DANIELA MAGALHÃES AZÊVO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANALGÉSICA DO TRAMADOL EM CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA

Orientador: Professora Doutora Sónia Campos

Co-orientador: Professor Rui Onça

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2019

DANIELA MAGALHÃES AZÊVO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANALGÉSICA DO TRAMADOL EM CADELAS SUBMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, no dia 6 de Junho de 2019, com Despacho Reitoral nº 160/2019, com a seguinte composição do Júri:

Presidente: Professora Doutora Laurentina Pedroso

Arguente: Professor Doutor João Martins

Orientadora: Professora Doutora Sónia Campos

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa

2019

A dream doesn't become reality through magic. It takes sweat, determination and hard work.

Colin Powell

Agradecimentos

Primeiro que tudo, gostaria de dizer que todas as pessoas e instituições que estiveram no meu percurso até aqui, foram importantes de alguma maneira, e por isso, só tenho a agradecer.

Aos meus pais, que sem eles nada seria possível, por me darem a possibilidade de realizar um sonho de infância, pelo apoio incondicional e por nunca desistirem de mim.

Quero agradecer a todas as pessoas, médicos, enfermeiros e auxiliares, do Hospital Veterinário da Universidade Lusófona, por terem contribuído, de uma maneira ou outra, para o meu enriquecimento profissional e pessoal.

À Professora Doutora Sónia Campos, por ser minha orientadora de estágio e deste trabalho final, por me ter ajudado a decidir um tema e posteriormente a construir esta dissertação.

Ao Professor Rui Onça e Professor Doutor João Martins, por todo o conhecimento e prática que pude ganhar ao longo do meu estágio, principalmente em cirurgia.

À Professora Doutora Inês Viegas, pela tamanha disponibilidade, amabilidade e prestabilidade comigo, na ajuda na elaboração de parte deste trabalho.

À minha querida colega, Ana Filipa Marcos, que me ajudou quando me sentia perdida na realização desta dissertação, não teria sido possível sem a sua preciosa ajuda e compreensão.

Ao Meu Grande Amor, João, sem ti nunca teria chegado até aqui, obrigada por tudo.

E claro, sem puder deixar de ser, aos Animais, que sem eles nada disto seria concretizável, o meu amor por vocês é infinito.

Foi um caminho longo e difícil de percorrer, nem sempre caminhei acompanhada, nem sempre foi fácil, mas cheguei até aqui e consegui, poderei finalmente concretizar o sonho que desde sempre tive, exercer Medicina Veterinária. Obrigada a todos por fazerem parte do meu percurso, de uma forma ou de outra, todos foram importantes.

Resumo

A identificação e controlo de dor nos animais é um dos grandes desafios na medicina veterinária. Os opióides são um grupo de fármacos amplamente usados para o controlo de dor, quer em contexto ambulatório, quer em contexto cirúrgico.

O presente estudo, prospetivo e cego, pretendeu avaliar a eficácia analgésica de dois opióides, tramadol e metadona, em cadelas saudáveis (n=24), durante e após ovariohisterectomia eletiva. Em protocolos distintos. Foram criados 4 grupos diferentes: 1) bólus de tramadol; 2) bólus de metadona; 3) infusão contínua de tramadol; 4) infusão contínua de metadona. As variáveis avaliadas foram a frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica, pressão arterial média, fração expirada de dióxido de carbono, saturação de oxigénio na hemoglobina periférica, glicémia e realização da escala de dor adaptada da Universidade de Melbourne. Estas variáveis foram avaliadas em momentos pré, intra e até 2 duas horas pós-cirúrgicas. Com a execução dos protocolos referidos verificaram-se diferenças significativas dentro de cada um, para os diversos parâmetros, especialmente na frequência cardíaca e respiratória e na pressão arterial sistólica e média. Entre grupos, verificaram-se diferenças significativas nos parâmetros frequência cardíaca e fração expirada de dióxido de carbono, para o grupo 1 e 2, e entre o grupo 3 e 4 para os parâmetros pressão arterial sistólica e média, e para a fração expirada de dióxido de carbono. Não foram encontradas diferenças significativas na avaliação das variáveis qualitativas deste estudo.

O tramadol, quer em bólus, quer em infusão contínua, mostrou ter capacidade de suportar as necessidades analgésicas dos animais deste estudo, sem efeitos adversos associados, quando comparado com a metadona.

Palavras-chave: Opióides; Analgesia; Controlo de dor; Cadelas; Ovariohisterectomia

Abstract

The presence and control of pain in animals is an important challenge in veterinary medicine. Opioids are a large group of drugs widely used in pain control, both in an ambulatory context and in a surgical context.

The present study, prospective and blind, with the aim of evaluating the efficiency of two opioids, tramadol and methadone, in healthy bitches (n=24), under and after elective ovariohysterectomy. In distinct protocols. Were formed 4 different protocols: 1) tramadol bolus; 2) methadone bolus; 3) continuous rate infusion of tramadol; 4) continuous rate infusion of methadone. The measured variables were heart and respiratory rate, systolic blood pressure, mean arterial pressure, end-tidal carbon dioxide, oxyhemoglobin saturation, glycemia and the use of a pain scale adapted from University of Melbourne. These variables were measured in moments pre, intra and until 2 hours postoperative. With the realization of the referred protocols significant differences were verified inside of each protocol, to the diverse parameters, especially in the heart and respiratory rate and in the systolic and mean blood pressure. Between the groups, the significant differences were in heart rate and end-tidal carbon dioxide, for the group 1 and 2 and for the group 3 and 4 in systolic and mean blood pressure and end-tidal carbon dioxide. There were no significant differences in the evaluation of the qualitative variables.

Tramadol, either in bolus, either in continuous rate infusion, showed to have the capacity to support the analgesic needs of the animals in this study, without adverse effects, when compared with methadone.

Keywords: Opioids; Analgesia; Pain Control; Bitches; Ovariohysterectomy

Abreviaturas, Figuras e Símbolos

%: percentagem

®: Marca Registada

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

bpm: batimentos por minuto

CAM – Concentração Alveolar Mínima

Cº: Celsius

CTZ: chemoreceptor trigger zone

ED: Extradural

ECDG: Escala Composta de Dor de Glasgow

EDAUC: Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado

EDUM: Escala de Dor da Universidade de Melbourne

$ETCO_2$: dióxido de carbono libertado no final da expiração (do inglês: *End-Tidal Carbon Dioxide*)

FC: Frequência Cardíaca

FR: Frequência Respiratória

HHA: Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IC: Infusão Contínua

ICM: Infusão Contínua de Metadona

ICT: Infusão Contínua de Tramadol

IV: Intravenoso

KG: Kilograma

mg/kg: miligrama por kilograma

ml/kg/h: mililitros por kilograma por hora

mmHg: milímetros de mercúrio

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

OVH: Ovariohisterectomia

PA: Pressão Arterial

PAM: Pressão Arterial Média

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PEEP: Pressão Positiva Expiratória Final (do inglês: *positive end-expiratory pressure*)

PGO: Posição Globo Ocular

RP: Reflexo Palpebral

rpm: respirações por minutos

SNA: Sistema Nervoso Autónomo

SNAS: Sistema Nervoso Autónomo Simpático

SNC: Sistema Nervoso Central

SpO_2: Saturação de oxigénio na hemoglobina periférica

TPLO*:* do inglês*: Tibial Plateau Levelling Osteotomy*

UNESP: Universidade Estadual Paulista

Índice Geral

Agradecimentos 2
Resumo 3
Abstract 4
Abreviaturas, Figuras e Símbolos 5
Índice de Tabelas 10
Índice de Figuras 11
Índice de Gráficos 12
Capítulo I - Relatório de estágio 13
- Casuística observada durante o estágio curricular 13

Capítulo II - Revisão Bibliográfica 18
1. Introdução geral 18
2.Dor 18
2.1 História 18
2.2 Definição 19
2.3 Fisiopatologia da dor 20
2.3.1 Transdução 21
2.3.2 Transmissão 22
2.3.3 Modulação 22
2.3.4 Projeção 22
2.3.5 Perceção 22
2.4 Resposta Neuroendócrina 23
2.5 Consequências Metabólicas 23
2.6 Resposta do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) 23
3.Mecanismos Neurotransmissores 24
3.1Serotonina 24
3.1.1. Síndrome da serotonina 24
3.2 Noradrenalina 24
4. Tipos de dor 25
5. Avaliação da dor 25
5.1 Avaliação da dor por parâmetros fisiológicos 26
6. Escalas de avaliação de dor 26
6.1. Escalas Subjetivas 27

6.2. Escalas Unidimensionais 27
6.2.1. Escala descritiva simples 27
6.2.2 Escala Numérica 27
6.2.3 Escala visual analógica 28
6.3 Escalas multidimensionais 28
6.3.1 Escala de dor da Universidade de Merlbourne 28
6.3.2 Escala Composta de Dor de Glasgow 29
6.3.3. Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado 29
7. Opióides 30
7.1 Fisiologia dos opióides 30
7.2 Classificação dos opióides 31
7.3 Mecanismos de ação 31
7.4 Farmacocinética 32
8. Tramadol 32
8.1. Farmacologia 34
8.1.1. Mecanismos de ação 34
8.2. Farmacocinética 35
8.2.1. Distribuição 35
8.2.2. Metabolismo 35
8.2.3. Eliminação 36
8.2.4. Excreção 37
8.3 Propriedades Farmacodinâmicas 37
8.3.1. Efeitos Adversos 37
8.3.1.1. Efeitos no Sistema Respiratório 37
8.3.1.2. Efeitos Hemodinâmicos 38
8.3.1.3. Efeitos Gastrointestinais 38
8.3.1.4. Efeitos no Sistema Imunitário 39
8.3.1.5. Efeitos no Sistema Nervoso Central 39
8.3.1.6. Efeitos Cardiovasculares 40
8.3.2. Outros efeitos do Tramadol 40
8.4 Uso clínico 40
9. Metadona 40
10. Objetivos 42
Capítulo III – Parte Experimental 43
1. Materiais e Métodos 43

1.1 Animais utilizados, critérios de inclusão e exclusão 43
1.2 Protocolo Clínico 43
1.3 Técnica cirúrgica de uma ovariohisterectomia 46
1.4 Análise estatística 47
2. Resultados 48
2.1 Descrição dos grupos de estudo 48
2.2 Análise Estatística Descritiva 49
2.3 Análise Estatística Inferencial 52
2.3.1 Resultados Teste-T 63
3. Discussão 65
4. Conclusão 74
5. Referências Bibliográficas 75
Anexos i
Anexo 1 – Escala de dor utilizada no estudo i

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Casuística de estágio. 15
Tabela 2 – Tipos de opióides e seus principais efeitos adversos (Adaptado de Kukanich & Papich, 2009). 31
Tabela 3 – peso médio dos animais dentro dos vários grupos em estudo. 49
Tabela 4 – Dados registados para as variáveis FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e glicemia monitorizadas no grupo 1 (tramadol), nos períodos de 0 a 10, com as devidas médias e desvio-padrão. NA: não aplicável. 49
Tabela 5 - Dados registados para as variáveis FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e glicemia monitorizadas no grupo 2 (metadona), nos períodos de 0 a 10, com as devidas médias e desvio-padrão. NA: não aplicável. 50
Tabela 6 - Dados registados para as variáveis FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e glicemia monitorizadas no grupo 3 (infusão continua de tramadol), nos períodos de 0 a 10, com as devidas médias e desvio-padrão. NA: não aplicável. 51
Tabela 7 - Dados registados para as variáveis FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e glicemia monitorizadas no grupo 4 (infusão continua de metadona), nos períodos de 0 a 10, com as devidas médias e desvio-padrão. NA: não aplicável. 51
Tabela 8 – Grupo 2 – diferenças significativas par a par (variável FC). 52
Tabela 9 – Grupo 2 – diferenças significativas par a par (variável FR). 53
Tabela 10 – Grupo 2 – diferenças significativas par a par (variável PAS). 53
Tabela 11 – Grupo 3 – diferenças significativas par a par (variável FR). 54
Tabela 12 – Grupo 3 – diferenças significativas par a par (variável PAS). 54
Tabela 13 – Grupo 3 – diferenças significativas par a par (variável PAM). 55
Tabela 14 – Grupo 4 – diferenças significativas par a par (variável FR). 55
Tabela 15 – Resultados do Teste-T para a comparação de médias de amostras independentes relativas aos protocolos 1 e 2. 63
Tabela 16 - Resultados do Teste-T para a comparação de médias de amostras independentes relativas aos protocolos 3 e 4. 64

Índice de Figuras

Figura 1 – Via nociceptiva, com as diferentes fases. Adaptado de: Muir, 2008a. 21

Figura 2 - Mecanismos de ação do tramadol. (Adaptado de: Collart et al 1993; Raffa and Friderichs 1996 em Schug, 2007). 34

Figura 3 - Via metabólica do tramadol. (Adaptado de: Lassen et al., 2015). 36

Figura 4 – Frequência de RP para os protocolos 1(A), 2(B), 3(C) e 4(D), ao longo do tempo (T0 a T10) (legenda: 2 [azul]=presente; 3 [verde] =ausente). 60

Figura 5 - Frequência de PGO para os protocolo 1 (A), 2 (B), 3 (C) e 4 (D), ao longo do tempo (T0 a T10); (legenda: 0 [azul]=central; 1[verde]=ventro-medial). 61

Figura 6 - Frequência de pontuações na escala de dor para os protocolo 1 (A), 2 (B), 3 (C) e 4 (D), em T0, T8, T9 e T10 (legenda: de acordo com EDUM, mínimo: 0 / máximo: 27). 62

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Frequência relativa das consultas assistidas durante o estágio. 16
Gráfico 2 - Frequência relativa das cirurgias assistidas durante o estágio. 17
Gráfico 3 - Médias da frequência cardíaca, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos. As setas indicam os momentos de realização dos resgates analgésico: protocolo 1 (n=2, T2 e n=4, T3), protocolo 2 (n=2, T2 e n=4, T3), protocolo 3 (n=1, T2) e protocolo 4 (n=1, T2). 56
Gráfico 4 - Médias da frequência respiratória, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos. 57
Gráfico 5 - Médias da PAS, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos. 57
Gráfico 6 - Médias da PAM, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos. 58
Gráfico 7 - Médias de SpO_2, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos. 58
Gráfico 8 - Médias de $ETCO_2$, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos. 59
Gráfico 9 - Médias da glicémia no sangue, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos. 59

Capítulo I - Relatório de estágio

- **Casuística observada durante o estágio curricular**

Este estudo foi realizado durante o meu estágio curricular, no Hospital Veterinário da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, no Campo Grande, Lisboa. Decorreu entre 2 de fevereiro de 2018 e 30 de junho de 2018, num turno de 8 horas diárias, 5 dias por semana, sob a orientação da Professora Doutora Sónia Campos. Durante estes 5 meses foi possível a recolha de todos os dados pretendidos para a realização do estudo.

O estágio baseou-se na componente de animais de companhia, tanto medicina interna, como cirurgia, anestesia e imagiologia. Tive oportunidade de assistir a consultas das mais diversas especialidades como, medicina preventiva e consultas pós-cirúrgicas, oncologia, oftalmologia, cardiologia, neurologia, fisioterapia, dermatologia, nefrologia/urologia, pneumologia, endocrinologia, gastroenterologia, medicina de urgências, comportamento e medicina de animais exóticos. Também foi possível o contacto com a unidade de cuidados intensivos e recobro, internamento e serviço de laboratório.

A maior componente do meu estágio foi no serviço de cirurgia. Nesta área, tive hipótese de preparar o animal para o procedimento a realizar, por isso entende-se, a administração de pré-medicação, cateterização intravenosa, tricotomia, realização de assepsia do local a ser intervencionado, intubação endotraqueal, tive ainda a oportunidade de monitorizar anestesias e de estar no recobro pós-cirúrgico. Durante este percurso, tive oportunidade de desenvolver as técnicas cirúrgicas previamente lecionadas durante o curso, como realização de ovariohisterectomias, com autonomia, tanto em cadelas como em gatas, orquiectomias de cão e gato, sempre com supervisão do cirurgião responsável. Também me foi possível ajudar o cirurgião principal nas mais diversas cirurgias, quer de tecidos moles quer ortopedias.

Na medicina interna, pude assistir a consultas, fazer a primeira parte da consulta, isto é, anamnese do animal, história clínica, fazer exame físico e também administração de vacinas e/ou outras medicações, recolha de sangue, urina (por cistocentese), remoção de pontos cirúrgicos, limpeza de feridas, tudo isto com o devido acompanhamento do médico responsável.

