaptação, onde puderam interagir com a equipe e o ambiente. No 4º dia, após o período de jejum, foi realizado o procedimento cirúrgico. Os demais dias destinaram-se aos tratamentos, avaliações e coletas. A alta hospitalar foi realizada no 9º dia, após a última coleta de urina e castração do animal pertencente ao grupo controle (GC).

No quarto dia, após o período de adaptação, os animais passaram por jejum sólido e hídrico de 8 e 2 horas, respectivamente, previamente à cirurgia. Neste momento, os animais foram alocados aleatoriamente em 5 grupos: GC (NaCl, n=7), GT2b (tramadol 2 mg/kg, a cada 12 horas durante 72 horas, n=8), GT2t (tramadol 2 mg/kg, a cada 8 horas durante 72 horas, n=8), GT4b (tramadol 4 mg/kg, a cada 12 horas durante 72 horas, n=6) e GT4t (tramadol 4 mg/kg, a cada 8 horas durante 72 horas, n=8), de forma aleatória.

Imediatamente antes da administração da medicação pré-anestésica, foi realizada coleta de sangue para exames de hemograma e bioquímicos renal e hepático e para a aferição de glicemia e status oxidativo (basal). Após estes procedimentos, foi administrada via intramuscular (IM) a medicação pré-anestésica (MPA) com a associação de acepromazina (0,05 mg/kg – Acepran; Syntec, Brazil) e midazolam (0,3 mg/kg – Dormire; Cristália, Brazil). Decorridos 15 minutos, procedeu-se com a tricotomia da região abdominal e dos quatro membros. Para a realização de acesso venoso da veia cefálica, utilizou-se cateter adequado ao tamanho do animal. Em seguida foi realizada sondagem vesical e coleta da urina, para urinálise de avaliação basal, realizada com sonda uretral nº 04, acoplada a seringa de 10mL. A anestesia geral foi alcançada mediante a administração intravenosa (IV) de propofol (4 mg/kg – Propovan; Cristália), seguida de intubação orotraqueal com sonda endotraqueal de numeração adequada ao tamanho do animal, após dessensibilização da glote com a aspersão de 0,3 mL de lidocaína 2% (Cloridrato de lidocaína; Genéricos Hipolabor) sem vasoconstritor. Para a manutenção anestésica utilizou-se isoflurano diluído em oxigênio a 100% em concentração necessária para manutenção de plano anestésico adequado (plano 2 ou 3 do estágio III de Guedel) em sistema de anestesia sem reinalação de gases (Baraka) a um fluxo de oxigênio de 100 mL/kg/minuto. A fluidoterapia foi promovida com a infusão de Ringer com Lactato na taxa de 3 mL/kg/h, IV. No período transoperatório todos os grupos receberam infusão contínua de fentanil (5 µg/kg/h – Fentanest; Cristália), precedida de dose *bolus* de 2,5 µg/kg, IV, visando manutenção da analgesia.

Durante o período transanestésico, foram monitorados de forma contínua com a utilização de monitor multiparamétrico (Mindray PM 7000; China) a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (*f*), as pressões arteriais sistólica (PAS), média (PAM) e diastólica (PAD) por método oscilométrico e, ainda, para PAS utilizou-se doppler vascular (Parks; Aloha, Estados Unidos), eletrocardiograma (ECG), temperatura retal (T°C) e saturação parcial de O<sub>2</sub> na hemoglobina (SpO<sub>2</sub>). Estes parâmetros foram registrados a cada 5 minutos. Quando a PAS, FC e *f* atingissem valores acima de 20% dos escores basais, sem alteração do plano anestésico, administraria-se dose *bolus* de fentanil (2µg/kg – Fentanest; Cristália) IV, e este evento seria considerado como dor e resgate analgésico, respectivamente. Além disso, para situações de bradicardia (FC abaixo de 80 bpm), esta seria corrigida pela aplicação de adrenalina (0,01 mg/kg, IV – Adren; Hipolabor) e em casos de hipotensão (PAM abaixo de 60 mmHg), pela administração de 3 *bolus* consecutivos de 10 mL/kg de solução NaCl 0,9% durante 15 minutos cada ou efedrina (0,2 mg/kg, IV – Efedrin; Cristália) até a normalização da pressão arterial, caso o primeiro tratamento não fosse efetivo.

O tramadol (Tramadon; Cristália) foi administrado via IV, conforme a dose preconizada para cada grupo, somente ao final do procedimento cirúrgico, após a extubação.

Para o tratamento pós-operatório, durante a internação, em todos os grupos o volume administrado foi diluído a 1 mL em NaCl 0,9%, via subcutânea, para fins de padronização. E mais, a fim de igualar a frequência em que era realizada as injeções subcutâneas, todos os grupos receberam aplicações 4 vezes ao dia, sendo que, de acordo com o grupo, haveria aplicação de placebo (1mL de NaCl 0,9%, 1 ou 2 vezes, além das doses de tramadol TID ou BID, respectivamente).

O procedimento cirúrgico e anestésico foi realizado sempre pelo mesmo cirurgião e anestesista experientes, respectivamente e os cuidados pós-operatórios foram efetuados com auxílio de dois avaliadores cegos aos tratamentos.

Ainda, no período pós-operatório, foram coletadas amostras de sangue, nas 12 horas após o término do tratamento com tramadol (T 12h, 84° hora de pós-operatório) para a realização de hemograma, contagem de plaquetas, fibrinogênio, pesquisa de corpúsculos de Heinz, bioquímicos e análises de perfil oxidativo. Para avaliação bioquímica de status oxidativo, ainda, foi coletada nova amostra às 24h, após o término do tratamento com tramadol (T 24h, 96° hora de pós-operatório). No último dia de internação, às 48 horas após o término de tratamento analgésico, foi realizada a última coleta de urina, também por sondagem vesical, com sonda uretral (n° 04) acoplada em seringa de 10mL, para urinálise de avaliação final.

É importante salientar que o GC não passou por procedimento cirúrgico no primeiro momento, sendo submetido apenas ao processo anestésico, com o mesmo protocolo e tempo que os demais grupos, porém recebeu apenas NaCl 0,9% de tratamento pós-operatório. Assim, animais pertencentes ao grupo controle passaram por procedimento cirúrgico somente no 9° dia, dia em que todos os animais receberam alta hospitalar, com devida prescrição para tratamento analgésico e cuidados pós-operatórios.

As avaliações hematológicas e bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias do Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria (LACVET-UFSM). Os testes para análise de estresse oxidativo foram processados no laboratório LabOx, anexo a este.

Os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram determinados de acordo com Jentzsch et al. (1996) através da medição da concentração de malondialdeído (MDA) como um produto da peroxidação lipídica através de reação com o ácido tiobarbitúrico (TBA). Resumidamente, a mistura da reação, contendo 200 uL de soro ou de padrão (0.03mM MDA), 1 mL de ácido ortofosfórico (0,2 M), e 250uL tiobarbitúrico (0,1 M) foi aquecida a 95 ° C durante 45 min. A absorbância foi medida a 532 nm, sendo os níveis séricos de TBARS expressos em nmol de MDA/mg de proteína.