Na parte que toca ao internamento, consegui também ter oportunidade de vigiar animais críticos, realizando os de mais cuidados necessários, como exames físicos, medições constantes da pressão arterial, medição dos níveis de glicémia, realização de escalas de dor, realização de radiografias, administração da medicação prescrita, mudança de pensos bem como a limpeza de feridas, e todos os cuidados básicos de bem-estar, como dar comida, água, cobertores e ainda passeios à rua dos animais internados.

Na parte laboratorial, tive oportunidade de aprender a realizar um hemograma, um perfil bioquímico, fazer testes rápidos e ainda de observar diversas lâminas ao microscópio ótico.

Na tabela 1 que se segue, encontra-se discriminado o número de casos, entre consultas e cirurgias, que tive oportunidade de estar presente e acompanhar durante o meu estágio. Durante este percurso tive oportunidade de estar presente em 153 consultas e em 198 cirurgias. As cirurgias de tecidos moles incluíram 104 ovariohisterectomias, 31 orquiectomias, 16 nodulectomias, 14 mastectomias, 5 herniorrafias, 3 esplenectomias, 3 cirurgias oftalmológicas, 1 lobectomia hepática, 1 enterectomia e 1 remoção de massa intrabdominal. As cirurgias ortopédicas incluíram 6 colocações de placas de osteossíntese, 3 colocações de fixadores externos, 2 osteotomias e 1 artródese. Tive ainda oportunidade de realizar 2 destartarizações e de visualizar 2 extrações dentárias, bem como tive oportunidade de acompanhar o serviço de endoscopia, acompanhando 1 gastroscopia, 1 otoscopia e 1 rinoscopia.

Tabela 1 – Casuística de estágio.

		Número absoluto	*Frequência relativa*
CONSULTAS	Medicina Preventiva	26	17%
	Pós-cirúrgicas	24	16%
	Cardiologia	21	14%
	Ortopedia	18	12%
	Oncologia	15	10%
	Gastroenterologia	11	7%
	Urgências	10	6%
	Nefrologia/Urologia	6	4%
	Medicina de Animais Exóticos	5	3%
	Endocrinologia	4	3%
	Pneumologia	3	2%
	Fisioterapia	3	2%
	Oftalmologia	3	2%
	Neurologia	2	1%
	Comportamento	2	1%
TOTAL		**153**	**100%**
CIRURGIAS			
	Tecidos Moles	179	90%
	Ortopedia	12	6%
	Destartarização/Extração dentária	4	2%
	Endoscopia	3	2%
TOTAL		**198**	**100%**

No seguinte gráfico, está representada a frequência relativa das consultas por especialidade (gráfico 1) e das cirurgias (gráfico 2).

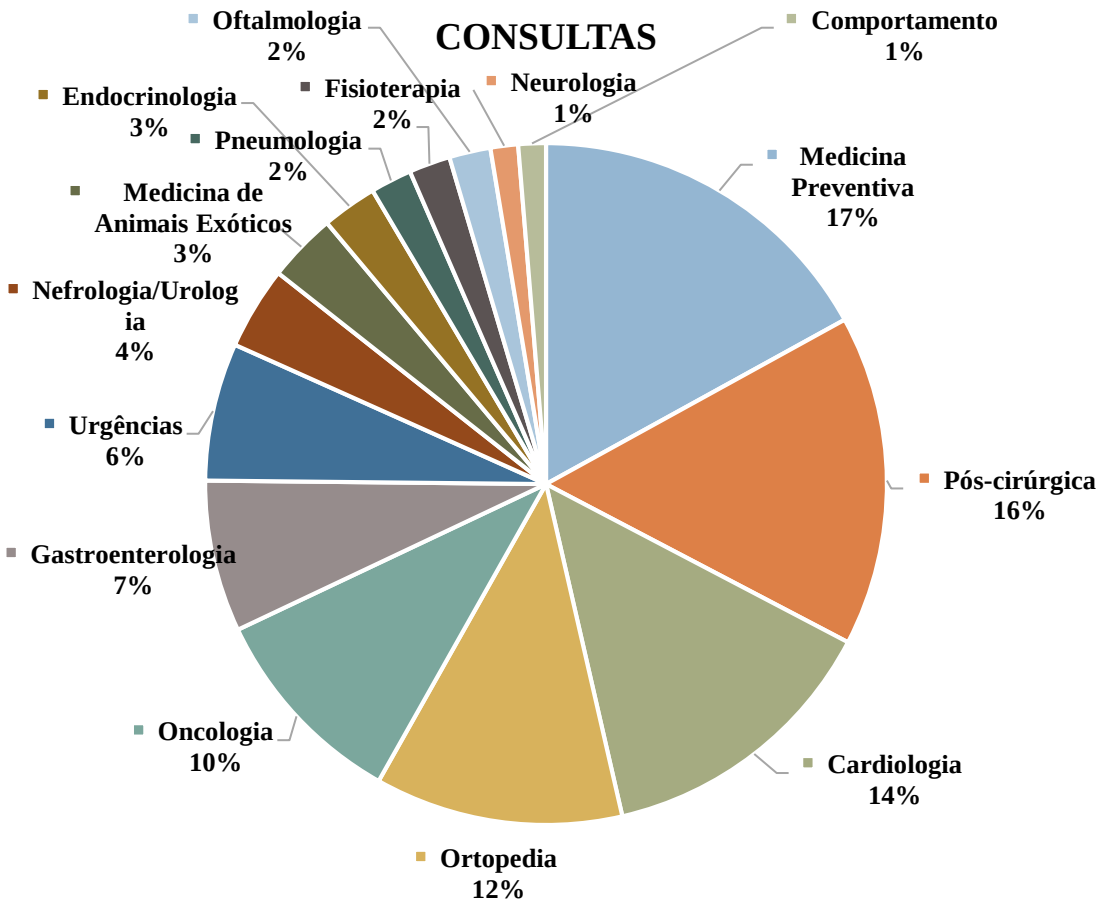


Gráfico 1 - Frequência relativa das consultas assistidas durante o estágio.

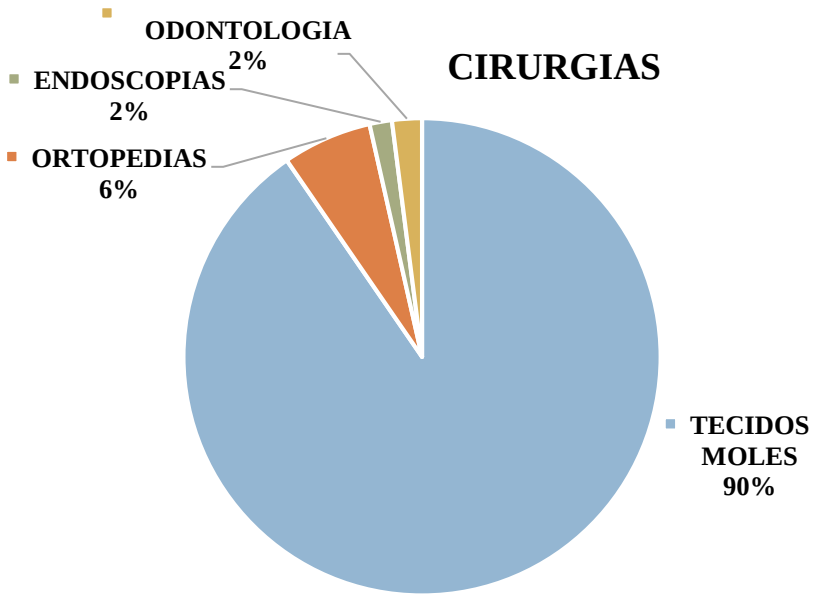


Gráfico 2 - Frequência relativa das cirurgias assistidas durante o estágio.

O estágio curricular no Hospital Veterinário da Lusófona, tornou-se muito benéfico para mim, dado os de mais conhecimentos adquiridos, competências desenvolvidas e toda a experiência que me deu. Pude fazer muitas tarefas com autonomia e responsabilidade, e os clínicos estavam sempre dispostos a ajudar e a explicar algo que pudesse não entender. Concluindo, posso dizer que durante estes 5 meses, ganhei bastante experiência, que com certeza me irá ajudar no futuro.

Capítulo II - Revisão Bibliográfica

1. Introdução geral

O alívio da dor tem sido um dos maiores desafios na medicina veterinária, nos últimos 20 anos. A dor produz efeitos indesejáveis tais como stress, alteração nos consumos de água e comida, catabolismo proteico exacerbado, depressão no sistema respiratório, arritmias cardíacas, hipersensibilidade central a estímulos nocivos, desenvolvimento de dor crónica (Morton & Griffiths 1985; Carroll 1996; Carroll 1999; Gaynor 1999; Grisneaux et al. 1999), e ainda problemas comportamentais, levando assim a uma demora no processo de recuperação (Lascelles, 1999).

Um processo cirúrgico leva a um processo de dor aguda o que pode alterar a neuroplasticidade da medula espinal, levando a um desenvolvimento de sensibilização central (Latremoliere et al., 2009). A administração de analgesia antes do procedimento cirúrgico envolve benefícios tais como a estabilidade do paciente durante a cirurgia, requerendo menos resgates analgésicos durante e após a cirurgia, ausência de desconforto, menos efeitos secundários, no período imediatamente após a cirurgia (Karrasch et al. 2015). Em cães submetidos a cirurgia, a analgesia é maioritariamente obtida através do uso de analgésicos opióides e de anti-inflamatórios não esteroides (AINE).

O uso de opióides é justificado pela sua eficácia no controlo de dor e são consideravelmente seguros, tendo em conta a existência de opióides antagonistas ou agonista-antagonista (Fox et al., 1994). No entanto, a pobre biodisponibilidade oral e a alta potencialidade de abuso dos opióides, como a morfina ou a metadona, tem levado a um maior interesse e uso do tramadol (Perkowski, 2012).

2. Dor

2.1 História

O conceito de dor tem vindo a ser tema de debate desde sempre. As diferentes ideias e teorias sobre a dor, foram formuladas desde os tempos mais antigos e continuam até ao presente. Nos tempos mais antigos, não era dada importância à dor (Flecknell, 1994). Nesses tempos, era defendido que a dor representava uma invasão do corpo por parte de espíritos e era considerada uma punição por parte dos deuses (Campos, 2010).

Nos países ocidentais, a descrição de dor apareceu pela primeira vez nos poemas épicos de Homero, a Ilíada e a Odisseia, por volta do século VIII a.C., na Grécia antiga. Apesar de tudo, o cérebro não era considerado o centro de dor até ao Renascimento (do século XIV ao XVII), mas sim o coração, considerado por ser o centro das emoções e funções mentais (Chen, 2011).

No século XVII, René Descartes, Thomas Willis e Thomas Sydenham, vieram contrariar as ideias que se tinha até então, e promover as funções do cérebro em relação à dor (Merskey et al., 2005). Descartes, desenhou um famoso e hipotético esquema, que mostrava a transmissão da informação de dor, via nervos periféricos e da medula espinal até aos ventrículos do cérebro e da glândula pineal, onde a perceção de dor consciente a um estímulo doloroso era produzida (Chen, 2011).

No passado, a dor era vista como uma simples resposta do cérebro, a um estímulo nocivo na periferia. O processo biológico envolvido na perceção de dor, não é mais visto, como uma simples relação de "estímulo-resposta" (Hudspith, 2006). "The International Association for the Study of Pain" (IASP), definiu a dor como "*uma experiência sensorial e emocional desagradável, em resposta a uma possível ou real lesão tecidual, ou descrita em tais termos"* (Viñuela-Fernandez et al., 2007). Em consequência, a perceção da dor e o seu limiar são o resultado de interações complexas entre fatores sensoriais, emocionais e comportamentais.

2.2 Definição

Já em 1987, Kitchell dizia, *"a dor nos animais é uma experiência sensorial e emocional adversa (perceção) que desencadeia ações motoras de proteção, resultando num estímulo negativo aprendido e que pode modificar o comportamento social das várias espécies"* (Kitchell, 1987).

A dor trata-se de uma experiência de dano subjetiva, numa parte do corpo, como já referido atrás, atualmente é definida como "*uma experiência sensorial e emocional desagradável, com possível, ou real, dano tecidual, ou descrita em termos de tal dano"* (Williams & Craig, 2016). Segundo esta definição, é uma experiência que envolve estruturas cerebrais para ser percebida.

O propósito da dor, é fundamental na proteção do ser vivo, alertando para possíveis perigos e ameaças, protegendo assim a integridade do corpo, sendo o reflexo de retração que responde a um estímulo agudo nocivo, o principal responsável pela

função protetora, mesmo na ausência de perceção consciente (Hudspith et al., 2006). A imobilidade e o afastamento devido à dor podem também servir para providenciar um ambiente em que seja necessário a cicatrização e o retorno à função normal (Hudspith et al., 2006).

No entanto, a dor crónica, onde a dor persiste já depois da total cicatrização ou recuperação, onde a duração é maior do que é suposto, aparentemente não tem propósito protetor ou restaurador. É onde a dor se torna patológica. (Hudspith et al., 2006).

A dor é uma ocorrência do dia a dia, para humanos e outros animais, que pode causar sofrimento e stress. Pode ser considerada como um sinal de mudanças patológicas ou doença, levando muitas vezes a stress severo e mudanças bruscas no comportamento animal, na constituição e fisiologia, em conjunto ou não com outras doenças (Clark, 1997; Carstens, 2000).

Em medicina veterinária, muitos animais são inadequadamente tratados para a dor, tanto por falta de conhecimento de protocolos analgésicos, como pela incapacidade de o animal comunicar e não ser percebida a experiência dolorosa em curso no animal (Muir & Woolf, 2001).

2.3 Fisiopatologia da dor

Existem diversos estímulos que podem levar à dor: térmicos, mecânicos químicos ou inflamatórios.

A nocicepção, é a deteção de um estímulo nocivo e a transmissão dessa informação ao cérebro. A dor é a perceção (consciencialização) da experiência sensitiva através de um estímulo nocivo. A via nociceptiva que transporta os sinais da periferia ao cérebro, onde a dor é percebida, pode ser separada em vários componentes: ***Transdução*** do estímulo nocivo na periferia, ***transmissão*** desse estímulo ao sistema nervoso central (SNC), ***integração central*** **e** ***modulação*** dos sinais no SNC, e por fim ***projeção*** ao cérebro seguido da ***perceção*** (Figura 1) (Bell, 2018).

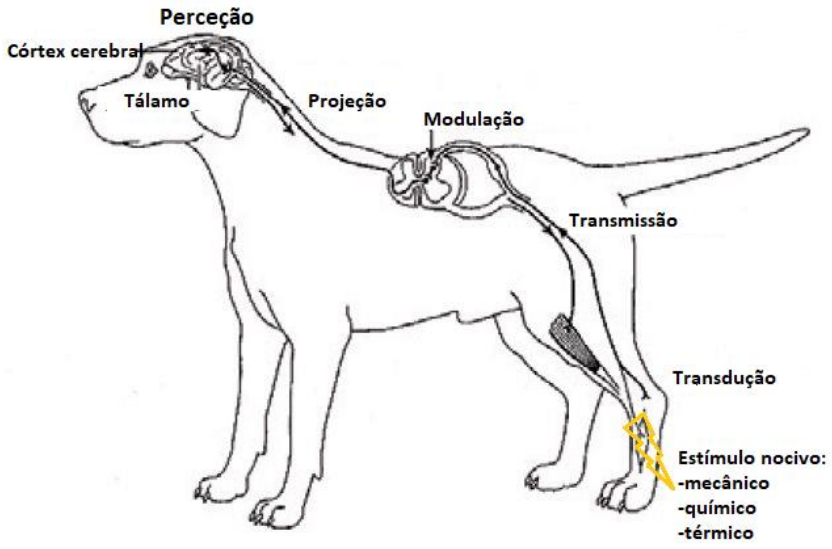


Figura 1 – Via nociceptiva, com as diferentes fases. Adaptado de: Muir, 2008a.

2.3.1 Transdução

A transdução trata-se da tradução do estímulo nociceptivo (térmico, mecânico ou químico) em estímulos elétricos que são transmitidos à medula espinal, através dos neurónios aferentes primários, onde são modificados (modulação), antes de serem transmitidos (projeção) ao córtex cerebral, para o processo final (perceção/consciência da dor). Existem diversos tipos de neurónios aferentes primários, classificados conforme o diâmetro das fibras nervosas, presença ou não de mielinização e a sua sensibilidade face a estímulos térmicos, químicos ou mecânicos. Os três principais tipos são eles: Fibras-C, fibras Aβ e Aδ.

- **Fibras C** – Alto limiar de dor, estas fibras respondem a múltiplas formas de estímulos nocivos (polimodais), têm recetores mecânicos, térmicos e nociceptivos. São não mielinizadas e finas, responsáveis pela dor difusa (2ª fase de dor);
- **Fibras Aβ** – Baixo limiar de dor, são unimodais, respondem apenas a estímulos mecânicos (pressão, vibração). São mielinizadas e de grande diâmetro.
- **Fibras Aδ** – Tem um alto limiar de dor para estímulos nociceptivos e baixo para estímulos mecânicos. São pouco mielinizadas e de diâmetro intermédio

(Muir & Woolf, 2001)

2.3.2 Transmissão

Após a chegada da informação, os neurónios de primeira ordem realizam uma sinapse com os neurónios aferentes de segunda ordem, no corno dorsal da medula espinal. Os neurónios de projeção (2ªordem) e os interneurónios são os dois maiores tipos de neurónios nociceptivos no corno dorsal e são organizados em 10 lâminas diferentes, recebendo estímulos elétricos dos diversos neurónios aferentes primários (Lemke & Creighton, 2010).

2.3.3 Modulação

Com o objetivo de se atingir a homeostasia sensorial, o estímulo nocivo periférico ao atingir a medula espinhal sofre então a modulação, em que a informação pode ser amplificada ou inibida (Muir, 2008a). Ocorre uma estimulação diferencial das fibras sensitivas aferentes, a libertação de moduladores locais e a ativação de vias excitatórias e inibitórias descendentes, dando-se desse modo a modulação (Muir, 2008a).

2.3.4 Projeção

Após a ocorrência da modulação, toda a informação sensorial somática é projetada até ao tronco cerebral através de tratos ou vias nociceptivas (Muir, 2008a). Através das vias ascendentes, que contém feixes de neurónios de projeção de 3ªordem, os estímulos nociceptivos alcançam as diversas estruturas supraespinhais, como o mesencéfalo, tálamo, sistema límbico e a formação reticular, sendo estes os responsáveis pela perceção da informação nociceptiva recebida (Klaumann et al., 2008).

2.3.5 Perceção

Dada a projeção, a informação é recebida e percebida quando ocorre a integração, o processamento e o reconhecimento do impulso. As respostas coordenadas, conscientes e reflexas são geradas através de uma rede interneural, nas múltiplas áreas especificas do cérebro (Vedpathak et al., 2009).

Toda a informação é processada de uma forma coletiva ativando as vias eferentes que processam as respostas autónomas, neuroendócrinas e motoras (Muir, 2008a).

2.4 Resposta Neuroendócrina

O organismo, derivado ao stress, responde fisiologicamente a vários níveis, nomeadamente neuroendócrino, metabólico, morfológico, imunológico e hematológico, que podem resultar na morte do organismo (Muir, 2008b).

A resposta endócrina de stress é caracterizada pelo aumento da secreção de hormonas hipofisárias que afetam secundariamente a secreção hormonal dos órgãos alvo e pela ativação do sistema nervoso simpático (Desborough, 2000).

Se o animal for exposto a uma situação stressante a informação sensorial dos neurónios aferentes somatossensoriais é transmitida ao tálamo ou diretamente à amígdala, ativando o eixo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (eixo HHA) (Grissom & Bhatnagar, 2009). As consequências são o aumento do metabolismo, mobilização de substratos (garantia de energia para reparação tecidular) e retenção de sódio e água (manutenção de volume sanguíneo e homeostase cardiovascular) (Ford & Mazzaferro, 2007).

Consequentemente, as catecolaminas irão aumentar, tal como, a noradrenalina, adrenalina e a dopamina. Resultando assim, num possível aumento das frequências cardíaca e respiratória, da pressão arterial sistémica, sendo ainda responsável pelo aumento do output cardíaco, preparando assim o animal para uma reação de luta ou fuga (Cunningham, 2004).

2.5 Consequências Metabólicas

As consequências metabólicas, no animal doloroso, poderá ser um aumento da glicémia, sendo a consequência do aumento da produção de glucagon e da diminuição da secreção de insulina. Consequentemente, poderá resultar em infeções secundárias e morbilidade (Muir, 2008b).

2.6 Resposta do Sistema Nervoso Autónomo (SNA)

Um dos principais eventos ocorridos por causa do stress trata-se da ativação do sistema nervoso autónomo simpático (SNAS). Quando o animal é exposto a uma situação de stress ocorre a ativação sensorial do hipotálamo que resulta num aumento da secreção de catecolaminas pela medula adrenal e libertação pré-sinática de noradrenalina (Desborough, 2000). Os principais efeitos resultantes dessa secreção são taquicardia, taquipneia, aumento da pressão arterial sistémica, sudação, piloereção e midríase, estas alterações levarão o animal a estar preparado para uma resposta de luta ou fuga (Muir, 2008b).

3. Mecanismos Neurotransmissores

3.1 Serotonina

A serotonina é uma monoamina neurotransmissora sintetizada nos neurónios serotoninérgicos do sistema nervoso central. Tem sido sugerida como a maior neurotransmissora em relação às vias de controlo descendente (Hudspith et al., 2006).

Encontra-se no núcleo das células rafe magno e nos terminais das fibras descendentes no corno dorsal da medula (Hudspith et al., 2006). Agentes bloqueadores da síntese de serotonina atenuam a produção de analgesia e o uso de agonistas da serotonina inibem as células responsivas ao estímulo nociceptivo (Hudspith et al., 2006). A anti-nocepção produzida pela estimulação das vias descendentes nem sempre pode ser bloqueada por antagonistas da serotonina (Hudspith et al., 2006).

3.1.1. Síndrome da serotonina

A síndrome da serotonina é um grupo de sintomas derivados à quantidade excessiva de serotonina presente no corpo, ocorre através do uso de medicação serotonérgicas, interações entre fármacos dessa classe e overdose (Beakley et al., 2015). Esta síndrome é normalmente associada com o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

A síndrome de serotonina é a consequência da hiperatividade dos recetores centrais e periféricos de serotonina, especificamente, os recetores 5-HT1A e 5-HT2A (Beakley et al., 2015). É uma síndrome associada ao uso de drogas serotonérgicas, como o tramadol. Estas drogas influenciam a recaptação de serotonina, o metabolismo, a síntese, a libertação e atividade do recetor da serotonina. Têm também a habilidade de interferir com o metabolismo do citocromo P450, especificamente o CYP2D6 (caso do tramadol) e o CYP3A4 (Beakley et al., 2015).

3.2 Noradrenalina

Tal como a serotonina, a noradrenalina é também um importante neurotransmissor. A hipótese da resposta noradrenérgica ao stress diz que os estímulos que ameaçam a integridade física ou psicológica do indivíduo, geram uma resposta noradrenérgica central (Hudspith et al., 2006).

4. Tipos de dor

A dor nociceptiva, também chamada de dor fisiológica, ocorre quando um estímulo induz um dano mínimo ou nenhum dano, ativa as fibras nervosas de alto-limiar, avisando o organismo de possíveis eventos danosos (Muir & Woolf, 2001). A dor fisiológica está bem localizada e tem um papel fundamental na defesa do organismo, ativando respostas reflexas, fisiológicas e de aversão (Muir & Woolf, 2001). A dor clínica é quando ocorre um estímulo intenso ou prolongado induzido por dano tecidular que resulta em desconforto ou sensibilidade excessiva (Muir & Woolf, 2001). Este tipo de dor é caraterizada por um baixo limiar ao estímulo nocivo (hipersensibilidade), uma resposta exagerada ao estímulo (hiperalgesia), e dor no local de dano (hiperalgesia primária). A dor clínica é causada pela inflamação associada ao dano dos tecidos (dor inflamatória) ou dano de nervos centrais ou periféricos (dor neuropática) e pode ser induzida por um estímulo inócuo (alodinia) (Muir & Woolf, 2001). Procedimentos cirúrgicos (ex: castração), trauma (ex: fraturas), isquémia (ex: tromboembolismo), osteoartrite, infeções são causas de dor inflamatória, onde poderá ocorrer corte ou compressão de nervos e causar então dor neuropática.

5. Avaliação da dor

Como referido anteriormente, a dor tem um potencial e uma função protetora de avisar o organismo, para um dano potencial ou real, ativando assim mecanismos fisiológicos de defesa ou fuga, com o objetivo de descontinuar o estímulo nocivo.

Muitos animais são inadequadamente tratados para a dor, é essencial então que o médico veterinário esteja preparado para conseguir reconhecer e avaliar a dor de forma correta. É natural e compreensível, a dificuldade de avaliação da dor num animal, dada a falta de linguagem ou comportamento padrão que consiga de forma exata a dor por eles sentida. E por isso mesmo, é de extrema importância compreender todas as alterações fisiológicas e comportamentais que o animal possa demonstrar em resposta ao stresse ou a uma sensação dolorosa (Hansen, 2003; Hellyer et al., 2007; Mich & Hellyer, 2008). O organismo em resposta a essas sensações (stress, dor), vai gerar respostas biológicas em defesa da homeostasia, representando um padrão adaptativo comportamental, neurológico, endócrino, imunológico, hematológico e metabólico (Muir, 2008b).

Naturalmente, todos os métodos de avaliação de dor existentes são categóricos, subjetivos e sujeitos a erros de sobrevalorização ou subvalorização do grau de dor. No

entanto, é essencial que se realize essa avaliação, para da melhor forma se lidar com a dor que o animal poderá estar a sentir. Mathews (2000), afirma que a melhor prova à presença de dor é a resposta à analgesia terapêutica administrada.

5.1 Avaliação da dor por parâmetros fisiológicos

Existem diversos parâmetros fisiológicos que podem estar associados à presença de dor, tal como cima descrito, a frequência cardíaca (FC), a frequência respiratória (FR), a pressão arterial sistémica, o diâmetro pupilar e a temperatura retal.

Porém, estes indicadores fisiológicos, não são específicos para a dor, sendo difícil relacionar com a presença ou intensidade desta (Mich & Hellyer, 2008).

Tendo em conta que a dor é uma experiência pessoal e subjetiva, e pode ser apresentada de diversas formas, existem vários sinais que podem ser indicativos de sensações dolorosas, como por exemplo, o aumento dos valores base dos seus parâmetros fisiológicos (Mich & Hellyer, 2008). Por outro lado, naturalmente que não se pode afirmar que o animal não tenha dor, mesmo não ocorrer qualquer alteração a nível fisiológico (Mathews, 2000).

Deste modo, os sinais vitais do animal são úteis para avaliar a resposta a um estímulo nocivo quando um animal se encontra anestesiado ou em períodos de consciência transitórios. Assim, quanto maior for o tempo que o paciente consciente experimentar um estímulo doloroso, menor utilidade se dá aos parâmetros fisiológicos na avaliação do grau de dor (Mich & Hellyer, 2008).

6. Escalas de avaliação de dor

Diversas estratégias têm vindo a ser desenvolvidas de forma a tentar classificar melhor o grau de dor que o animal possa estar a experienciar, por isso foram criadas escalas de dor com o objetivo de medir a dor mais fidedignamente.

Foram criadas escalas subjetivas, unidimensionais e ainda multidimensionais ou compostas, baseadas na expressão comportamental de determinada espécie, que têm em conta as características sensoriais e afetivas de dor (Hansen, 2003; Mich & Hellyer, 2008).

Qualquer que seja a escala a ser utilizada, esta deve ser feita no período de recobro do animal, de 15 em 15 minutos, na primeira hora depois da cirurgia, e posteriormente, deve ser realizada a cada hora, durante as primeiras 4-6 horas (Mathews et al., 2014).

A realização de uma escala de dor e a avaliação contínua do paciente, durante o período de hospitalização, permite determinar a eficácia do protocolo analgésico implementado (Shaffran, 2008; Mathews et al., 2014).

No entanto, é necessário ter em conta as suas limitações e perceber que são apenas meios complementares na avaliação do animal. É, naturalmente, mais importante a avaliação individual geral e periódica do animal, do que qualquer resultado obtido nas escalas de dor (Mathews, 2000).

6.1. Escalas Subjetivas

Este tipo de escala é um sistema subjetivo que quantifica a dor de acordo com o tipo de cirurgia e na extensão de lesão tecidular a que o paciente é sujeito, podendo a dor ser ligeira, moderada ou grave (Mich & Hellyer, 2009).

Esta escala, no entanto, não é eficaz no que toca à avaliação individual de cada paciente nem a sua resposta à terapêutica instituída, sendo apenas útil no prévio planeamento de protocolos analgésicos (Azevedo, 2009).

Visto que um determinado animal poderá experienciar um processo de dor, para uma dada cirurgia, diferentemente de outro animal, tendo em conta a espécie, raça e temperamento (Mich & Hellyer, 2009).

6.2. Escalas Unidimensionais

6.2.1. Escala descritiva simples

A escala simples descritiva é a forma mais básica e intuitiva de uma escala de dor (Pelligand & Mora, 2016). Inclui 4 categorias: indolor, dor leve, dor moderada e dor intensa. Esta escala classifica a dor conforme a intensidade, isto é, cada categoria é associada a um número que corresponde à classificação de dor do doente.

Por outro lado, esta escala não providencia descrições de cada categoria, o que torna a escala pouco sensível para detetar pequenas mudanças no comportamento do doente, podendo sub ou sobre estimar o grau de dor (Pelligand & Mora, 2016).

6.2.2 Escala Numérica

Nesta escala, o observador determina uma pontuação numérica conforme a intensidade da dor do paciente. A escala numérica consiste numa escala numerada de 0 a 10, onde 0 representa a ausência de dor e 10 dor extrema (Pelligand & Mora, 2016).

Tem de se ter em conta que em Medicina Veterinária a atribuição do número 0, é relativo, visto que a ausência de dor, neste caso, é impossível de ser confirmada, sendo esta escala pouco precisa (Azevedo, 2009; White, 2014).

6.2.3 Escala visual analógica

Esta escala consiste numa linha horizontal (de 100 mm), onde os limites da escala estão em cada extremidade (na esquerda, 0, sem dor e na direita, 100, dor excruciante ou inimaginável, ou a pior dor possível). O observador, depois de examinar o animal, marca nessa linha o ponto que acha que reflete o grau de dor do animal (Pelligand & Mora, 2016).

Tem vantagens como avaliar a tendência geral na evolução da dor, podendo ser utilizada par a verificar a reposta a um tratamento e não é especifica para uma espécie.

Por outro lado, visto que é uma escala unidimensional, visto que apenas avalia um aspeto da experiência dolorosa, como a intensidade, esta escala é subjetiva e desvantajosa, visto que a dor tem cariz multidimensional (Azevedo, 2009; Mich & Hellyer, 2009; White, 2014).

6.3 Escalas multidimensionais

Os sistemas de pontuação para classificação de dor, que incluem observação e interação com o animal, são considerados os mais fidedignos (Seksel, 2014). As escalas multidimensionais incluem a Escala de Dor da Universidade de Melbourne (EDUM), a Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG), a Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado (EDAUC) e a mais recente, a Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos, da Universidade Estadual Paulista (UNESP-Botucatu).

6.3.1 Escala de dor da Universidade de Merlbourne

A escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) trata-se de uma escala que inclui respostas fisiológicas e comportamentais específicas (Firth & Haldane, 1999). Esta escala é divida em 6 grandes grupos, passando a citar, os parâmetros fisiológicos, resposta à palpação, atividade, estado mental, postura e vocalização. Sendo estes grupos divididos em sub-categorias, com a descrição de vários comportamentos, em que é atribuída uma pontuação numérico conforme o comportamento apresentado pelo animal:

- 0 - Comportamentos opostos a sinais de dor;
- 1 - Comportamento que não é oposto a sinal de dor, mas também não é indicativo de dor;
- 2 - Comportamento indica dor ligeira ou moderada;
- 3 - Comportamento que indica dor intensa.

A classificação final obtém-se através da soma dos números atribuídos pelo observador a cada descrição, podendo ser a classificação total mínima 0 e a máxima total possível é 27 pontos (Muir & Gaynor, 2008). Esta escala é muitas vezes um meio para avaliar a presença de dor pós-operatória em cães (Price & Nolan, 2007; Robertson, 2008). É de salientar que para maior fidedignidade, o estado mental normal do animal antes da cirurgia e anestesia deve ser conhecido, para estimativa da presença de dor comparando com valores basais. Os efeitos adversos da anestesia não são tidos em conta na sua utilização (Mich & Hellyer, 2009) (Anexo 1).