Para o ensaio da atividade de catalase (CAT) foi utilizado o método de Nelson & Kiesow (1972). O sangue total coletado com citrato foi utilizado em uma mistura de reação contendo tampão de fosfato de potássio (pH 7,0) na concentração de 50 mM, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 10 mM e 20 mL de sangue. A taxa de reação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> foi monitorizada a 240 nm durante 2 min à temperatura ambiente, sendo a atividade enzimática expressa em ηmol/mg proteína/minuto.

A análise da atividade de superóxido-dismutase (SOD) foi realizada de acordo com McCord & Fridovich (1969). O ensaio foi realizado em volume total de 1 mL contendo 50 mmol de tampão de glicina (pH 10,0), 60 mmol de epinefrina, e a amostra de sangue total (10, 20 e 30uL). Com a epinefrina adicionada, a formação de adrenocromo foi registrada a 480 nm com um espectrofotômetro de ultravioleta-visível (UV-VIS), durante 4 min. Uma unidade de atividade de SOD é equivalente à quantidade de enzima requerida para inibir a oxidação em 50% de epinefrina sob as condições experimentais (U SOD/mg de proteína).

A atividade de mieloperoxidase (MPO) foi realizada no plasma a partir de sangue dos animais coletado com EDTA, seguido de centrifugação a 1800×g durante 10 min. A atividade de MPO foi analisada com auxílio de um espectrofotômetro por um sistema de ensaio

acoplado com peroxidase modificado envolvendo fenol, 4-aminoantipirina (AAP) e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Metcalf et al. 1986). Resumidamente, 390 mL de AAP, 2,5 mM de fenol e 20 mM foram colocados em cada tubo, seguido por 450 uL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,7 mM). Na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> como agente de oxidação, catalisada por MPO o acoplamento oxidativo de fenol e AAP obtendo-se um produto colorido, quinoneimina, com uma absorbância máxima a 500 nm. Os resultados foram expressos em µM de quinoneimina produzido em 30 min.

Para o ensaio da atividade da butirilcolinesterase (BuChE) do soro foi utilizado o método de Ellman et al. (1961). O sistema de tampão de fosfato de potássio 0,1mol com pH 7,4, DTNB 0,30mM e 50µL de soro foi incubado durante 2 min a 30°C e a reação iniciada pela adição do substrato butirilcolina na concentração de 1mM. A leitura foi realizada pelo método de espectrofotometria de 2 min a 412nm, e a atividade enzimática foi expressa em µmol de BcSCh/h/mg de proteína.

Os dados foram submetidos à análise de variância de uma via ou duas vias, seguida pelo teste *post-hoc* de Duncan. As análises de uma via consistiram na comparação entre os grupos em um mesmo período de tempo enquanto que a análise de duas vias consistiu na comparação temporal dos dados através de análise de medida repetida (Software Package Statistic versão 8.0 para Windows). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes para todas as comparações. GraphPad Prism ® (versão 5.01) foi utilizado para criação das figuras.

## RESULTADOS

Trinta e sete gatas participaram do estudo até o período de avaliação final. Três gatas foram removidas, uma por apresentar comportamento agressivo durante o período de adaptação, apesar de ter temperamento dócil na seleção, impossibilitando a sua manipulação sem estresse, e outras duas por ter resultado positivo uma para FIV e outra para FeLV.

As administrações de tramadol nas duas dosagens propostas, 2 e 4 mg/kg, e nas diferentes frequências de administração, 2 ou 3 vezes ao dia, foram bem toleradas em todos os grupos, sem nenhum relato de efeito colateral como vômito, constipação, salivação, agitação ou qualquer outra alteração.

O teste de Duncan mostrou um aumento na atividade da SOD nos três períodos analisados (Basal, 12h e 24h), em todos os grupos quando comparados ao grupo controle. No basal o grupo T4t apresentou menor atividade da SOD quando comparado aos outros grupos que receberam tramadol. A análise de medida repetida seguida pelo teste de Duncan mostrou que os grupos T2b em 12h e T2t em 24h apresentaram menores valores para atividade da SOD quando comparados ao basal (Figura 1A). Houve maior atividade da CAT no grupo T4t no tempo basal e tempo de 12h, quando comparado aos demais grupos. Também os grupos T4b e T4t apresentaram maiores atividade da CAT quando comparados aos grupos T2b e T2t, respectivamente. O grupo T2t apresentou maiores valores no mesmo parâmetro quando comparado ao grupo T2b. No tempo de 24h, ambos os grupos que receberam 2mg/kg de tramadol apresentaram menor atividade da CAT quando comparado ao CG. A análise de medida repetida mostrou menor atividade da CAT no grupo T4t, no tempo de 24h quando comparado aos tempos basal e 12h (Figura 1B).

Avaliando-se os níveis de TBARS, não houve diferença entre os grupos no tempo basal. Todos os grupos tratados com tramadol apresentaram redução nos níveis de TBARS no tempo de 12h quando comparados ao GC. O grupo T4b apresentou aumento de TBARS quando comparado ao grupo T2b, enquanto que o grupo T4t apresentou menores níveis de TBARS quando comparado ao grupo T2t e T4b. Todos os grupos tratados com tramadol apresentaram aumento de TBARS no tempo de 24h quando comparados ao GC. O grupo T2t apresentou maiores níveis de TBARS quando comparado ao grupo T2b e T4t. A análise de

medida repetida mostrou aumento e redução nos níveis de TBARS nos GC, T2b, T2t e T4b, quando comparado ao basal e ao tempo de 24h respectivamente (Figura 2A). O teste de Duncan não revelou diferença entre os grupos no tempo basal, na atividade da MPO. O grupo T4b apresentou aumento da atividade dessa enzima quando comparado ao GC. Os grupos T2t e T4t apresentaram redução na atividade na MPO quando comparado aos grupos T2b e T4b, respectivamente. O grupo T2b apresentou aumento da atividade da MPO quando comparado ao GC, grupo T2t e grupo T4b. A análise de medida repetida revelou aumento da atividade da enzima no grupo T4b quando comparado ao basal. No tempo de 24h os GC, T2t e T4b apresentaram menor atividade dessa enzima quando comparado ao tempo de 12h (Figura 2B).

O teste de Duncan não revelou diferença significativa entre os grupos nos três tempos avaliados para BuChE. No entanto, os grupos T2t e T4b apresentaram maior atividade desta, quando comparado ao tempo basal e o grupo T4b, no tempo de 24h apresentou menor atividade da BuChE, quando comparado ao tempo de 12h (Figura 2C).