6.3.2 Escala Composta de Dor de Glasgow

Esta escala foi desenvolvida por veterinários experientes e é baseada na avaliação do comportamento, em canídeos com dor associada a cirurgias ortopédicas e de tecidos moles, como outras condições médicas (Pelligand & Mora, 2016).

A escala composta de dor de Glasgow é constituída por 30 descrições agrupadas em 6 categorias comportamentais diferentes. Dentro destas categorias, a descrição dos comportamentos está organizada de forma crescente conforme a intensidade da dor, resultando a pontuação final da soma de todas as categorias, variando de 0 a 24, ou 20, caso não seja possível avaliar a mobilidade (White, 2014). Está indicado o resgate analgésico em pontuações de 6 em 24 ou 5 em 20 (Holton et al., 2001).

6.3.3. Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado

Esta escala composta que deriva da escala de Melbourne, da de Glasgow e da escala descritiva simples. É composta por duas partes, uma parte inicial de observação à distância e outra parte de interação com o animal, avaliando-se a reação à palpação, tensão muscular, temperatura e a resposta à interação com o observador (Mich & Hellyer, 2009). Esta escala usa um sistema numérico, de 0 a 4, associada a cores, que têm como função, auxiliar a nível visual, para que seja mais percetível a evolução da intensidade de dor ao longo dos 5 pontos (Mich & Hellyer, 2009). Tem vantagens como, as descrições serem

especificas o que faz com que a variabilidade entre observadores seja menor. Uma desvantagem, dá-se pelo facto de ser limitada ao uso em dor aguda e a falta de validação para estudos clínicos, comparativamente às escalas referidas anteriormente (Azevedo, 2009; Mich & Hellyer, 2009).

7. Opióides

A classe dos opióides é única entre os mais diversos analgésicos existentes. O que os torna especiais é a sua capacidade de ter impacto na seletividade do estímulo nociceptivo sem prejudicar sensações mais objetivas, como o toque e a temperatura (Pasternak, 2014). Uma das grandes vantagens dos analgésicos opióides trata-se da sua alta eficácia e elevada segurança (Kukanich & Papich, 2009).

O ópio e os seus derivados são usados há séculos, tanto medicamente como de maneira "recreacional". Já foi encontrado ópio de sementes de papoila, *Papaverum somniferum*, fossilizadas datadas de há mais de 30 000 anos, o que sugere o uso de ópio pelo Homem Neandertal (McDonald, 2005). Em 1799, Friedrich Serturner descobriu o maior ingrediente ativo do opióide, ao qual deu o nome de morfina, e a farmacologia dos opióides assim nasceu.

A morfina e outras drogas opióides atuam no sistema opióide endógeno, que não está apenas envolvido no ajuste do limiar de dor (nocicepção), no processo de controlo de nocicepção, mas também na modulação gastrointestinal, função endócrina e autonómica (McDonald, 2005). Existem diversos subtipos de recetores opióides, com diferentes localizações anatómicas e perfis de compostos farmacológicos, que foram usados para lhes dar nome, isto é, morfina (mu-**μ**), ketociclazocina (kappa-**ƙ**) e ducto deferente (delta- **δ**). Estes recetores encontram-se localizados nos neurónios, na medula espinal, no corno dorsal da medula espinal e em terminais periféricos dos nervos aferentes (Kimura et al., 2014).

7.1 Fisiologia dos opióides

Como anteriormente referido, existem 3 classes de opióides conhecidos, μ, ƙ e δ. A maioria dos opióides atua ao nível dos recetores opióides específicos através de opióides endógenos (péptidos), produzindo respostas fisiológicas, incluindo a modulação de dor (Kukanich & Papich, 2009). Para os recetores μ, a maior afinidade é com a beta endorfina, para os recetores ƙ, o ligando endógeno são as dinorfinas e por fim para os recetores δ temos a leucina e a metionina-encefalina (Kukanich & Papich, 2009).

7.2 Classificação dos opióides

Os opióides são caracterizados através da forma como interagem com os recetores, (μ, ƙ e δ), as características destas ligações é que vão estabelecer uma classificação do opióide e através do seu efeito após a interação (Kukanich & Papich, 2009). Estes podem ser agonistas totais, agonistas parciais, agonistas-antagonistas e antagonistas**. Agonistas totais** são aqueles que produzem um efeito dose-dependente, a sua ligação resulta numa ativação máxima do recetor, que eventualmente poderá causar inconsciência e anestesia. Os **agonistas parciais** são aqueles que não se ligam completamente ao recetor, levando a um efeito de analgesia menor, do que os agonistas totais, e obtendo-se por consequência menores efeitos adversos. Relativamente aos opióides **agonistas-antagonistas**, tratam-se de opióides que são agonistas a uns recetores mas antagonistas a outros, isto é, por um lado, produzem uma ação antagonista ao nível dos recetores μ, por outro, os seus efeitos analgésicos são produzidos devido ao agonismo que exercem ao nível dos recetores κ, não produzindo um efeito analgésico tão eficaz , como por exemplo, os agonistas totais (Lamont & Mathews, 2007). Na tabela 2 é possível verificar os principais efeitos adversos nos tipos de recetores opióides.

Tabela 2 – Tipos de opióides e seus principais efeitos adversos (Adaptado de Kukanich & Papich, 2009).

<table>
<tr><th>Recetor μ</th><th>Recetor ƙ</th><th>Recetor δ</th></tr>
<tr><td colspan="3">Analgesia (Espinal e supraespinal)</td></tr>
<tr><td>Depressão respiratória</td><td></td><td rowspan="3">Imunomodulação</td></tr>
<tr><td colspan="2">Motilidade Gastrointestinal reduzida</td></tr>
<tr><td colspan="2">Sedação</td></tr>
<tr><td colspan="3">Aumento de apetite</td></tr>
<tr><td>Euforia</td><td rowspan="4">Disforia</td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>Antidiúrese</td></tr>
<tr><td>Naúsea/Vómito</td></tr>
<tr><td>Imunomodulação</td></tr>
<tr><td colspan="2">Miose/Midríase</td></tr>
</table>

7.3 Mecanismos de ação

O efeito primário dos opióides dá-se a partir da ligação aos recetores espinais e supraespinais. A proteína G é ativada, os canais K^+ são ativados e os canais de Ca^{2+} são desativados. Os recetores espinais pré-sináticos μ, ƙ e δ estão presentes no corno dorsal

da medula espinal, diminuindo a libertação neurotransmissora excitatória, diminuindo o influxo de cálcio. Os recetores μ pós-sináticos também estão presentes no gânglio da raíz dorsal, que hiperpolariza o neurónio, aumentando a condutância do canal de potássio, resultando na propagação do sinal nociceptivo (Kukanich & Papich, 2009).

7.4 Farmacocinética

Os opióides ligam-se as proteínas plasmáticas, são lipofílicos e bases fracas. As reações conjugadas são a principal via de metabolização dos opióides, no entanto, o metabolismo mediado pelo citocromo P450 (CYP) também poderá ocorrer. A maioria, é metabolizada em compostos polares e consequentemente excretada na urina (Kukanich & Papich, 2009).

8. Tramadol

Tramadol, (1RS,2RS)-2-[(dimetilamino) metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol hidroclorato, existe como uma mistura racémica (1:1) de 2 enantiómeros, (+)-tramadol e (-)-tramadol, ambos contribuem para a atividade analgésica, com diferentes mecanismos. (+)-Tramadol e o metabolito (+)-O-desmetil-tramadol (M1) são agonistas do recetor opióide μ. (+)-Tramadol inibe a recaptação de serotonina e (-)-tramadol inibe a recaptação de noradrenalina (Grond & Sablotzki, 2004). Foi pela primeira vez sintetizado em 1962 e comercializada em 1977, na Alemanha, por Grünenthal GmbH Stolberg (Lassen et al., 2015). Durante os últimos 40 anos, já foi aprovado em mais de 100 países, incluindo Reino Unido, Estados Unidos da América, República da China e Canadá (Pedersen et al., 2005). Trata-se de um analgésico sintético de ação central, estruturalmente relacionado com a codeína e morfina (Grond & Sablotzki, 2004). É um agente opióide agonista puro, com seletividade para o recetor μ, ligando-se fracamente aos recetores α e ƙ. A afinidade com o recetor μ é de uma potência 10 vezes menor à da codeína e 6000 vezes inferior à da morfina (Abel, 1995; Bamigbade & Langford, 1998). A analgesia produzida pelo tramadol ocorre em aproximadamente 10 minutos após a sua administração pela via intramuscular, com duração de 4 a 6 horas (Dayer et al., 1994). Usado no tratamento de dor moderada a severa, bem como de dor aguda e crónica, tem baixa incidência de depressão respiratória, como é observada no uso de outros opióides.

Diversos estudos realizados com o objetivo de avaliar a eficácia e farmacocinética do tramadol têm sido realizados ao longo dos anos, comparando também com outras

drogas e os seus efeitos. Estudos realizados em cães, demonstram a eficácia do uso de analgésicos opióides, em que o tramadol demonstrou ser efetivo no controlo de dor, em caso de ovariohisterectomia (OVH), maxilectomia ou mandibulectomia (Mastrocinque S. et al., 2003; Martins T. et al., 2010). Num estudo realizado por Mastrocinque S. et al., em 2010, a morfina é comparada ao tramadol no controlo de dor pós-operatória, nas doses de 0.2 mg/kg e 2 mg/kg, respetivamente, tendo sido concluído que o tramadol é tão eficaz quanto a morfina, no controlo de dor pós-operatória em OVH. Em estudos anteriores foi demonstrado que o tramadol providenciava tanto controlo de dor como a petidina (Vickers et al., 1992).

Em contraste, Kögel et al. (2014), disse que o tramadol não produz anti-nocicepção nas doses testadas no seu estudo (6.81 mg/kg e 10 mg/kg intravenoso), em Beagles, num modelo experimental de dor. Os níveis de tramadol no soro presentes nesses animais apenas revelaram quantidades mínimas do metabolito ativo M1, o que explica a ausência de efeito anti-nociceptivo neste modelo experimental de dor, em cães (Kögel et al., 2014).

Em 2010, Vettorato et al., estudaram a farmacocinética e eficácia intravenosa (IV) e extradural (ED) do tramadol em cães, pode concluir-se que a administração de tramadol ED, na dose de 2 mg/kg, em cães sujeitos a "*tibial plateau levelling osteotomy (TPLO)"*, produziu analgesia intra e pós-operatória adequada, sem efeitos indesejados. A analgesia obtida através de administração ED, não foi superior à administração IV (Vettorato et al., 2010).

No passado, foram realizados estudos em humanos, em que se concluiu que o tramadol é eficaz no controlo de dor pós-cirúrgico, em adultos (Baraka et al., 1993; Delilkan & Vijayan, 1993), e em crianças (Prosser et al., 1997; Sayyid et al, 1999; Murthy et al., 2000).

Kubota et al., (2008) , descobriu que a administração de tramadol epidural antes de uma incisão, induz a uma $C_{máx}$ logo após 30 minutos (Kubota et al., 2008). A duração de ação do tramadol do espaço epidural poderá ser devido à forma de libertação do fármaco, da gordura epidural e de outros tecidos pouco profundidos (Murthy et al., 2000).

8.1. Farmacologia

8.1.1. Mecanismos de ação

O tramadol tem um mecanismo de ação complexo, tendo duas vias de atuação: 1) Uma fraca ligação agonista aos recetores opióides μ; 2) Inibição da recaptação de norepinefrina (noradrenalina) e serotonina (5-hidroxitamina, 5-HT)(atua nos recetores α2-adrenérgicos) no sistema nervoso central, e aumentando assim as suas concentrações ao nível das fendas sinápticas (Raffa et al., 1992; Desmeules, 2000) (figura 2), impedindo desta maneira a transmissão de dor através da medula. Deste modo, estes neurotransmissores vão inibir a transmissão ascendente do estímulo da dor.

O enantiómero (+) do tramadol tem uma baixa afinidade para os recetores μ, inibe a recaptação celular de serotonina e aumenta a libertação extracelular. O enantiómero (-) inibe mais eficazmente a recaptação de noradrenalina e aumenta a sua libertação (Raffa et al., 1992; Desmeules et al., 1996; Scott & Perry, 2000). Estas atividades complexas dos enantiómeros do tramadol e do metabolito M1 são complementares e totalmente necessárias para a total eficácia analgésica (Raffa et al. 1992).

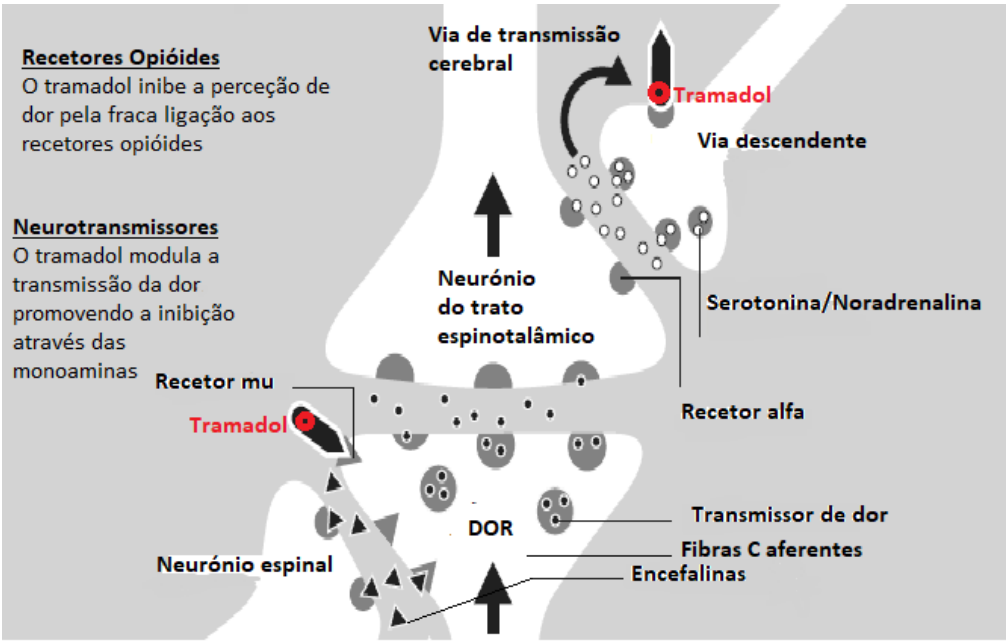


Figura 2 - Mecanismos de ação do tramadol. (Adaptado de: Collart et al 1993; Raffa and Friderichs 1996 em Schug, 2007).

O tramadol foi o primeiro fármaco, na classe dos opióides, a produzir duplo efeito analgésico, atuando sinergicamente como um agonista opióide e monoaminergicamente como inibidor da recaptação de norepinefrina e serotonina (Colman, 1984).

8.2. Farmacocinética

8.2.1. Distribuição

Em humanos, a distribuição do tramadol é relativamente rápida, tendo um tempo de meia vida ($t_{1/2}$) de distribuição inicial de 6 minutos, com a seguinte fase de distribuição a ser mais lenta, com um $t_{½}$ de 1,7 horas (Lee et al., 1993).

O tramadol tem um baixo índice de ligação às proteínas plasmáticas, sendo por volta dos 20%. Aquando atingidas concentrações superiores ao limite terapêutico ocorre a saturação das proteínas plasmáticas (Williams, 1997).

8.2.2. Metabolismo

O metabolismo do tramadol ocorre, principalmente, a nível hepático. Aproximadamente 30% de uma dose oral, é excretada inalterada através da urina, sendo o restante sujeito a metabolização hepática (Almeida, 2009).

Existem duas fases de metabolização, como pode ser observado na figura 3. A fase I, reações metabólicas, onde ocorre formação dos compostos desmetilados *N*- e *O*- e a fase 2, onde acontecem as reações de conjugação, onde são formados os sulfatos e glucuronídeos de M1 (Grond & Sablotzki, 2004).

Em humanos, a reação de *O*-desmetilação do tramadol para M1 é catabolizada pelo citocromo P-450 2D6 (CYP2D6) e a reação *N*-desmetilação para M2 é catabolizada por CYP2B6 e CYP3A4 (Grond & Sablotzki, 2004).

A afinidade do tramadol para os recetores opióides é baixa, mas com a produção do metabolito M1, este vai promover uma maior afinidade, 200 a 300 vezes mais elevada (Hennies et al., 1998; Lee et al., 1993; Poulsen et al., 1996).