Quando se realizou o teste de Duncan não houve a revelação de diferença significativa na densidade urinária no basal (Quadro 1). No entanto, no tempo final todos os grupos que receberam tramadol apresentaram maior densidade quando comparado ao GC. Não foi observada diferença nos valores de pH urinário (Quadro 1). O grupo T2t apresentou maior UPC quando comparado ao grupo T4t no basal, assim como no tempo final. O grupo T4b apresentou menor UPC no tempo final quando comparado ao basal, avaliado pela análise de medida repetida (Quadro 1).

O teste de Duncan, ainda revelou menores níveis de albumina sérica no grupo T4b, quando comparado ao GC (Quadro 2). A análise de medida repetida, mostrou diferença entre os tempos basal x t 12h para os grupos T2t, T4b e T4t, para essa proteína. O grupo T4b apresentou menores níveis de creatina sérica quando comparado ao T4t. Além disso os grupos T2t, T4b apresentaram menores níveis enquanto que o grupo T4t apresentou maior nível desse metabólito no tempo de 12h, quando comparado ao basal. A análise de medida repetida mostrou menores níveis de FA nos grupos T2t, T4b e T4t no tempo de 12h quando comparado ao tempo basal. Os níveis de ureia foram menores no GC no tempo de 12h quando comparado ao basal. Os níveis de frutamina foram menores no grupo T4b quando comparado ao GC. Os níveis de PPT e ALT não apresentaram diferenças significantes (Quadro 2).

Para os parâmetros analisados no hemograma (Quadro 3), o teste de Duncan demonstrou diferença do grupo T4b em relação aos demais, com maior percentual de corpúsculos de Heinz.

## DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados os efeitos sobre os parâmetros oxidativos, hematológicos e bioquímicos em gatas que receberam tramadol, 2 e 4 mg/kg, BID ou TID durante 72h de pós-operatório, após cirurgia de ovariectomia. O trauma cirúrgico, por si só, é capaz de suscitar um estado pró-oxidativo devido a processos de isquemia e reperfusão, além do trauma tecidual, hipotermia e dor pós-operatória (Braz et al. 2013). Neste estudo, tentou-se diminuir este efeito no estresse oxidativo, decorrente do trauma cirúrgico, com a presença de um grupo controle que não passou por este procedimento (cirurgia), sendo somente submetido à anestesia em tempo similar aos demais.

A SOD e a CAT são enzimas antioxidantes presentes nos eritrócitos, que, juntamente com outras, compõe o sistema de defesa antioxidante dessas células, sendo responsáveis por metabolizar e neutralizar ER. É esperado que a atividade dessas enzimas aumente com a produção de ER, sendo reduzida conforme são neutralizados os ER, como já foi demonstrado com o uso de diferentes fármacos como AINEs, paracetamol e ácido acetilsalicílico

(Mandelker 2008). Houve aumento na atividade da SOD nos três períodos analisados (Basal, 12h e 24h), em todos os grupos quando comparados ao grupo controle. Porém, os grupos T2b em 12h e T2t em 24h apresentaram menores valores para atividade da SOD quando comparados ao basal. Acreditamos que, para fins de comparação, deveríamos ter feito um *pull* com os grupos no tempo basal, uma vez que neste período ainda não havia diferença no tratamento entre eles. Em relação a CAT, os grupos T4b e T4t apresentaram maiores atividade da CAT quando comparados aos grupos T2b e T2t, respectivamente, sugerindo que um maior dano oxidativo pode estar associado a esta dose.

Sendo o tramadol metabolizado no fígado e seus metabólitos predominantemente excretados pelos rins, esses órgãos podem ser considerados os principais alvos de toxicidade. Além de dano neuronal, o uso de tramadol, tanto em administração aguda como em crônica, induziu hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, observados por avaliação de parâmetros da função do fígado e do rim, como a atividade das aminotransferases (ALT e AST), creatinina e uréia séricas, marcadores de danos oxidativos, como aumento dos níveis de malondialdeído (MDA) e diminuição da expressão de enzimas antioxidantes e alterações histopatológicas em roedores (Barbosa et al. 2017). Os lipídeos são um constituinte importante da membrana dos eritrócitos e estão suscetíveis ao ataque dos radicais livres (peroxidação lipídica) que promovem alterações na forma e integridade da membrana, comprometendo a função dessas células. O malondialdeído (MDA) é uma substância reativa ao ácido tiobarbitúrico formado como um subproduto da peroxidação lipídica e sua produção está relacionada à magnitude do estresse oxidativo (Halliwell et al. 1993, Mandelker 2008). Com os dados deste estudo, observou-se que durante o período de t 12h foi onde ocorreram maiores alterações, e os níveis mais elevados, de MDA nos grupos controle, T2b, T2t e T4b. Nas 24h, podemos notar que houve redução nos níveis de MDA, voltando aproximadamente aos valores basais. Hipotetiza-se aqui que isto poderia estar relacionado à maior metabolização e níveis plasmáticos do fármaco ainda ocorrendo em 12h, porém, nas 24hs esse fármaco já teria sido quase que completamente excretado.

A MPO é considerada um ótimo marcador para a ativação de neutrófilos, uma vez que os neutrófilos ativados, entre outras células, expressam mieloperoxidase, capaz de iniciar a peroxidação lipídica nos locais de inflamação (Faith et al. 2008). Neste estudo, os grupos T2t e T4t apresentaram redução na atividade na MPO quando comparado aos grupos T2b e T4b, respectivamente. Isto pode estar relacionado à concentração plasmática do fármaco que sofre menor alteração em uma frequência de administração TID quando comparado a frequência de administração BID, sugerindo que a uma frequência de administração mais curta, resultaria em menores danos oxidativos.

Em caso de dano hepático, a produção de BuChE e a conseqüente diminuição da sua atividade sérica, é um indicador sensível de lesão inflamatória em células do parênquima hepático (Evans et al. 2008). Em um estudo de Barbosa et al. (2017), os níveis séricos de atividade de BuChE foram considerados como marcador mais sensível de toxicidade hepática utilizado, uma vez que como para outras proteínas séricas, por exemplo como a albumina e os fatores de coagulação, BuChE é também sintetizada pelo fígado e secretada no sangue, refletindo a função sintética deste órgão. No presente estudo, a atividade de BuChE não apresentou diferença significativa entre os grupos nos três tempos avaliados, exceto para os grupos T2t e T4b, que no tempo 12h diferença em relação ao tempo basal, onde houve um aumento na atividade, e ainda para o grupo T4b, que apresentou diferença no tempo de 24h, comparado ao tempo 12h, onde apresentou menor atividade da BuchE, aproximando-se do valor basal.

Em relação a urinálise, não houve diferença na densidade urinária entre os grupos no tempo basal. No entanto, na urinálise final, todos os grupos que receberam tramadol apresentaram maior densidade quando comparado ao GC. Para densidade urinária, valores de

referência para gatos estão entre 1,035 e 1,060, podendo haver variação conforme o consumo de água, a dieta e nível de atividade (Freitas et al. 2014).

O grupo T2t apresentou maior UPC quando comparado ao grupo T4t no basal, assim como no tempo final. Também, como resultado, o grupo T4b apresentou menor UPC no tempo final quando comparado ao basal. De acordo com Tripathi et al. (2011) ao se descartar causas de proteinúria não-renal, e na ausência de hemorragias e inflamações, a UPC deve ser considerada normal para valores  $<0,5$ , questionável para proteinúria renal quando os valores variarem entre 0,5 a 1,0 e quando os valores forem  $> 1,0$ , seria indicativo de proteinúria renal. Neste estudo, os resultados encontrados no grupo T2t e T4b no tempo basal, ainda que antes de qualquer tipo de tratamento ser realizado, já seriam questionáveis. No momento de avaliação final, podemos avaliar conforme a Tab.1, que houve redução nos valores da UPC quando comparados com o tempo basal. A colheita de urina foi realizada pelo método de cateterismo vesical em todos os grupos, o que pode resultar em leve dano à mucosa e consequente sangramento, o que pode ter interferido no exame.

As proteínas de fase aguda (PFA), são um grupo de proteínas sanguíneas, por exemplo a albumina e o fibrinogênio, que apresentam alterações nas suas concentrações em animais acometidos por infecções, inflamações, trauma cirúrgico ou mesmo submetido ao estresse. Assim, as que diminuem de concentração durante a inflamação são denominadas de PFA negativa – ex. albumina, enquanto as que aumentam de concentração são denominadas de PFA positivas, ex. fibrinogênio (Santos & Alberto 2014). Menores níveis de albumina sérica no grupo T4b foram observados quando comparado ao GC. Além disso, houve diferença significativas entre os tempos basal x t 12h para os grupos T2t, T4b e T4t, para essa proteína. Já para o fibrinogênio, não houve mudanças significativas.

Sobre os eritrócitos dos felinos, sabe-se que possuem uma alta concentração de ácidos graxos poli-insaturados, hemoglobina e oxigênio, se tornando altamente suscetíveis ao dano oxidativo (Fibach & Rachmilewitz 2008). A presença de 8 sulfidrilas (6 a mais, se comparada a outros mamíferos), torna essas células sanguíneas mais instáveis e suscetíveis à oxidação, levando à desnaturação proteica da membrana celular, o que gera a formação de corpúsculos de Heinz e subsequente hemólise (Harvey et al. 2008). A respeito do percentual de corpúsculos de Heinz, apenas foi observado diferença do grupo T4b em relação aos demais, onde chegou a 4,35 % ( $\pm 3,03$ ) no tempo 12h. Logo, levando em consideração que mesmo gatos saudáveis podem apresentar valores até  $<5\%$  (Harvey, 2010), os resultados para esse parâmetro podem ser entendidos como fisiológicos para a espécie.

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se que as doses utilizadas, bem como as frequências de administração não demonstraram efeitos adversos, para um tratamento de até 72 horas. De acordo com as avaliações dos parâmetros hematológicos do perfil oxidativo, hemograma e bioquímicos, e urinário, sugere-se que a dose de 2 mg/kg (SC) administrada a cada 8 horas, é recomendada.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à CAPES pelo fomento à pesquisa e aos meus colegas, estagiários e orientador, pela ajuda para desenvolvimento e realização deste estudo.

## **REFERÊNCIAS**

Barbosa J., Faria J., Leal S., Afonso L. P., Lobo J., Queirós, O. & Dinis-Oliveira, R. J. 2017. Acute administration of tramadol and tapentadol at effective analgesic and maximum



- tolerated doses causes hepato - and nephrotoxic effects in Wistar rats. *Toxicology*, 389:118–129.
- Brondani, J. T., Luna, S. P. L., Marcello, G. C. G., & Padovani, C. R. 2009. Perioperative administration of vedaprofen, tramadol or their combination does not interfere with platelet aggregation, bleeding time and biochemical variables in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(6), 503–509.
- Ellis J. J., Stryhn H., Spears J., & Cockram, M. S. 2017. Environmental enrichment choices of shelter cats. *Behavioural Processes*, 141, 291–296.
- Ellman G. L., et al. 1961. A new and rapid colorimetric of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7, 88–95.
- Epstein M. E., Rodanm I., Griffenhagen G., Kadrlík J., Petty M. C., Robertson S. A., & Simpson W. 2015. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(3), 251–272.
- Evans T.C., Gavrilovich E., Mihai R.C., Isbacescu I., E. L., Thelen D., Martin J. A., Allen S. M., & Sa S. 2008. Butyrylcholinesterase as a marker of low-grade systemic inflammation. Patent Application Publication (10) Pub. No.: US 2008/0187944 A1.
- Faith M., Sukumaran A., Pulimood A. B., & Jacob M. 2008. How reliable an indicator of inflammation is myeloperoxidase activity? *Clinica Chimica Acta*, 396(1–2), 23–25.
- Fantoni D. T. 2011. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. Elsevier Brasil, Ed. Rio de Janeiro - Brasil.
- Fantoni D. T. 2010a. Opioides. In Tratamento da dor em pequenos animais. Rio de Janeiro - Brasil: Elsevier.
- Fantoni D. T. 2010b. Perspectivas para tratamento da dor. In Elsevier (Ed.), Tratamento da dor em pequenos animais. Rio de Janeiro - Brasil.
- Fantoni, D. T. 2010c. Terapia analgésica em felinos. In Elsevier (Ed.), Tratamento da dor em pequenos animais. Rio de Janeiro - Brasil.
- Fibach E., & Rachmilewitz E. 2008. The Role of Oxidative Stress in Hemolytic Anemia. *Current Molecular Medicine*, 8(7), 609–619.
- Freitas G. C., Veado J. C. C., & Carregaro A. B. 2014. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. *Semina: Ciências Agrárias*, 35(1), 411–426.
- Gaynor J. S., & Muir W. W. 2009. Manual de controle da dor em Medicina Veterinária. Manual de controle da dor em medicina veterinária (2o). São Paulo: MedVet.
- Hansen B. 2008. Analgesia for the Critically Ill Dog or Cat: An Update. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 38(6), 1353–1363.
- Harvey J. W. 2010. Erythrocyte Biochemistry. Section Iii: Erythrocytes. In D. J. Weiss & K. J. Wardrop (Eds.), *Schalm's Veterinary Hematology* (6th ed., p. 134). Singapore: Wiley-Blackwell.
- Harvey J.W., Kaneko J.J., & Bruss M.L. 2008. The Erythrocyte., In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. (Elsevier., Ed.) (6th ed.).
- Jentsch A.M., Bachmann H., Fürst P., Biesalski H. 1996. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med*, 20, 251–256.
- KuKanich B. 2013. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs. An evidence-based approach. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(5), 1109–1125.
- Lorena S. E., Luna S. P., Lascelles B. D. X., & Corrente J. E. 2014. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(1), 82–89.
- Mandelker L. 2008. Introduction to oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 38(1), 1–30.