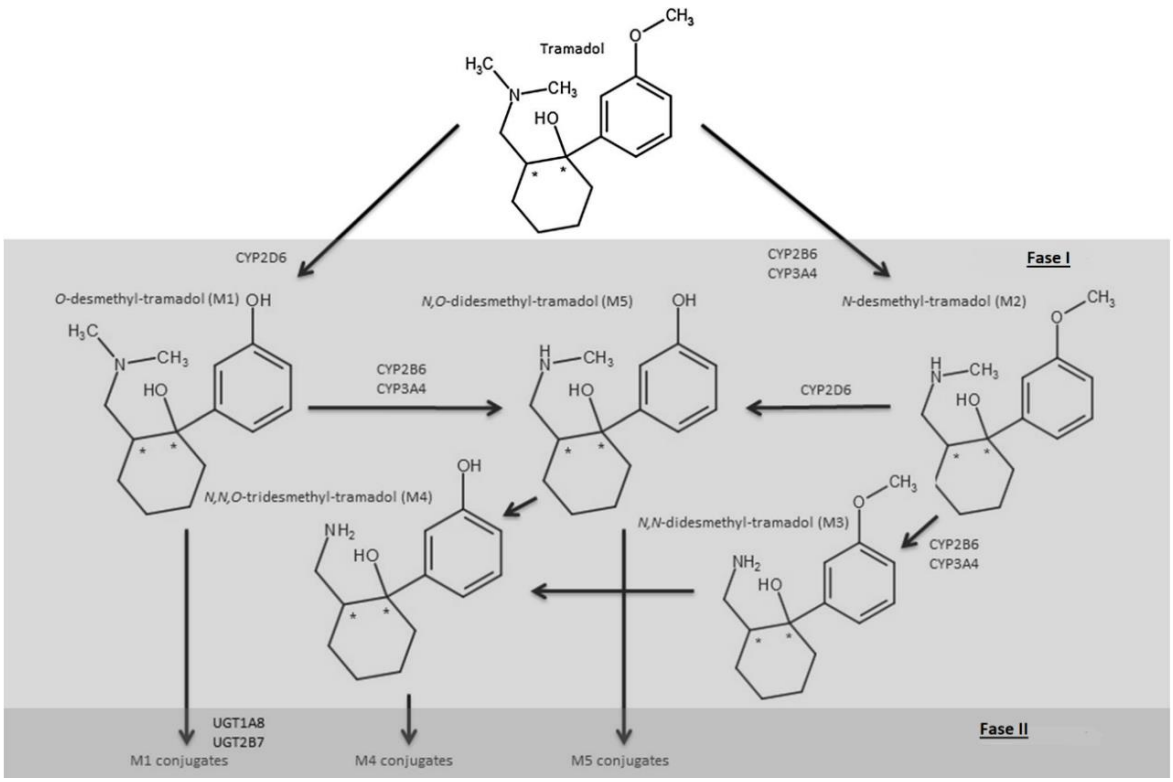


Figura 3 - Via metabólica do tramadol. (Adaptado de: Lassen et al., 2015).

8.2.3. Eliminação

A meia-vida de eliminação em humanos, a seguir a uma dose oral de tramadol, é de 5.5 horas, um volume de distribuição de 2.7 L/Kg, tem uma C_{max} de 308 ng/ml e $T_{máx}$ de 1.6 horas com uma biodisponibilidade oral de 68%, numa dose de 100 mg (Scott & Perry, 2000).

Kukanich & Papich (2004), demonstraram resultados similares, no volume de distribuição do tramadol em cães (3.01±0.45 L/Kg), $T_{máx}$ (1.04±0.51 h) e biodisponibilidade (65±35%). No entanto, a meia-vida de eliminação nos cães (1.71±0.12h) demonstrou ser marcadamente mais pequena, a seguir a uma dose oral de tramadol (Kukanich & Papich, 2004).

Em relação ao metabolito M1, em humanos, o tempo de meia-vida de eliminação é de 6.7 h, $C_{máx}$ de 55 ng/mL, $T_{máx}$ de 3.0 h, com uma dose oral de 100 mg (Kukanich & Papich, 2004). Em comparação, nos cães, M1 tem uma meia-vida de eliminação mais baixa (2.18±0.55h) e $T_{máx}$ (0.50±0.20h), como acontece com o tramadol em si. Em relação à via IV, em cães, a meia-vida de eliminação é muito mais rápida (0.94±0.09h), comparando com a via oral (2.18±0.55h) (Kukanich & Papich, 2004).

A eliminação do tramadol é 5 vezes mais rápida em cães do que em humanos (Wu et al., 2001). A eliminação desta droga pode ser alterada pelo baixo metabolismo hepático, redução da excreção renal, baixo fluxo sanguíneo hepático, o que leva a uma entrega mais lenta dos fármacos no fígado (Meyer, 1999).

8.2.4. Excreção

A principal via de excreção do tramadol e dos seus metabolitos são os rins (90%), sendo os restantes (10%) metabolitos eliminados através das fezes (Wu et al., 2001). Paar et al., em 1997, após uma administração oral de uma dose 50 mg de tramadol a 104 voluntários humanos, detetaram uma excreção na urina de 12% de tramadol, 15% de M1 e 4% de M2 ao longo de um período de 24 horas (Paar et al., 1997).

8.3 Propriedades Farmacodinâmicas

Como referido anteriormente, o efeito analgésico do tramadol, é devido à sinergia entre a mistura racémica e o seu principal metabolito M1.

Em relação à ação opióide deste fármaco, esta resulta da interação com os recetores opióides que se encontram em maior densidade no córtex cerebral, no tálamo e na substância cinzenta periaquedutal (Almeida, 2009). Quando estimulados estes recetores, resultam numa analgesia supra-espinhal, euforia, dependência física, tolerância, depressão respiratória, hipotermia, bradicardia e miose (Tavares, 2001). Mas dado que o tramadol tem uma fraca ligação a estes recetores, os seus efeitos secundários não são tão pronunciados como em outros opióides, sendo sempre dependente da dose administrada e da via de administração.

8.3.1. Efeitos Adversos

Ao contrário dos outros opióides, o tramadol normalmente não apresenta efeitos adversos, como depressão respiratória, sedação e efeitos cardíacos, que usualmente acompanham na administração de opióides. A overdose é a causa mais comum para os efeitos adversos desta droga (Beakley et al., 2015). O tramadol tem demonstrado menos risco de dependência comparado com outros opióides. Os efeitos colaterais mais comuns incluem náusea, vómito, fadiga, sedação e “boca seca” (Lee et al., 1993).

8.3.1.1. Efeitos no Sistema Respiratório

O tramadol, sendo um agonista opióide μ, influencia a respiração, mas neste caso particularmente, não produz efeitos clinicamente relevantes, na dose recomendada.

Estudos anteriores demonstraram a estabilidade da função respiratória, com o uso

do tramadol no cão (Mastrocinque & Fantoni, 2003; McMillan et al., 2008; Vettorato et al., 2010). O tramadol é praticamente desprovido de efeito depressor respiratório, devido à fraca interação desse fármaco ao recetor opióide (Lintz et al., 1998).

Num estudo realizado em 2001, em humanos, foi demonstrado que o tramadol reduz a sensibilidade total do CO_2 ventilado, atuando nos recetores μ opióides, no tronco cerebral (Nieuwenhuijs et al., 2001). Noutro estudo, o tramadol teve efeitos mínimos na respiração e no padrão respiratório, após um bólus de 150 mg mais uma infusão de 3 horas de 250 mg (Mildh et al., 1999).

Em pacientes anestesiados, com respiração espontânea, o tramadol numa dose de 0.6 mg/kg, não demonstrou ter qualquer efeito na concentração do volume tidal de CO_2, no volume por minuto e na frequência respiratória, mas onde doses equivalentes de oxicodona e petidina produziram depressão respiratória (Tarkkila et al., 1998).

8.3.1.2. Efeitos Hemodinâmicos

Não são conhecidos efeitos hemodinâmicos clinicamente relevantes após uma administração de tramadol. Em voluntários humanos saudáveis, a pressão arterial (PA) e a FC, apenas aumentaram transitória e ligeiramente, a seguir a uma dose IV de 100 mg (Barth et al., 1987). Mildh et al. (1999) concluiu que um bólus de 150 mg mais uma infusão continua de 3 horas de 250 mg, não tem efeitos hemodinâmicos significantes em pacientes saudáveis (Mildh et al., 1999). Outro estudo, antes do início de uma cirurgia, mostrou que doses de 0.75 mg/kg e 1.5 mg/kg não causaram impacto significante na pressão arterial sistémica e pulmonar (Muller et al., 1982). Em 57 pacientes de risco, sujeitos a cirurgia vascular, não foram observados efeitos na FC, na pressão pulmonar média, na pressão capilar pulmonar, no volume sistólico e na resistência total periférica (Ellmauer et al., 1994). Vários estudos clínicos e experimentais já reportaram que o tramadol não tem efeitos sobre a PA em várias espécies (Osterloh et al., 1978; Tarkkila et al., 1998; Mastrocinque & Fantoni, 2003; Mildh, 2007).

8.3.1.3. Efeitos Gastrointestinais

Em relação aos efeitos gastrointestinais, em contraste com outros recetores agonistas μ, o tramadol, tem efeitos mínimos no atraso do trânsito gastrointestinal (Grond & Sablotzki, 2004). Em voluntários humanos saudáveis, a administração de tramadol (1 mg/kg), não demonstrou atrasar o esvaziamento gástrico (Murphy et al., 1997). Comparado com a morfina e a codeína, o tramadol, tem efeitos inibitórios de

esvaziamento gástrico menores (Crighton et al., 1998). Num estudo realizado em 2017, em cães, Eskafian et al., observaram através de gastroscopia, lesões gástricas após administração de tramadol, num curto período de tempo, no entanto, sem significância clínica (Eskafian et al., 2017).

8.3.1.4. Efeitos no Sistema Imunitário

O perfil imunológico do tramadol, em ratos, difere do perfil da morfina, que se sabe que suprime a atividade das células "natural killer" e a proliferação dos linfócitos T, em doses baixas (Tsai & Won, 2001). Em doses analgésicas, o tramadol, suprime significativamente a função dos linfócitos T, mas não altera a atividade natural das células "natural killer", que controla a citotoxicidade contra células tumorais e são importantes na defesa imunitária contra infeções virais (Tsai & Won, 2001). As propriedades imunoestimuladoras do tramadol foram demonstradas noutro estudo (Gaspani et al, 2002). Gaspani et al., demonstraram que, em contraste com a morfina, o tramadol aumenta a atividade natural das células "natural killer", em ratos, e que é capaz de prevenir a supressão, induzida por cirurgia, dessas mesmas células. Foi também descrito que tramadol, administrado antes e depois de uma cirurgia, trava o aumento de metástases pulmonares induzidas por cirurgia, em ratos (Gaspani et al., 2002). Em pacientes oncológicos, após cirurgia, doses analgésicas de tramadol, faz com que a diminuição de linfócitos T, induzida por cirurgia, volte a níveis basais (Sacerdote et al., 2000). Concluindo, o tramadol melhora a atividade das células "natural killer" (Sacerdote et al., 2000).

8.3.1.5. Efeitos no Sistema Nervoso Central

Estão descritos na literatura casos de convulsões em animais e humanos aquando administradas doses tóxicas. Vários estudos indicam-nos que a toxicidade do tramadol é dependente da dose, podendo resultar então na indução do coma, movimentos clónicos, diminuição da temperatura corporal, hipotonia, alucinações, náuseas, vómitos, bradicardia, convulsões, depressão respiratória e apneia. Para além disso, doentes de risco como, doentes epiléticos, com história de traumatismo craniano, historial de convulsões ou de drogas ou álcool, podem estar mais predispostos aos efeitos convulsionantes do tramadol (Williams, 1997).

8.3.1.6. Efeitos Cardiovasculares

Num estudo realizado, em 2011, para avaliar os efeitos do tramadol no sistema cardiorrespiratório, Paolozzi et al., observaram mínimas alterações cardiovasculares durante a cirurgia (OVH), confirmando resultados anteriores relatados em cães (Mastrocinque & Fantoni, 2003; Vettorato et al., 2010). Tanto a FC como a pressão arterial sistólica (PAS) mantiveram-se estáveis durante o procedimento cirúrgico. Nesse mesmo estudo, foi observada uma redução transitória da pressão arterial após a indução anestésica, em todos os tratamentos, no entanto, esse achado não teve relevância clínica, visto que tal efeito foi observado apenas antes do início do estímulo nociceptivo cirúrgico, podendo ser atribuído ao efeito vasodilatador da acepromazina, do propofol e do isoflurano (Bednarski, 2007). Num estudo realizado em cães e gatos, doses acima de 10 mg/kg não causaram alterações cardiovasculares significantes (Osterloh et al., 1978).

8.3.2. Outros efeitos do Tramadol

Já foi descrito que o tramadol além das suas propriedades analgésicas é também capaz de produzir respostas antitússicas, antidepressivas, anti-inflamatórias e ainda imunoestimuladoras (Kukanich e Papich, 2004).

8.4 Uso clínico

Nos dias de hoje, o tramadol tem sido usado no tratamento de dor moderada a severa, em animais e humanos, tanto em dor aguda ou crónica, sem que haja grandes efeitos adversos, como por exemplo sedação, depressão respiratória, efeitos cardiovasculares, dependência ou alterações no trânsito gastrointestinal (Lewis & Han, 1996). Esta droga, tem diversas maneiras de como ser usada, existem fórmulas orais, como comprimidos, cápsulas, existe também supositórios para uso retal, e uma solução para uso intravenoso, intramuscular e subcutâneo (Grond & Sablotzki, 2004).

9. Metadona

A metadona era inicialmente usada para tratar o abuso aos opiáceos (Kosten & O´connor, 2003). Nos dias de hoje, é considerada uma valiosa droga analgésica com potência similar à morfina (1:1), indicada para o alívio de dor severa. Trata-se de um agonista sintético opióide puro para os recetores μ, δ e ƙ, antagonista do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), bloqueador da recaptação de serotonina e noradrenalina e promove o bloqueio dos recetores nicotínicos (Codd et al., 1995; Kristensen et al., 1996; Pereira et al., 2001; Pereira, 2010; Xiao et al., 2001). Esta propriedade multimodal da metadona é

uma das suas mais valias sobre outros opióides. A ação inibidora na recaptação de norepinefrina e serotonina (Codd et al., 1995) e o bloqueio de recetores colinérgicos nicotínicos promovidos pela metadona influenciam diretamente sobre as vias de condução da dor, desempenhando, portanto, um importante papel na analgesia gerada por esse fármaco (Xiao et al., 2001). A metadona é uma mistura racémica 50:50, com dois enantiómeros: S-metadona (ou isómero d) e R-metadona (ou isómero l) (Fishman et al., 2002). Os principais efeitos adversos, após uma administração IV, são náusea, vómito, miose, bradicardia, dependência física e disforia (Kukanich & Papich, 2013). A sedação é um dos mais proeminentes efeitos adversos da metadona, tal como a depressão respiratória (Kukanich et al., 2005, Kukanich & Borum, 2008). Existem mínimos efeitos cardiovasculares em cães saudáveis, por outro lado, a resistência sistémica vascular aumenta, assim como a resistência coronária vascular (Kukanich & Papich, 2013). Pereira (2010) sugere que a administração de metadona, na dose de 0,3 mg/kg, pelas vias intramuscular e IV em cadelas submetidas a ovariohisterectomia promoveu alterações cardiorrespiratórias discretas e mínimos efeitos adversos (Pereira, 2010).

Já foi reportado que em cães saudáveis, a metadona tem um tempo de semi-vida de 3,9 ± 1 horas, depois de uma administração IV. Pela via subcutânea, o pico de concentração plasmática é atingido ao fim de 1,26 ± 1 horas, enquanto que a biodisponibilidade é de aproximadamente 79% (Duke-Novakovski, 2014).

10. Objetivos

Os principais objetivos do presente estudo consistem:

- Avaliar o efeito individual do tramadol e da metadona enquanto fármacos analgésicos, em momentos cirúrgicos específicos, em cadelas submetidas a ovariohisterectomia (pela avaliação de variáveis clínicas);
- Avaliar a eficácia clínica e analgésica do opióide tramadol comparativamente com a metadona, no momento intra-cirúrgico e pós-cirúrgico imediato, em cadelas sujeitas a ovariohisterectomia, em doses especificas (pela avaliação de variáveis clínicas);
- Avaliar a necessidade de resgaste analgésicos dos respetivos fármacos em cada protocolo instituído;
- Avaliar as diferenças de profundidade anestésica (reflexo palpebral e posição do globo ocular) entre os diferentes protocolos e da dor pós-cirúrgica através da avaliação da EDUM.