- McCord JM., Fridovich I. 1969. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*, 244, 6049–6055.
- Metcalf J.A., Gallin J.I., Nauseef W.N., Root R. 1986. *Laboratory manual of Neutrophil Function* (5th ed.). New York: Raven Press.
- Mourão T. 2009. Feline therapy: pharmacological and physiological differences. *MedVet - Pequenos Animais e Animais de Estimação*. 7(23), 554–567.
- Nelson D. K. L. A. 1972. Entalpy of the composition of hydrogen peroxide by catalase at 25°C. *Analytical Biochemistry*, 49, 474–479.
- Pypendop B. H., & Ilkiw J. E. 2007. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O - desmethyl-tramadol, in cats. *Pharmaceutical Science*, 2, 52–59.
- Pypendop B. H., Siao K. T. & Ilkiw, J. E. 2009. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 70(12), 1465–1470.
- Robertson S. A. 2008. Managing pain in feline patients. *Veterinary clinics of north america - Small Animal Practice*, 38(6), 1267–1290.
- Santos I. F. C. & Alberto D. S. 2014. Proteínas de fase aguda em cães e gatos. *Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia Da UNIPAR*, 17(1), 55–62.
- Souza H. J. M. & Amorim, F. V. 2008. Terapêutica felina: cuidado com o uso de fármacos em gatos. In Roca (Ed.), *Manual de Terapêutica Veterinária* (3rd ed., pp. 648–659). São Paulo.
- Steagall P. V. M. Taylor, P. M. Brondani J. T., Luna S. P. L. & Dixon M. J. 2008. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(1), 24–31.
- Tripathi N. K., Gregory C. R. & Latimer K. S. 2011. Urinary system. In K. S. LATIMER (Ed.), *Duncan & Prasse's Veterinary laboratory medicine: clinical pathology*. (5th ed., p. 259). Chichester: John Wiley Consumer.

### Legenda das Figuras

Figura 1. Gráfico representando a atividade da SOD (A) e CAT (B) nos grupos, durante os tempos basal, 12 e 24 horas após o término do tratamento com tramadol.

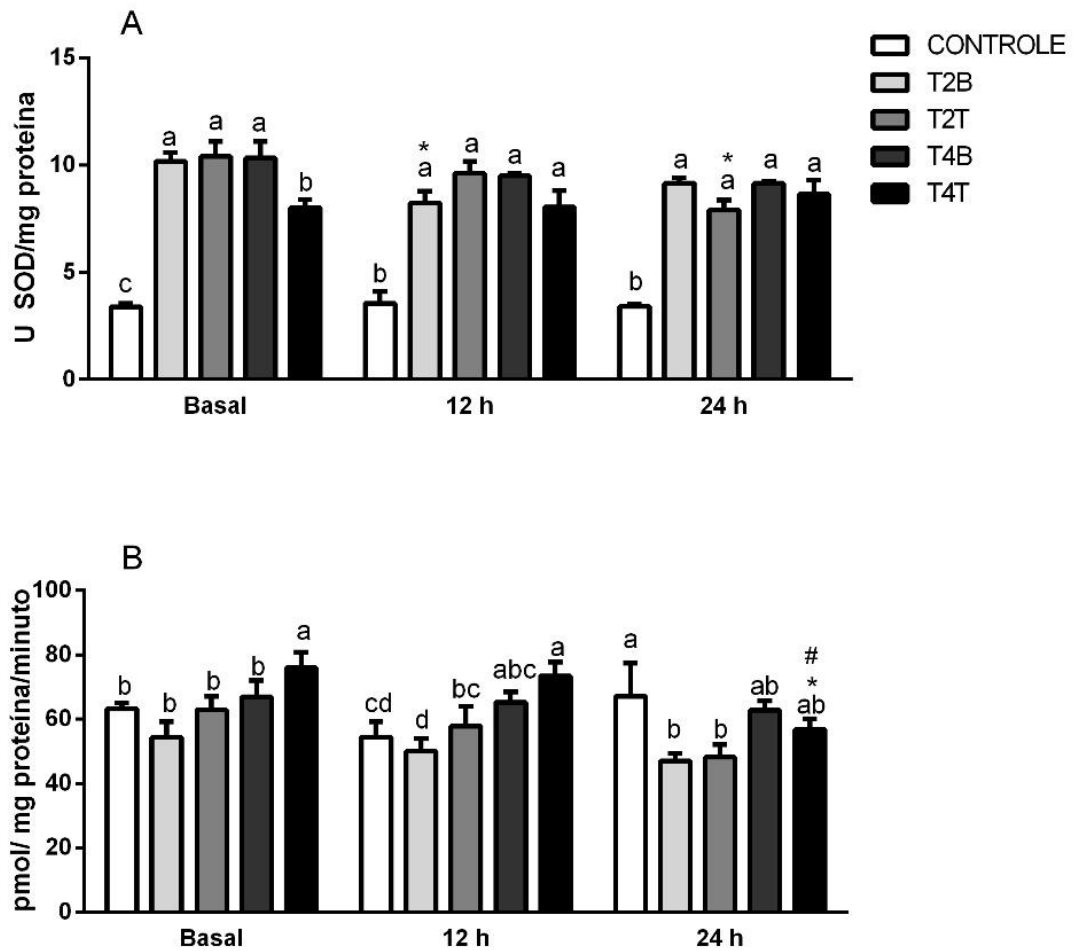
Figura 2. Gráfico com os resultados obtidos para a peroxidação lipídica (TBARS)(A), atividade da mieloperoxidase (MPO)(B) e butirilcolinesterase (BuChE)(C).

Quadro 1. Valores das médias  $\pm$  EP dos grupos para os principais parâmetros avaliados na urinálise.

Quadro 2. Valores das médias  $\pm$  EP dos grupos para os parâmetros bioquímicos albumina (ALB), aspartato transaminase (AST), creatinina (C), fosfatase alcalina (FA), ureia (U), proteínas totais (PPT), alanina aminotransferase (ALT) e frutamina (FRUT).