De forma a cumprir os objetivos, as variáveis em estudo foram: a FC, a FR, PAS e pressão arterial média (PAM), saturação de oxigénio na hemoglobina periférica (SpO_2), concentração de dióxido de carbono no final da expiração ($ETCO_2$), glicémia e ainda a realização de uma escala de dor, nos diferentes momentos cirúrgicos e pós-cirúrgicos.

Capítulo III – Parte Experimental

1. Materiais e Métodos

O presente estudo foi submetido para apreciação pelo Conselho de Ética da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, assim como obteve o prévio consentimento informado dos donos para a realização do procedimento cirúrgicos de rotina (termo de autorização para anestesia e cirurgia). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os Standard Operating Procedures e normas de ética e bem-estar animal do Código Deontológico da FMV-ULHT.

1.1 Animais utilizados, critérios de inclusão e exclusão

Neste estudo, foram submetidas a OVH eletiva, um total de 24 cadelas (n=24) (*Canis familiaris*), adultas/jovens e saudáveis, no Hospital Veterinário da Universidade Lusófona. Em todos os animais foram recolhidos os dados clínicos basais (FC, FR, PAS e PAM, tempo repleção capilar, temperatura retal e glicémia). O tamanho da amostra foi definido com base nos parâmetros clínicos de estudo com tramadol em cães publicados anteriormente (Mastrocinque & Fantoni, 2003; Cardozo et al., 2014; Kaka et al., 2018;). Os critérios de inclusão definiam que apenas em animais que se encontravam saudáveis (classificação segundo a '*American Society of Anesthesiologists'* – ASA I), com idade compreendida entre o 1 e os 7 anos, condição corporal 3 em 5 (Kealy, 2002) e com citologia vaginal em diestro/anestro, podiam ser incluídos no estudo. Assim, todos os animais foram previamente sujeitos a um exame físico completo, seguido da realização de análises sanguíneas que incluíram: hemograma completo e perfil bioquímico (glucose, proteínas totais, creatinina e fosfate alcalina). Apenas animais que apresentassem exames físicos e análises com parâmetros dentro da normalidade, além dos critérios referidos acima, eram incluídos no estudo. Foram excluídos animais com doença hepática e/ou renal, a realizar medicação para o controlo de qualquer tipo de dor e ainda animais que, por diversos motivos, necessitassem de controlo de dor adicional intra-cirúrgico ou que evidenciassem complicações intra-cirúrgicas ou pós-cirúrgicas (hemorragia, hipotensão, alterações cardiovasculares, etc).

1.2 Protocolo Clínico

Todos os animais do estudo foram escolhidos aleatoriamente e admitidos pela manhã no Hospital Escolar da FMV-ULHT, em jejum.

Os dados clínicos basais (FC, FR, PAS, PAM, tempo de repleção capilar, temperatura retal e glicemia) de cada animal foram recolhidos após a aclimatização dos mesmos em ambiente hospitalar. Todos eles realizaram análises sanguíneas e citologia vaginal para aferição da fase do ciclo éstrico.

Antes da pré-medicação foram cateterizados (Introcan ®, Braun, Melsungen, Alemanha), num dos membros anteriores, na veia cefálica.

De forma a cumprir os objetivos do presente estudo, foram definidos quatro grupos de animais, cada um com um protocolo anestésico específico (a variável entre grupos foi apenas o tipo e a dose do opióide). Todos os animais foram pré-medicados com um relaxante muscular, midazolam (Labesfal®, Laboratórios Almiro, S.A., Santiago de Besteiros, Portugal) a 0,2 mg/kg pela via IV e tranquilizados com acepromazina (Calmivet ®, Vétoquinol, Barcarena, Portugal) a 0,01 mg/kg, pela mesma via, tendo sido este procedimento uniforme em todos os grupos. Como referido, as diferenças entre os grupos, basearam-se na administração dos opióides analgésicos abordados neste estudo, a metadona (Semfortan ®, Eurovet Animal Health BV, Bladel, Países Baixos) e o tramadol (Labesfal ®, Laboratórios Almiro, S.A., Santiago de Besteiros, Portugal), em bólus e em infusão contínua (IC), do seguinte modo:

- **Grupo 1**: Tramadol (4 mg/kg) + Midazolam (0,2 mg/kg) + Acepromazina (0,01 mg/kg) – administrado por via intravenosa; resgate analgésico de 1mg/kg de tramadol intra-cirúrgico;
- **Grupo 2**: Metadona (0,2 mg/kg) + Midazolam (0,2 mg/kg) + Acepromazina (0,01mg/kg) – administrado por via intravenosa; resgate analgésico de metadona 0,1mg/kg intra-cirúrgico;
- **Grupo 3**: Tramadol (4 mg/kg) + Midazolam (0,2 mg/kg) + Acepromazina (0,01mg/kg) + infusão intravenosa contínua de tramadol (1 mg/kg/h);
- **Grupo 4**: Metadona (0,2 mg/kg) + Midazolam (0,2 mg/kg) + Acepromazina (0,01mg/kg) + infusão intravenosa contínua de metadona (0,1 mg/kg/h).

É de salientar que todos os animais foram aleatoriamente alocados a cada grupo e que os investigadores responsáveis pela monitorização intra e pós-cirúrgica dos animais encontravam-se cegos ao protocolo em uso. Os parâmetros basais de cada animal serviram de valores de controlo desses mesmos animais.

Durante o período intra-cirúrgico, definiu-se que, um valor superior a 150 mmHg na PAS ou um aumento superior a 25% relativamente aos valores basais de FC e FR de cada animal, implicariam a necessidade de realização de resgate analgésico, definido previamente.

A indução realizou-se com propofol a 1% (Lipuro ®, Braun, Melsugen, Alemanha), 2-4 mg/kg IV dose-efeito até ser possível a entubação endotraqueal, e a manutenção realizou-se com o agente volátil isoflurano (IsoFlo ®, Esteve veterinária, Carnaxide, Portugal) que foi colocado e mantido a 2% durante todo o procedimento cirúrgico e oxigénio a 100%, fornecido pelo ventilador mecânico, num fluxo de 0,3 a 0,5 L/min. Os animais foram ventilados por volume (caso o peso fosse superior a 5 kg) ou por pressão (se o peso fosse inferior a 5 kg) recorrendo a ventilação assistida realizada pela máquina WATO EX-20Vet (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, China). O volume corrente do animal foi definido 10-15 x peso do animal e reajustado conforme a Ppico (10 a 15 mmHg) e o $ETCO_2$, de forma a que este se mantivesse entre o 35-45 mmHg. A frequência respiratória inicial seria de 14 respirações por minuto (rpm) mas sempre reajustada conforme as necessidades do animal. A fração inspiração:expiração foi de 1:2 e o PEEP (*Positive end-expiratory pressure*) inicial foi definido em 4 cmH_2O. Mantiveram-se os fluídos com Lactato de Ringer a uma taxa cirúrgica de 5 ml/kg/h desde o início da sedação.

Os momentos cirúrgicos definidos para a recolha de variáveis clínicas foram os seguintes:

- **T0** – Antes do início da cirurgia (baseline), no animal acordado (grupo controlo);
- **T1 –** Colocação das pinças de campo**;**
- **T2** – Incisão na pele;
- **T3** – Ligadura do primeiro ovário;
- **T4** – Ligadura do segundo ovário;
- **T5** – Ligadura do corpo uterino;
- **T6** – Encerramento da cavidade abdominal;
- **T7** – Sutura intradérmica (pele);
- **T8** – No momento da extubação;
- **T9** – 1 hora após a cirurgia;
- **T10** - 2 horas após a cirurgia.

Os momentos escolhidos foram aqueles que se identificaram como os mais dolorosos (Burton et al, 2004; Boscan et al., 2011) e segundo o estudo de Kaka et al. (2018). Considerou-se o início da cirurgia, a incisão na pele e o fim, o último ponto da sutura intradérmica, que quando terminado, permitindo o desligar do vaporizador de isoflurano. O tempo expectável de cirurgia foi entre os 30 e 45 minutos. Os parâmetros registados para efeitos de estudo foram: FC, FR, PAS, PAM, reflexo palpebral (RP), SpO_2, $ETCO_2$, posição do globo ocular (PGO), glicémia e a realização de uma escala de dor, neste caso, adaptada da Universidade de Melbourne (Anexo 1). De salientar, que a medição da glicémia foi apenas realizada em T0, T3, T5, T6, T8, T9 e T10.

Todos os parâmetros foram obtidos, através da utilização de um monitor (VetCare, Braun®, Melsungen, Alemanha), onde era possível registar a FC, FR, SpO_2, $ETCO_2$ e eletrocardiograma em tempo real. A monitorização da PAS, pressão arterial diastólica e PAM foi feita através de um medidor de pressões não invasivo (SunTech Vet20 Veterinary Blood Pressure Monitor, SunTech Medical®, Morrisville, EUA). A medição da glicémia foi realizada através de um glucómetro (Precision Xtra, Abbott Diabetes Care Ltd, Reino Unido). A verificação do plano anestésico dos animais realizou-se tendo em conta o RP, PGO, FC e FR.

No final da cirurgia, os animais foram levados para a sala de recobro do hospital.

A extubação foi realizada quando os animais recuperaram o reflexo de deglutição. No momento da extubação (T8), uma (T9) e duas (T10) horas após a cirurgia, foi realizada escala de dor (EDUM) e, caso a pontuação fosse maior que 12, proceder-se-ia à administração de analgesia complementar com o respetivo fármaco opióide em uso.

Todos os animais, após duas da cirurgia (T10), e aquando uma temperatura retal superior a 37ºC, foram sujeitos a uma administração subcutânea de um AINE, o meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Alemanha).

1.3 Técnica cirúrgica de uma ovariohisterectomia

Para este estudo, a abordagem utilizada para ser realizada a ovariohisterectomia foi a abordagem ventral, pela linha média. De um modo geral, a cirurgia iniciou-se por uma incisão cutânea e subcutânea, no terço médio do abdómen caudal, do tamanho necessário (4 a 8 cm), até ser visível a linha alba. Depois, realizou-se uma incisão com lâmina de bisturi na linha alba e desbridamento de tecidos, até à entrada na cavidade abdominal. De seguida procedeu-se à localização do corno uterino esquerdo, tracionou-se caudal e medialmente o corno uterino, para identificação do ligamento suspensor e

posterior exteriorização do ovário, sendo por vezes necessária o rompimento desse ligamento. Caudalmente ao pedículo ovárico, colocou-se duas pinças hemostáticas no mesmo. Foi colocada uma terceira pinça no ligamento próprio, entre o ovário e o corno uterino. Realizou-se duas ligaduras com fio de sutura absorvível monofilamentar (Monosyn®, Braun, Melsungen, Alemanha), por debaixo das pinças do pedículo ovárico, sendo esta firmemente apertada. De seguida, procedeu-se ao seccionamento do pedículo entre a pinça e o ovário, certificando-se que este era removido na totalidade. Retirou-se a pinça hemostática e verificou-se a ausência de hemorragia. Em seguida, acompanhou-se o corno uterino até ao corno uterino oposto até se encontrar o outro ovário. O procedimento para o lado direito foi efetuado da mesma maneira do que para o lado esquerdo. Depois de removidos ambos os ovários, procedeu-se a realização de uma janela no ligamento largo do útero, cuidadosamente, para não romper artérias e veias uterinas, colocando-se uma ligadura em seu redor para maior segurança, de seguido seccionou-se. Depois de removidos ambos os ovários, procedeu-se à remoção do útero, tracionando-se cranialmente para sua exteriorização e realizou-se dupla ligadura do corpo uterino com transfixação bilateral e uma terceira a envolver o corpo uterino, com o mesmo fio utilizado na ligadura dos ovários, foram colocadas pinças e hemostáticas e por fim seccionou-se entre a pinça e a sutura de transfixação proximal. Com a ajuda de uma pinça hemostática, segurou-se o coto uterino e relocou-se na cavidade abdominal, após a verificação de ausência de hemorragia. Para terminar, realizou-se então o fecho da cavidade abdominal com uma sutura continua simples, de seguida a aproximação tecido subcutâneo e por fim a sutura intradérmica, todos estes passos realizados com fio de sutura absorvível monofilamentar, nos tamanhos adequados.

1.4 Análise estatística

Todos os dados recolhidos para a elaboração deste estudo foram registados numa base de dados em Excel. Para posterior análise estatística foi utilizado o programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, versão 22.0*). Foi realizada primariamente a análise descritiva dos dados, com o objetivo de caracterizar a amostra e as variáveis em estudo. Posteriormente, a análise estatística inferencial baseou-se em testes de comparação de médias para as variáveis quantitativas análise variância ANOVA, seguida de testes post-hoc de comparações múltiplas de Tukey, para as variáveis quantitativas, sendo elas a FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e ainda a glicémia.

A análise de variáveis qualitativas, baseou-se em testes de associação chi^2, sendo as variáveis em estudo a PGO, a presença ou não de RP e a escala de dor (EDUM).

Realizou-se também o Teste-T, como o objetivo de se comparar os valores médios das variáveis entre duas amostras independentes, o grupo 1 com o grupo 2, e o grupo 3 com o grupo 4, obtendo-se assim as diferenças significativas entre os grupos, para as diferentes variáveis.

A análise realizada visa reconhecer fundamentalmente se existem diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes grupos estabelecidos (e os diferentes momentos), sendo estas consideradas quando $p < 0,05$.

Serão somente apresentados os resultados com maior importância e relevância, dado o objetivo do estudo. Foi verificada a normalidade dos dados através do teste Shapiro-Wilk.

2. Resultados

2.1 Descrição dos grupos de estudo

A faixa etária da amostra variou aproximadamente entre 1 e 7 anos de idade. Os animais participantes neste estudo eram de raça indeterminada. O peso corporal variou entre os 7,0 e os 28,6 kg, obtendo uma média de pesos de 14,045±7,558 kg.

Toda a amostra (n=24), foi dividida aleatoriamente em quatro grupos, o grupo 1 - Tramadol, o grupo 2 - Metadona, o grupo 3 - infusão contínua tramadol (ICT) e o grupo 4 - infusão contínua metadona (ICM), cada um dos grupos com 6 elementos (n=6). É importante referir que foram feitas medições das diferentes variáveis em diferentes momentos (T0 a T10), mas que, no entanto, nem em todos os tempos foi possível a realização de todas as medições. Por este motivo, em certos momentos, nos diferentes grupos a dimensão da amostra pode variar.

A tabela 3 refere o peso médio dos animais em cada grupo. O teste ANOVA realizado para comparação dos pesos médios dos animais, entre os quatro grupos, não permitiu encontrar diferenças significativas, podendo assim considerar-se que o peso médio dos animais não é significativamente diferente.

Adicionalmente, foram efetuados testes de correlação de Pearson, para se verificar se o peso tinha influência em alguma das variáveis em estudo, não tendo sido verificadas correlações significativas ($p > 0,05$).

Tabela 3 – peso médio dos animais dentro dos vários grupos em estudo.

Grupo	Peso médio
Grupo 1 - Tramadol	13,467±7,709 kg
Grupo 2 - Metadona	13,600±6,228 kg
Grupo 3 – Infusão contínua de Tramadol	13,640±7,930 kg
Grupo 4 – Infusão contínua de Metadona	15,333±8,098 kg

2.2 Análise Estatística Descritiva

A tabela 4 que se segue é referente às médias e respetivo desvio-padrão das diferentes variáveis em estudo, para o grupo 1 (tramadol), nos diferentes momentos cirúrgicos.

Tabela 4 – Dados registados para as variáveis FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e glicemia monitorizadas no grupo 1 (tramadol), nos períodos de 0 a 10, com as devidas médias e desvio-padrão.