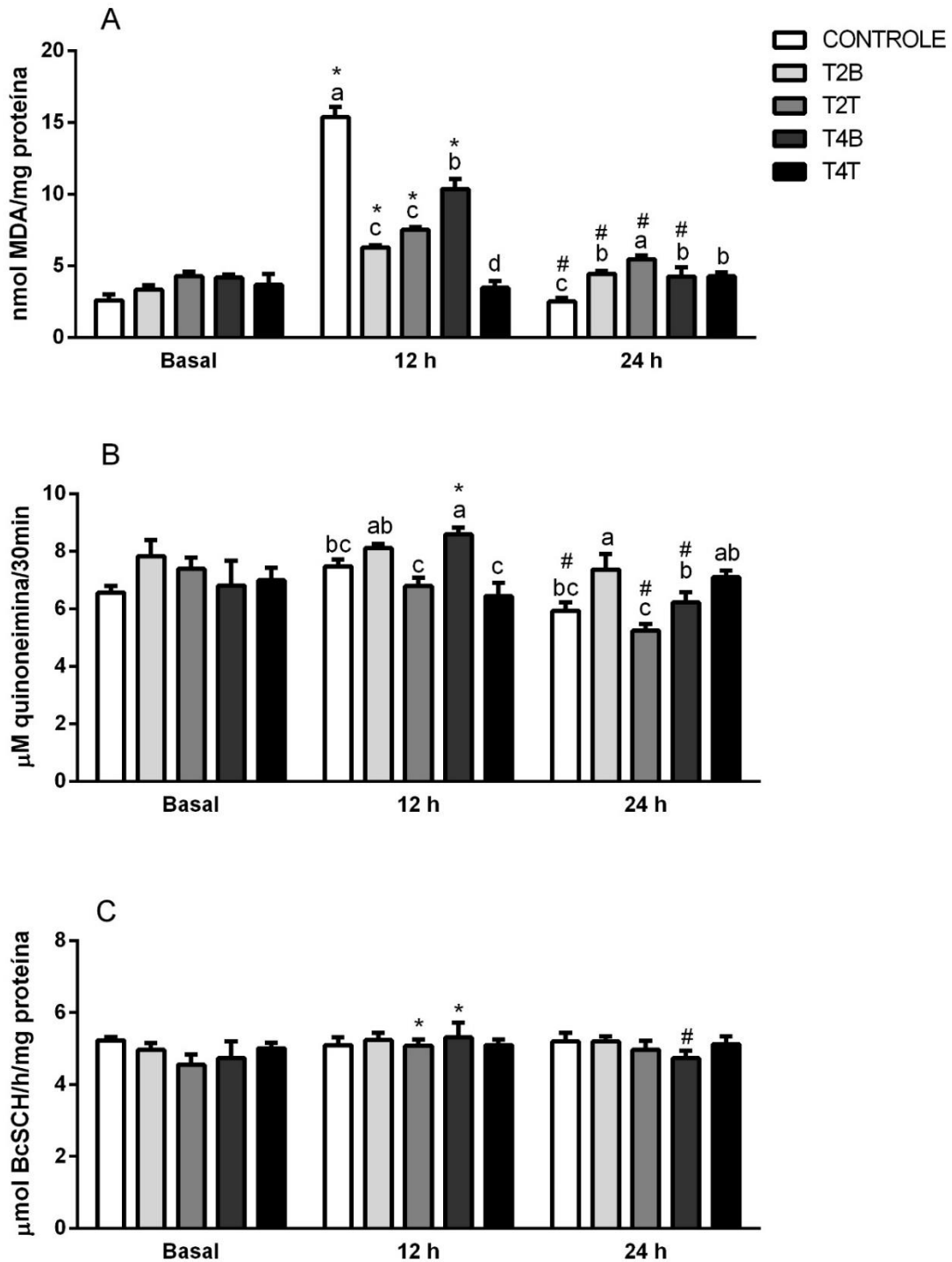
Quadro 3. Valores das médias  $\pm$  EP dos grupos para os parâmetros hematológicos hemograma (HT), leucócitos totais (LEU-T), Corpúsculos de Heinz (CH) e Fibrinogênio (FIB).

Figura 1. Gráfico representando a atividade da SOD (A) e CAT (B) nos grupos, durante os tempos basal, 12 e 24 horas após o término do tratamento com tramadol.



Letras diferentes indicam diferença entre os grupos durante um mesmo tempo. O símbolo \* significa diferença de um grupo em relação ao tempo basal e # significa diferença de um grupo em relação ao tempo 24 h.

Figura 2. Gráfico com os resultados obtidos para a peroxidação lipídica (TBARS) (A), atividade da mieloperoxidase (MPO) (B) e butirilcolinesterase (BuChE) (C).



Letras diferentes indicam diferença entre os grupos durante um mesmo tempo. O símbolo \* significa diferença de um grupo em relação ao tempo basal e # significa diferença de um grupo em relação ao tempo 24 h.

**Quadro 1. Valores das médias  $\pm$  EP dos grupos para os principais parâmetros avaliados na urinálise.**

GRUPOS	URINÁLISE					
	DENSIDADE		pH		UPC	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
GC	1058,28 $\pm$ 8,42	1048,28 $\pm$ 8,99 a	6,00 $\pm$ 0,18	5,71 $\pm$ 0,18	0,40 $\pm$ 0,04 ab	0,19 $\pm$ 0,04 b
T 2b	1070,75 $\pm$ 2,23	1064,50 $\pm$ 3,73 b	6,06 $\pm$ 0,06	6,00 $\pm$ 0,00	0,38 $\pm$ 0,04 ab	0,33 $\pm$ 0,04 b
T 2t	1069,50 $\pm$ 2,8	1065,12 $\pm$ 2,99 b	5,93 $\pm$ 0,14	6,00 $\pm$ 0,16	0,74 $\pm$ 0,24 a	0,64 $\pm$ 0,17 a
T 4b	1070,00 $\pm$ 3,38	1070,00 $\pm$ 3,05 b	6,00 $\pm$ 0,00	5,66 $\pm$ 0,21	0,63 $\pm$ 0,05 ab	0,43 $\pm$ 0,08 ab *
T 4t	1065 $\pm$ 5,46	1066,00 $\pm$ 4,00 b	6,18 $\pm$ 0,13	6,06 $\pm$ 0,19	0,30 $\pm$ 0,03 b	0,18 $\pm$ 0,02 b

Letras diferentes na mesma coluna significam diferença entre os grupos no tempo ( $P < 0,05$ ). O símbolo \* significa diferença do grupo entre os tempos. Grupo controle (GC), grupo tramadol 2mg/kg bid (T2b), tramadol 2mg/kg tid (T2t), tramadol 4mg/kg bid (T4b) e tramadol 4mg/kg tid (T4t). Letras diferentes na mesma linha significam diferença entre os grupos no tempo ( $P < 0,05$ ).

**Quadro 2. Valores das médias  $\pm$  EP dos grupos para os parâmetros bioquímicos albumina (ALB), aspartato transaminase (AST), creatinina (C), fosfatase alcalina (FA), ureia (U), proteínas totais (PPT), alanina aminotransferase (ALT) e frutamina (FRUT).**