Momentos cirúrgicos	Grupo 1 (Tramadol)						
	FC (bpm)	FR (rpm)	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	SPO_2 (%)	$ETCO_2$ (mmHg)	GLICEMIA (mg/dL)
T0	96,60±16,03	19,75±5,44	122,50±15,46	88,75±17,06	NA*	NA*	116,00±3,85
T1	112,33±30,00	17,33±4,50	115,00±24,46	85,83±29,49	96,00±2,12	41,17±2,04	NA*
T2	110,50±20,58	19,17±5,12	101,83±19,09	74,83±15,41	95,50±3,11	38,40±3,72	NA*
T3	119,50±8,09	19,50±9,23	126,83±17,53	94,83±25,61	95,20±2,78	42,17±3,31	104,50±38,89
T4	109,50±10,73	16,67±5,16	125,83±20,06	97,00±19,48	96,67±2,58	43,40±2,30	NA*
T5	114,33±6,12	18,00±3,52	130,83±17,71	96,67±15,38	96,50±2,43	44,00±2,53	100,00±0,00
T6	113,00±8,85	16,50±0,84	119,00±18,85	88,50±18,04	96,67±2,42	44,67±3,98	97,67±35,45
T7	116,60±10,85	19,20±4,92	125,20±18,70	96,60±18,58	97,00±2,83	44,80±5,80	NA*
T8	129,60±33,23	24,80±9,37	133,00±32,28	98,75±24,16	NA*	NA*	131,00±39,66
T9	119,00±31,35	22,00±2,31	146,50±17,84	110,00±11,92	NA*	NA*	117,00±0,00
T10	107,67±28,18	28,00±10,58	153,33±41,04	120,33±26,31	NA*	NA*	102,50±16,26

*NA: não aplicável

Repare-se que no momento da extubação (T8), para o grupo 1, é onde se pode verificar um aumento relativo da FC, FR, PAS, PAM e glicémia, comparando com o momento pré-cirúrgico (T0). Em relação às variáveis PAS, PAM verifica-se um aumento substancial de T8 para T10.

Na tabela 5, relativa ao grupo 2 (metadona), os animais foram sujeitos à administração de um bólus de metadona, onde estão descritas as médias das diferentes variáveis, para os diferentes momentos em estudo:

Tabela 5 - Dados registados para as variáveis FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e glicemia monitorizadas no grupo 2 (metadona), nos períodos de 0 a 10, com as devidas médias e desvio-padrão.

Momentos cirúrgicos	Grupo 2 (Metadona)						
	FC (bpm)	FR (rpm)	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	SPO_2 (%)	$ETCO_2$ (mmHg)	GLICEMIA (mg/dL)
T0	118,50±39,19	40,33±17,90	127,33±13,82	88,50±8,67	NA*	NA*	118,33±39,61
T1	84,83±18,76	15,50±1,86	105,33±19,45	75,00±10,04	95,83±1,84	45,33±1,51	NA*
T2	92,33±15,14	15,50±2,07	112,00±19,76	84,33±16,63	96,17±2,56	45,17±2,23	NA*
T3	88,67±12,86	15,67±1,86	114,40±13,26	88,80±12,19	95,17±1,72	43,83±1,47	69,25±18,30
T4	76,50±7,87	15,67±1,86	112,40±5,64	81,20±8,04	95,33±2,73	46,00±2,76	NA*
T5	75,67±17,19	16,00±1,67	113,60±5,55	83,60±13,56	95,83±2,04	48,17±4,26	69,00±4,24
T6	81,83±14,76	16,00±1,67	104,00±3,78	78,00±11,45	95,83±1,60	49,17±4,54	80,33±15,54
T7	93,33±16,97	16,17±1,84	105,80±7,99	76,80±13,48	95,83±1,47	49,33±4,84	NA*
T8	127,67±43,14	21,33±6,53	130,50±31,03	94,17±24,67	NA*	NA*	85,00±44,94
T9	110,50±38,41	25,33±14,01	136,83±11,30	104,50±19,91	NA*	NA*	99,67±37,29
T10	98,00±31,45	36,00±20,86	150,67±17,77	107,50±29,94	NA*	NA*	83,25±32,01

*NA: não aplicável.

Para o grupo 2, é de salientar o aumento da PAS, de T7 para T10, e também o aumento da FR de T8 para T10.

Na tabela 6 e 7 estão da mesma forma registadas as médias dos grupos das infusões continuas de tramadol (grupo 3) e metadona (grupo 4), respetivamente:

Tabela 6 - Dados registados para as variáveis FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e glicemia monitorizadas no grupo 3 (infusão continua de tramadol), nos períodos de 0 a 10, com as devidas médias e desvio-padrão.

Momentos cirúrgicos	Grupo 3 (Infusão Contínua Tramadol)						
	FC (bpm)	FR (rpm)	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	SPO_2 (%)	$ETCO_2$ (mmHg)	GLICEMIA (mg/dL)
T0	116,67±23,91	31,20±9,12	135,17±24,91	103,17±23,76	NA*	NA*	97,50±11,68
T1	106,50±20,92	14,67±0,82	90,33±13,91	64,83±7,31	95,17±3,06	46,33±7,12	NA*
T2	115,00±23,23	14,67±0,82	93,67±15,46	67,00±11,83	95,33±2,58	47,00±6,23	NA*
T3	120,00±25,68	14,67±0,82	118,17±27,48	94,67±21,01	95,50±2,17	47,67±6,50	82,00±0,00
T4	115,17±24,77	15,17±1,60	127,33±15,86	103,00±9,65	94,83±2,14	47,83±7,96	NA*
T5	120,00±17,70	15,33±1,51	126,17±4,49	100,67±7,40	95,67±2,16	48,83±8,64	46,00±0,00
T6	119,17±12,50	16,50±1,64	115,50±11,50	87,17±9,41	96,33±2,16	49,67±8,29	143,00±0,00
T7	119,83±13,53	16,67±1,75	112,67±12,23	85,00±11,78	96,00±1,79	49,33±7,79	NA*
T8	110,33±14,47	31,33±12,75	151,33±13,03	117,33±8,91	NA*	NA*	76,00±0,00
T9	89,80±16,12	24,00±2,83	163,40±26,02	126,20±16,16	NA*	NA*	149,00±0,00
T10	94,60±21,06	21,60±9,21	163,40±28,33	124,80±20,80	NA*	NA*	82,50±41,72

*NA: não aplicável.

No grupo 3, é de referir um considerável aumento da PAS e PAM, de T7 até T10, comparando com os outros momentos.

Tabela 7 - Dados registados para as variáveis FC, FR, PAS, PAM, SpO_2, $ETCO_2$ e glicemia monitorizadas no grupo 4 (infusão continua de metadona), nos períodos de 0 a 10, com as devidas médias e desvio-padrão.

Momentos cirúrgicos	Grupo 4 (Infusão Contínua Metadona)						
	FC (bpm)	FR (rpm)	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	SPO_2 (%)	$ETCO_2$ (mmHg)	GLICEMIA (mg/dL)
T0	133,83±37,61	36,80±23,05	119,17±24,95	87,33±21,30	NA*	NA*	111,3±20,66
T1	107,83±28,77	14,00±0,63	95,83±22,41	64,33±21,06	95,33±2,25	43,50±2,2	NA*
T2	111,17±27,17	14,00±0,63	103,83±19,94	70,33±21,89	95,00±2,00	43,67±2,1	NA*
T3	102,50±29,22	14,00±0,63	110,67±11,13	81,50±11,71	94,83±2,23	42,50±2,7	80,50±14,85
T4	95,00±34,74	13,83±0,41	107,83±21,13	82,83±18,75	94,33±2,25	44,00±3,3	NA*
T5	110,17±32,74	14,00±0,63	107,33±19,35	76,00±13,80	96,83±1,17	44,83±5,7	91,67±27,01
T6	109,67±27,97	14,00±0,63	99,17±28,04	69,17±14,08	96,50±1,38	45,67±2,6	104,00±33,29
T7	110,80±27,73	14,00±0,71	102,00±29,94	74,80±23,66	96,40±2,51	47,60±2,3	NA*
T8	136,00±50,71	37,00±21,26	126,25±28,64	98,50±15,33	NA*	NA*	87,00±0,00
T9	99,75±29,58	21,00±8,25	141,00±49,48	99,25±22,87	NA*	NA*	114,67±27,39
T10	90,75±26,34	24,00±7,30	151,00±16,23	108,00±7,53	NA*	NA*	82,00±0,00

*NA: não aplicável.

Para o grupo 4, é relevante salientar o aumento relativo da PAS e PAM, desde o momento T7 até ao momento T10, tendo em conta o momento T0, tal como aconteceu para o grupo 3.

2.3 Análise Estatística Inferencial

Para a comparação das médias das diferentes variáveis em estudo, a FC, FR, PAS e PAM, SPO_2, $ETCO_2$ e glicémia, entre os diferentes momentos e entre os diferentes protocolos anestésicos em estudo, de forma independente, procedeu-se à realização do teste ANOVA. O objetivo foi detetar se havia diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos valores das várias variáveis entre o tempos pré-cirúrgico, cirúrgico e pós-cirúrgico, em que se considerou para isso $p < 0,05$.

Grupo 1 - Tramadol

Relativamente ao protocolo 1 não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em nenhuma das variáveis em estudo, entre os diferentes momentos. Pode, portanto, referir-se que não existe nenhum intervalo de medição em relação ao qual a diferença média dos valores das diferentes variáveis seja significativamente diferente.

Grupo 2 - Metadona

No protocolo relativo à metadona, foi possível encontrar diferenças significativas entre as médias de FC ($F(10, 55) = 2,571$, $p=0,013$), FR ($F(10, 52) = 4,661$, $p < 0,001$), PAS ($F(10, 50) = 4,915$, $p < 0,001$), PAM ($F(10, 50) = 2,292$, $p = 0,27$) e $ETCO_2$ ($F(6, 35) = 2,483$, $p = 0,042$). As variáveis SPO_2 e glicémia não mostraram ter diferenças significativas.

Os testes de post-hoc de Tukey HSD, mostram diferenças significativas, em momentos par a par, na variável FC, de acordo com a tabela 8.

Tabela 8 – Grupo 2 – diferenças significativas par a par (variável FC).

Par	Diferença Média	*p*
T4 – T8	-51,167 ± 15,046	0,045
T5 – T8	-52,000 ± 15,046	0,039

Relativamente à FR foi demonstrado que existem diferenças significativas estatisticamente, nos momentos conforme a tabela 9.

Tabela 9 – Grupo 2 – diferenças significativas par a par (variável FR).

Par	Diferença Média	*p*
T0 – T1	24,833 ± 6,300	0,010
T0 – T2	24,833 ± 6,300	0,010
T0 – T3	24,667 ± 6,300	0,011
T0 – T4	24,667 ± 6,300	0,011
T0 – T5	24,333 ± 6,300	0,013
T0 – T6	24,333 ± 6,300	0,013
T0 – T7	24,167 ± 6,300	0,014
T1 – T10	-20,500 ± 5,144	0,09
T2 – T10	-20,500 ± 5,144	0,09
T3 – T10	-20,333 ± 5,144	0,010
T4 – T10	-20,333 ± 5,144	0,010
T5 – T10	-20,000 ± 5,144	0,012
T6 – T10	-20,000 ± 5,144	0,012
T7 – T10	-19,833 ± 5,144	0,013

Para os restantes momentos par a par, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas.

Para a variável relativa à PAS as diferenças significativas encontradas estão registadas na tabela 10.

Tabela 10 – Grupo 2 – diferenças significativas par a par (variável PAS).

Par	Diferença Média	*p*
T1 – T10	-45,333 ±9,344	0,01
T2 – T10	-38,667 ±9,344	0,06
T3 – T10	-36,267 ±9,801	0,021
T4 – T10	-38,267 ±9,801	0,012
T5 – T10	-37,067 ±9,801	0,016
T6 – T10	-46,267 ± 9,801	0,01
T7 – T10	-44,867 ± 9,801	0,01

Não foram encontradas diferenças significativas nos testes de *post-hoc*, para a variável PAM, o que considerando o resultado do teste ANOVA.

Grupo 3 – Infusão Contínua Tramadol

Para o grupo ICT, foram detetadas diferenças significativas a 95%, entre os grupos, através do teste ANOVA, entre as médias da FR ($F(10, 52) = 7,850$, $p < 0,001$), entre a PAS ($F(10, 53) = 9,803$, $p < 0,001$), e a PAM ($F(10, 53) = 11,618$, $p < 0,001$). Para as outras variáveis, FC, $ETCO_2$, SPO_2 e glicémia, não foram encontradas diferenças significativas.

Relativamente aos testes post-hoc de Tukey, para a variável da FC não foram detetadas significâncias estatísticas, visto que em todos os momentos $p > 0,05$. Para a FR foram encontradas diferenças significativas de acordo com a tabela 11.

Tabela 11 – Grupo 3 – diferenças significativas par a par (variável FR).

Par	Diferença Média	*p*
T0 – T1	16,533±3,338	< 0,001
T0 – T2	16,533±3,338	< 0,001
T0 – T3	16,533±3,338	< 0,001
T0 – T4	16,033±3,338	0,001
T0 – T5	15,867±3,338	0,001
T0 – T6	14,700±3,338	0,002
T0 – T7	14,533±3,338	0,003
T1 – T8	-16,667±3,183	< 0,001
T2 – T8	-16,667±3,183	< 0,001
T3 – T8	-16,667±3,183	< 0,001
T4 – T8	-16,167±3,183	<0,001
T5 – T8	-16,000±3,183	0,000
T6 – T8	-14,833±3,183	0,001
T7 – T8	-14,667±3,183	0,001

As diferenças médias entres os restantes pares não são significativas.

Para a PAS, as diferenças encontradas estão descritas na tabela 12.

Tabela 12 – Grupo 3 – diferenças significativas par a par (variável PAS).

Par	Diferença Média	*p*
T0 – T1	44,833±10,808	0,005
T0 – T2	41,500±10,808	0,013
T1 – T4	-37,000±10,808	0,043
T1 – T8	-61,000±10,808	<0,001
T1 – T9	-73,067±11,335	<0,001
T1 – T10	-73,067±11,335	<0,001
T2 – T8	-57,667±10,808	<0,001
T2 – T9	-69,733±11,335	<0,001
T2 – T10	-69,733±11,335	<0,001
T3 – T9	-45,233±11,335	0,009
T3 – T10	-45,233±11,335	0,009
T6 – T9	-47,900±11,335	0,004
T6 – T10	-47,900±11,335	0,004
T7 – T8	-38,667±10,808	0,028
T7 – T9	-50,733±11,335	0,002
T7 – T10	-50,733±11,335	0,002

Para os restantes pares, as diferenças médias não são significativas.

Para a PAM, foi possível encontrar diferenças médias significativas, de acordo com a tabela 13.

Tabela 13 – Grupo 3 – diferenças significativas par a par (variável PAM).

Par	Diferença Média	*p*
T0 – T1	38,333±8,335	0,001
T0 – T2	36,167±8,335	0,003
T1 – T3	-29,833±8,335	0,028
T1 – T4	-38,167±8,335	0,001
T1 – T5	-35,833±8,335	0,003
T1 – T8	-52,500±8,335	<0,001
T1 – T9	-61,367±8,742	<0,001
T1 – T10	-59,967±8,742	<0,001
T2 – T4	-36,000±8,335	0,003
T2 – T5	-33,667±8,335	0,007
T2 – T8	-50,333±8,335	<0,001
T2 – T9	-59,200± 8,742	<0,001
T2 – T10	-57,800±8,742	<0,001
T3 – T9	-31,533± 8,742	0,026
T3 – T10	-30,133±8,742	0,040
T6 – T8	-30,167±8,335	0,025
T6 – T9	-39,033±8,742	0,002
T6 – T10	-37,633±8,742	0,003
T7 – T8	-32,333±8,335	0,012
T7 – T9	-41,200±8,742	0,001
T7 – T10	-39,800±8,742	0,001

Grupo 4 – Infusão Contínua Metadona

Em relação ao protocolo anestésico 4, com o teste ANOVA, foi possível verificar diferenças significativas a 95%, entre a FR ($F(10, 47) = 4{,}906$, $p < 0{,}001$), a PAS ($F(10{,}48) = 2{,}264$, $p = 0{,}029$) e entre a PAM ($F(10, 48) = 2{,}789$, $p = 0{,}008$).

Relativamente, aos testes pos-hoc de Tukey HSD, para as variáveis FC e glicémia, não foram detetadas significâncias estatísticas. O mesmo não se verifica para a FR, que podemos afirmar diferenças significativa segundo a tabela 14.

Tabela 14 – Grupo 4 – diferenças significativas par a par (variável FR).