	BASAL					T12 h				
	CG	T2B	T2T	T4B	T4T	GC	T2B	T2T	T4B	T4T
ALB	2,87 $\pm$ 0,12	2,72 $\pm$ 0,09	2,96 $\pm$ 0,06	2,75 $\pm$ 0,08	2,96 $\pm$ 0,08	2,86 $\pm$ 0,13 a	2,67 $\pm$ 0,08 ab	2,63 $\pm$ 0,11 ab*	2,43 $\pm$ 0,11 b*	2,71 $\pm$ 0,035 ab*
AST	10,71 $\pm$ 4,36	11,62 $\pm$ 3,25	9,71 $\pm$ 2,64	17,5 $\pm$ 7,87	14,25 $\pm$ 2,78	9,14 $\pm$ 2,21	11,25 $\pm$ 3,12	13,62 $\pm$ 3,66	29,16 $\pm$ 19,64	14,25 $\pm$ 2,19
C	1,3 $\pm$ 0,06 ab	1,16 $\pm$ 0,07 ab	1,32 $\pm$ 0,03 ab	1,16 $\pm$ 0,04 a	1,43 $\pm$ 0,08 b	1,25 $\pm$ 0,10	1,10 $\pm$ 0,04*	1,16 $\pm$ 0,04*	1,20 $\pm$ 0,11	1,26 $\pm$ 0,06*
FA	89,28 $\pm$ 9,44	89,75 $\pm$ 18,8	130 $\pm$ 32,35	95,519,10	119 $\pm$ 21,30	82,85 $\pm$ 25,13	73,37 $\pm$ 15,5	91,62 $\pm$ 22,84*	61,33 $\pm$ 10,97*	76,5 $\pm$ 17,98*
U	54,85 $\pm$ 7,09	53,62 $\pm$ 2,32	52,12 $\pm$ 2,32	52,0 $\pm$ 3,82	52,0 $\pm$ 3,09	67,0 $\pm$ 10,6 *	60,37 $\pm$ 3,31	59,0 $\pm$ 3,29	54,83 $\pm$ 3,89	53,75 $\pm$ 3,02
PPT	7,65 $\pm$ 0,35	7,11 $\pm$ 0,39	6,86 $\pm$ 0,44	7,71 $\pm$ 0,71	7,31 $\pm$ 0,40	7,28 $\pm$ 0,26	7,03 $\pm$ 0,25	6,40 $\pm$ 0,36	7,10 $\pm$ 0,46	6,76 $\pm$ 0,18
ALT	47,42 $\pm$ 16,5	49,75 $\pm$ 12,06	39,25 $\pm$ 9,39	54,6 $\pm$ 22,42	31,2 $\pm$ 6,23	42,14 $\pm$ 11,07	46,62 $\pm$ 10,38	31,12 $\pm$ 9,56	52,5 $\pm$ 20,51	30,0 $\pm$ 7,63
FRUT	1,75 $\pm$ 0,11 a	1,56 $\pm$ 0,03 ab	1,61 $\pm$ 0,07 ab	1,40 $\pm$ 0,08 b	1,62 $\pm$ 0,11 ab	1,60 $\pm$ 0,11	1,53 $\pm$ 0,07	1,5 $\pm$ 0,08	1,46 $\pm$ 0,05	1,61 $\pm$ 0,08

Letras diferentes na mesma linha significam diferença entre os grupos no tempo ( $P < 0,05$ ). O símbolo \* significa diferença do grupo entre os tempos. Grupo controle (GC), grupo tramadol 2mg/kg bid (T2b), tramadol 2mg/kg tid (T2t), tramadol 4mg/kg bid (T4b) e tramadol 4mg/kg tid (T4t). Letras diferentes na mesma linha significam diferença entre os grupos no tempo ( $P < 0,05$ ).

**Quadro 3. Valores das médias  $\pm$  EP dos grupos para os parâmetros hematológicos hemograma (HT), leucócitos totais (LEU-T), corpúsculos de Heinz (CH) e Fibrinogênio (FIB).**

Grupos	BASAL				T 12h			
	HT	LEUC-T	CH	FIB	HT	LEUC-T	CH	FIB
GC	40,68 $\pm$ 2,33	9342,86 $\pm$ 1267,63	zero	257,14 $\pm$ 36,88	36,24 $\pm$ 2,20	15114,29 $\pm$ 1093,14	0,457 $\pm$ 0,21 b	214,2850,84
T2b	37,96 $\pm$ 2,44	10887,50 $\pm$ 1267,93	0,325 $\pm$ 0,15	200 $\pm$ 32,73	35,36 $\pm$ 1,88	16962,5 $\pm$ 2610,62	0,425 $\pm$ 0,10 b	212,529,50
T2t	33,07 $\pm$ 1,29	11962,50 $\pm$ 1731,63	0,875 $\pm$ 0,14	137,5 $\pm$ 18,29	35,61 $\pm$ 0,83	17562,5 $\pm$ 2061,84	0,625 $\pm$ 0,3 b	250 $\pm$ 32,73
T4b	34,40 $\pm$ 2,30	12366,67 $\pm$ 1263,24	2,016 $\pm$ 1,02	183,3 $\pm$ 47,72	32,0 $\pm$ 1,75	18100 $\pm$ 2286,19	4,350 $\pm$ 3,03 a	250 $\pm$ 84,65
T4t	37,63 $\pm$ 1,62	11037,50 $\pm$ 1662,60	2,187 $\pm$ 1,93	187,5 $\pm$ 12,5	34,48 $\pm$ 1,34	14200 $\pm$ 1352,11	0,425 $\pm$ 35,03 b	187,5 $\pm$ 35,03

Letras diferentes na mesma coluna significam diferença entre os grupos no tempo ( $P < 0,05$ ). Grupo controle (GC), grupo tramadol 2mg/kg bid (T2b), tramadol 2mg/kg tid (T2t), tramadol 4mg/kg bid (T4b) e tramadol 4mg/kg tid (T4t). Letras diferentes na mesma linha significam diferença entre os grupos no tempo ( $P < 0,05$ ).

#### **4 CONCLUSÃO**

Com base nos resultados obtidos neste estudo, podemos concluir que não foram observados efeitos adversos relacionados as doses e frequências de administração propostas, para um tratamento de até 72 horas. De acordo com as avaliações dos parâmetros hematológicos do perfil oxidativo, hemograma e bioquímicos, e urinário, podemos sugerir que a dose de 2 mg/kg (SC) administrada a cada 8 horas, é recomendada.

## REFERÊNCIAS

- BARBOSA, J., FARIA, J., LEAL, S., AFONSO, L. P., LOBO, J., QUEIRÓS, O., DINIS-OLIVEIRA, R. J. Acute administration of tramadol and tapentadol at effective analgesic and maximum tolerated doses causes hepato - and nephrotoxic effects in Wistar rats. *Toxicology*, 389 (May), 118–129. 2017.
- BELLINI, L., MOLLO, A., CONTIERO, B., & Busetto, R. Intraoperative end-tidal concentration of isoflurane in cats undergoing ovariectomy that received tramadol, buprenorphine or a combination of both. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(2), 110–116. 2017.
- BRAZ, M. G., BRAZ, J. R., BRAZ, L. G. & PIERINE, D. T. Comparison of oxidative stress in ASA physical status I patients scheduled for minimally invasive surgery under balanced or intravenous anesthesia. *Minerva Anestesiologica*, 79(9), 1030–1038. 2013.
- BRONDANI, J. T., LOUREIRO LUNA, S. P., BEIER, S. L., MINTO, B. W., & PADOVANI, C. R. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(6), 420–429. 2009.
- BRONDANI, J. T., LUNA, S. P. L., MARCELLO, G. C. G., & PADOVANI, C. R. Perioperative administration of vedaprofen, tramadol or their combination does not interfere with platelet aggregation, bleeding time and biochemical variables in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(6), 503–509. 2009.
- CAGNARDI, P., VILLA, R., ZONCA, A., GALLO, M., BECCAGLIA, M., LUVONI, G. C., RAVASIO, G. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. *Research in Veterinary Science*, 90(3), 503. 2011.
- DAS, U. N. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of low-grade systemic inflammation. *Med Sci Monit*, 13(12), 214–222. 2007.
- ELLIS, J. J., STRYHN, H., SPEARS, J., & COCKRAM, M. S. Environmental enrichment choices of shelter cats. *Behavioural Processes*, 141, 291–296. 2017.
- ELLMAN, G. L. ET AL. A New Nd Rapid Colorimetric Of Acetylcholinesterase Activity. *Biochemical Pharmacology*, 7, 88–95. 1961.
- EPSTEIN, M. E., RODANM, I., GRIFFENHAGEN, G., KADRLIK, J., PETTY, M. C., ROBERTSON, S. A., & SIMPSON, W. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(3), 251–272. 2015.
- EVANS, T.C., GAVRILOVICH, E., MIHAI, R.C. AND ISBASESCU, I., E. L., THELEN, D., MARTIN, J. A., ALLEN, S. M., & SA, S. Butyrylcholinesterase As A Marker Of Low-Grade Systemic Inflammation, 002(15), 354. 2008.
- FAITH, M., SUKUMARAN, A., PULIMOOD, A. B., & JACOB, M. How reliable an indicator of inflammation is myeloperoxidase activity? *Clinica Chimica Acta*, 396(1–2), 23–25. 2008.



FANTONI, D. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. (2011 Elsevier Brasil, Ed.). Rio de Janeiro - Brasil. 2011.

FANTONI, D. T. Opioides. In Tratamento da dor em pequenos animais. Rio de Janeiro - Brasil: Elsevier. 2010a.

FANTONI, D. T. Perspectivas para tratamento da dor. In Elsevier (Ed.), Tratamento da dor em pequenos animais. Rio de Janeiro - Brasil. 2010b.

FANTONI, D. T. Terapia analgésica em felinos. In Elsevier (Ed.), Tratamento da dor em pequenos animais. Rio de Janeiro - Brasil. 2010c.

FIBACH, E., & RACHMILEWITZ, E. The Role of Oxidative Stress in Hemolytic Anemia. *Current Molecular Medicine*, 8(7), 609–619. 2008.

FREITAS, G. C., VEADO, J. C. C., & CARREGARO, A. B. Testes de avaliação de injúria renal precoce em cães e gatos. *Semina: Ciências Agrárias*, 35(1), 411–426. 2014.

GAYNOR, J. S., & MUIR, W. W. Manual de controle da dor em Medicina Veterinária. Manual de controle da dor em medicina veterinária (2o). São Paulo: MedVet. 2009.

HALLIWELL, BARRY & SUSANNA, C. Lipid peroxidation : significance and its mechanism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1993.

HANSEN, B. Analgesia for the Critically Ill Dog or Cat: An Update. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 38(6), 1353–1363. 2008.

HARVEY, J. W. Erythrocyte Biochemistry. Section Iii: Erythrocytes. In D. J. Weiss & K. J. Wardrop (Eds.), *Schalm's Veterinary Hematology* (6th ed., p. 134). Singapore: Wiley-Blackwell. 2010.

HARVEY J.W., KANEKO J.J., & BRUSS M.L. The Erythrocyte., In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. (Elsevier., Ed.) (6th ed). 2008.

JENTZSCH, AM; BACHMANN, H; FÜRST, P; BIESALSKI, H. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med*, 20, 251–256. 1996.

KETTLE, A. J., & WINTERBOURN, C. C. Myeloperoxidase: A key regulator of neutrophil oxidant product. *Redox Report*, 3(1), 3–15. 1997.

KUKANICH, B. Outpatient Oral Analgesics in Dogs and Cats Beyond Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Evidence-based Approach. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(5), 1109–1125. 2013.

LACERDA, M. S. DE, SAMPAIO, R. L., REZENDE, R. S. DE, & NUNES, T. C. Cardiopulmonary And Acid-Base Effects Of Tramadol In Cats Anesthetized With Sevoflurane. *Biosci. J.*, 32, 684–690. 2016.

LEHTONEN, P., STEN, T., AITIO, O., KURKELA, M., VUORENSOLA, K., FINEL, M., & KOSTIAINEN, R. Glucuronidation of racemic O-desmethyltramadol, the active metabolite of tramadol. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(3–4), 523–530. 2010.

LORENA, S. E., LUNA, S. P., LASCELLES, B. D. X., & CORRENTE, J. E. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(1), 82–89. 2014.

MANDELKER, L. Introduction to Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 38(1), 1–30. 2008.

MCCORD, JM; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*, 244, 6049–6055. 1969.

METCALF, JA; GALLIN, JI; NAUSEEF, WN; ROOT, R. Laboratory manual of Neutrophil Function (5th ed.). New York: Raven Press. 1986.

MOSSA, A.-T. H., HEIKAL, T. M., & MOHAFRASH, S. M. M. Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by aspirin and diazinon: the protective role of selenium. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(Suppl 2), S603–S609. 2014.

MOURÃO, T. Terapêutica felina: diferenças farmacológicas e fisiológicas Feline therapy: pharmacological and physiological differences. *Estimacão*, 7(23), 554–567. 2009.

NELSON, D. K. LA. Entalpy of the composition of hydrogen peroxide by catalase at 25°C. *Analytical Biochemistry*, 49, 474–479. 1972.

PYPENDOP, B. H., & ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *Pharmaceutical Science*, 2, 52–59. 2007.

PYPENDOP, B. H., SIAO, K. T., & ILKIW, J. E. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 70(12), 1465–1470. 2009.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 38(6), 1267–1290. 2008.

SANTOS, I. F. C. DOS, & ALBERTO, D. S. Proteínas de fase aguda em cães e gatos. *Arquivo de Ciências Veterinárias e Zoologia Da UNIPAR*, 17(1), 55–62. 2014.

SIMON, B. T., & STEAGALL, P. V. The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(4), 315–326. 2017.  
SOUZA, H. J. M.; AMORIM, F. V. Terapêutica Felina: Cuidado com o Uso de Fármacos em Gatos. In Roca (Ed.), *Manual de Terapêutica Veterinária* (3rd ed., pp. 648–659). São Paulo. 2008.

STEAGALL, P. V. M., TAYLOR, P. M., BRONDANI, J. T., LUNA, S. P. L., & DIXON, M. J. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(1), 24–31. (2008).

TRIPATHI, N. K., GREGORY, C. R., & LATIMER, K. S. URINARY SYSTEM. IN K. S. LATIMER (Ed.), *Duncan & Prasse's Veterinary laboratory medicine: clinical pathology*. (5th ed., p. 259). Chichester: John Wiley Consumer. 2011.