Par	Diferença Média	*p*
T0 – T1	22,800±5,486	0,006
T0 – T2	22,800±5,486	0,006
T0 – T3	22,800±5,486	0,006
T0 – T4	22,967±5,486	0,005
T0 – T5	22,800±5,486	0,006
T0 – T6	22,800±5,486	0,006
T0 – T7	22,800±5,730	0,010
T1 – T8	-23,000±5,848	0,011
T2 – T8	-23,000±5,848	0,011
T3 – T8	-23,000±5,848	0,011
T4 – T8	-23,167±5,848	0,010
T5 – T8	-23,000±5,848	0,011
T6 – T8	-23,000±5,848	0,011
T7 – T8	-23,000±6,077	0,017

Nos pares não mencionados, as diferenças médias não mostraram ser significativas.

Para a variável em estudo PAS, apenas foram encontradas diferenças significativas entre o T1 e T10 (-55,167±16,193, p=0,046). Acontecendo exatamente o mesmo para oposto, T10 é diferente significativamente de T1 (55,167±16,193, p=0,046).

Na PAM, os momentos diferentes com significância, são eles entre T1 e T10 (-43,667±11,767, p=0,021). Verificou-se o mesmo para o inverso.

Os restantes pares, não mencionados, não demonstram diferenças estatisticamente significativas.

Apesar da dimensão da amostra implicar uma cuidadosa interpretação dos dados e uma cautelosa conclusão, foi também abordada uma análise multivariada, principalmente com o intuito de permitir uma apresentação gráfica das médias ao longo dos diferentes momentos para os quatro grupos em simultâneo. Desta forma, é possível a observação das diferenças ao longo do tempo, comparando a evolução dos 4 protocolos para cada uma das variáveis (gráficos 3,4,5,6 e 7). É de salientar a identificação dos momentos dos resgastes analgésicos no gráfico 3, assim como do número de animais que o fizeram.

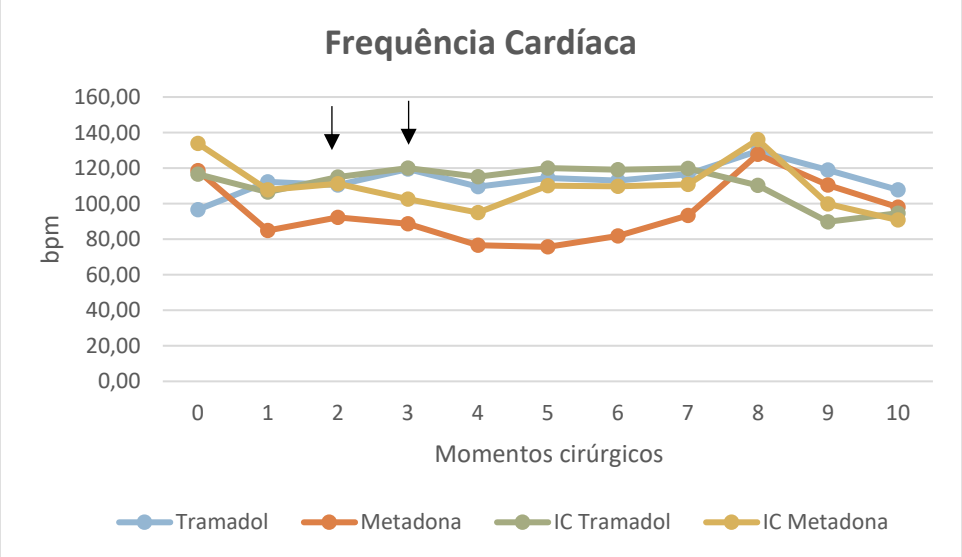


Gráfico 3 - Médias da frequência cardíaca, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos. As setas indicam os momentos de realização dos resgates analgésico: protocolo 1 (n=2, T2 e n=4, T3), protocolo 2 (n=2, T2 e n=4, T3), protocolo 3 (n=1, T2) e protocolo 4 (n=1, T2).

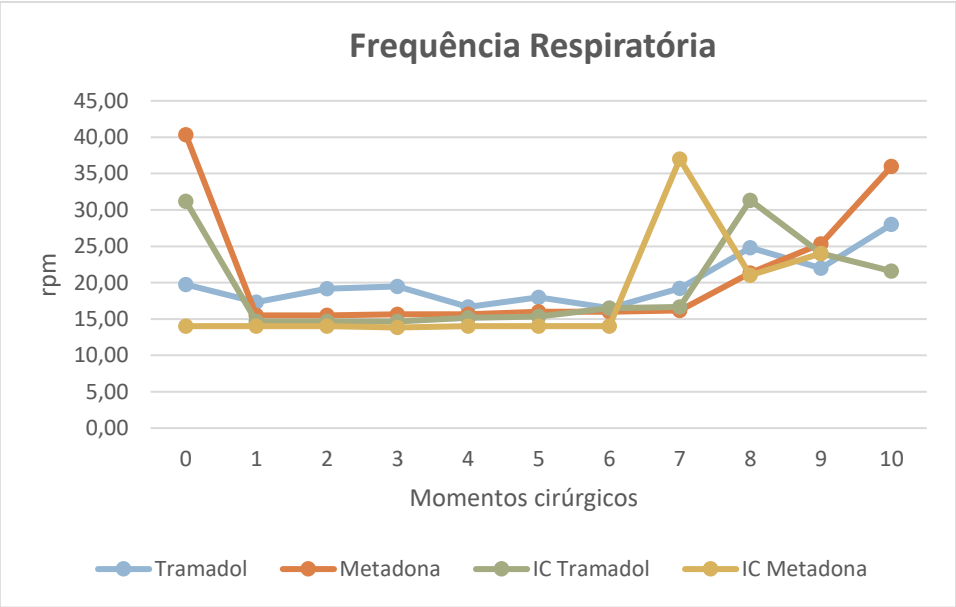


Gráfico 4 - Médias da frequência respiratória, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos.

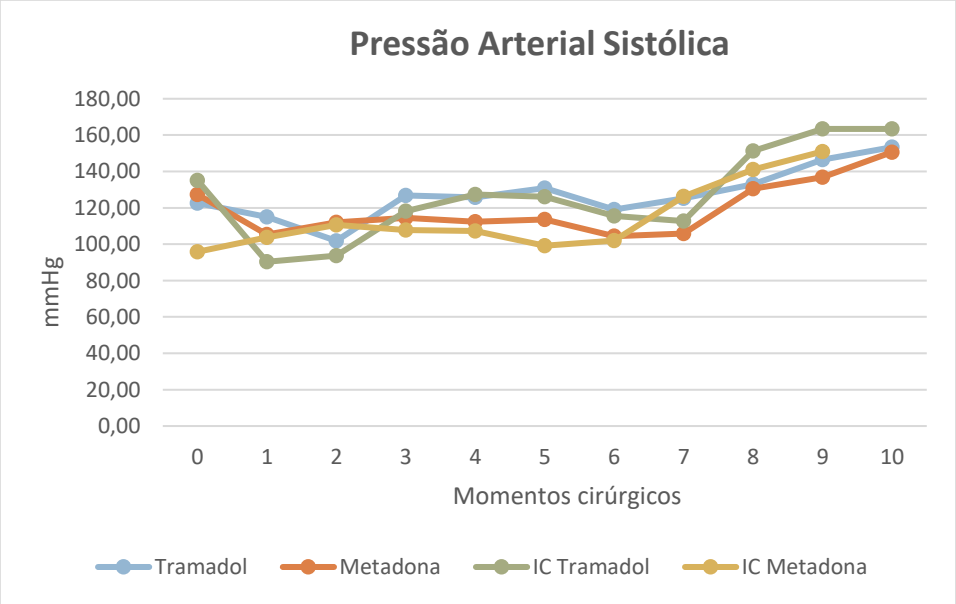


Gráfico 5 - Médias da PAS, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos.

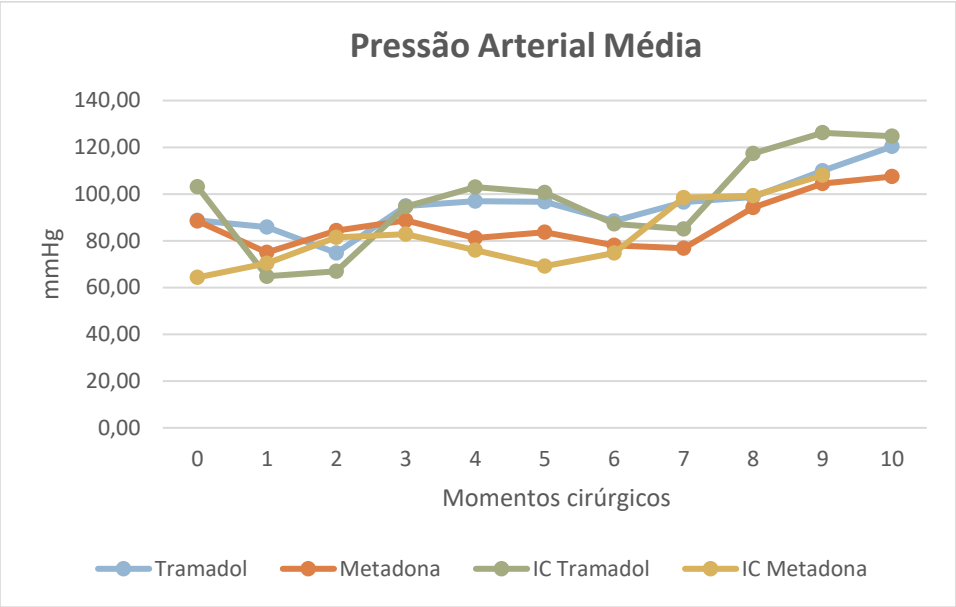


Gráfico 6 - Médias da PAM, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos.

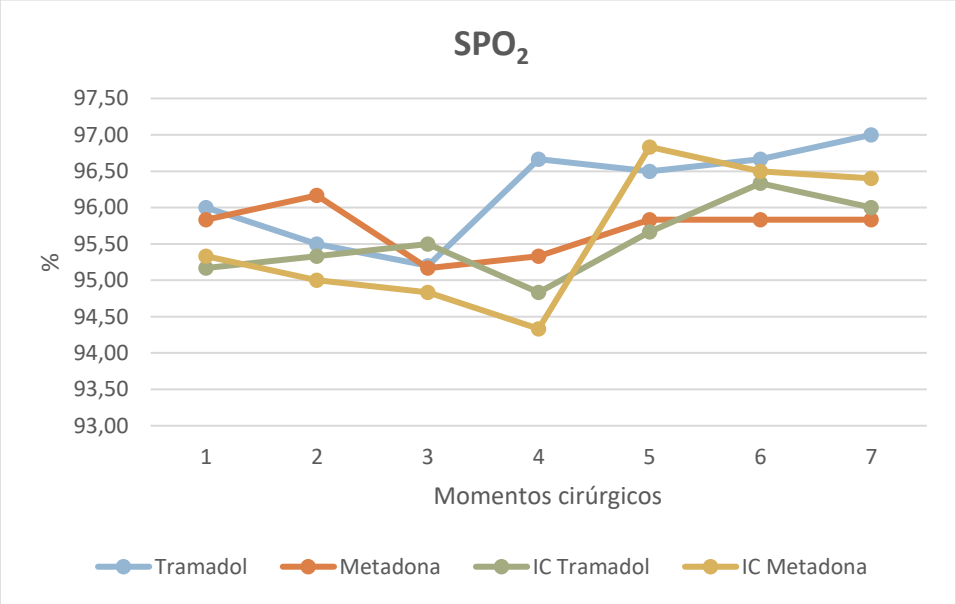


Gráfico 7 - Médias de SpO_2, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos.

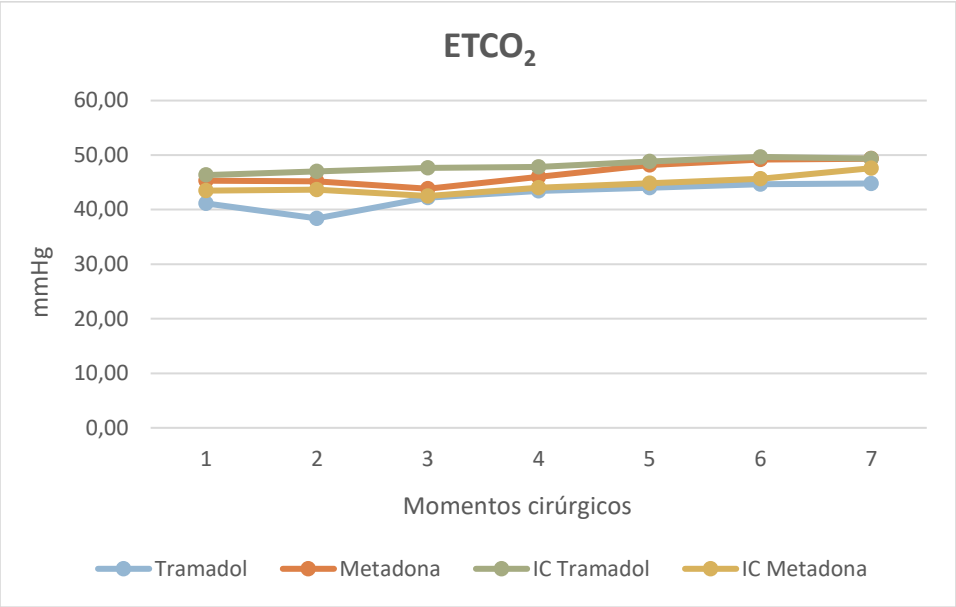


Gráfico 8 - Médias de $ETCO_2$, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos.

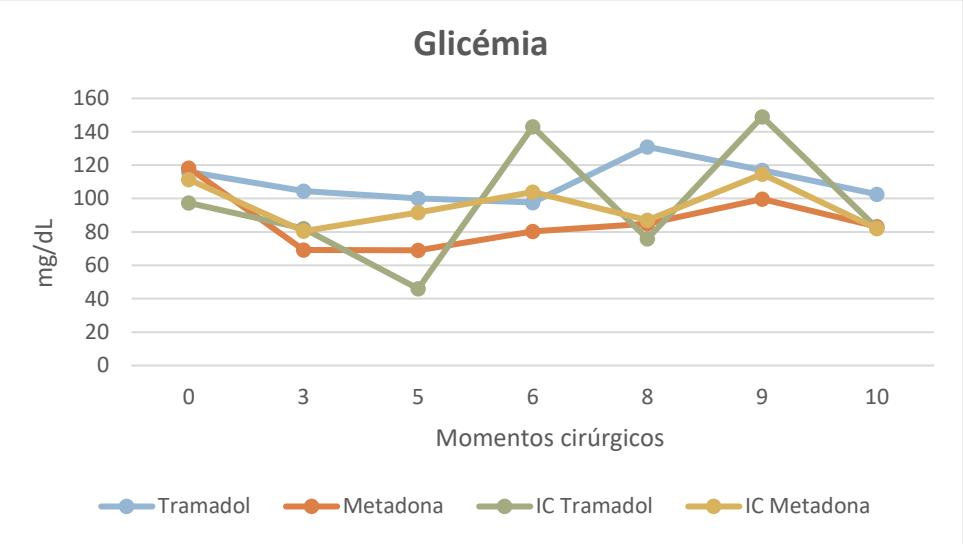


Gráfico 9 - Médias da glicémia no sangue, registado ao longo do tempo, nos diferentes grupos.

Finalmente, a análise inferencial incidiu sobre as variáveis qualitativas em estudo, sendo elas o RP, PGO e escala de dor. Para tal, foi efetuado o teste de associação chi^2, não tendo sido encontradas relações significativas para os diferentes protocolos para as 3 variáveis, dado que $p > 0,05$.

No gráfico A, correspondente ao protocolo 1 (figura 4), este sugere a presença de reflexo palpebral termina genericamente no momento 1, voltando a estar presente no, de um modo geral, ao momento 8. Este gráfico representa o que seria de esperar, que entre os momentos 1 e 8 o reflexo palpebral maioritariamente está ausente, voltando a estar presente em 9, o que representa a profundidade anestésica pretendida.

No gráfico B correspondente ao protocolo 2 (figura 4), podemos ver a semelhança entre o gráfico A. Maioritariamente os animais perdem o reflexo no momento 1 e voltam a apresentar no momento 8, exceto um animal que apresentava reflexo palpebral ao momento 1 e 5.

No gráfico C (figura 4), relativo ao RP para o protocolo 3, é semelhante aos já previamente apresentados para o protocolo 1 e 2. Apenas um animal não apresentava RP ao momento 8.

Para o protocolo 4, o RP comporta-se da maneira esperada, tal como para os outros grupos. Um animal apresentava RP durante o momento 4. Pode ser verificado através do gráfico D (figura 4).

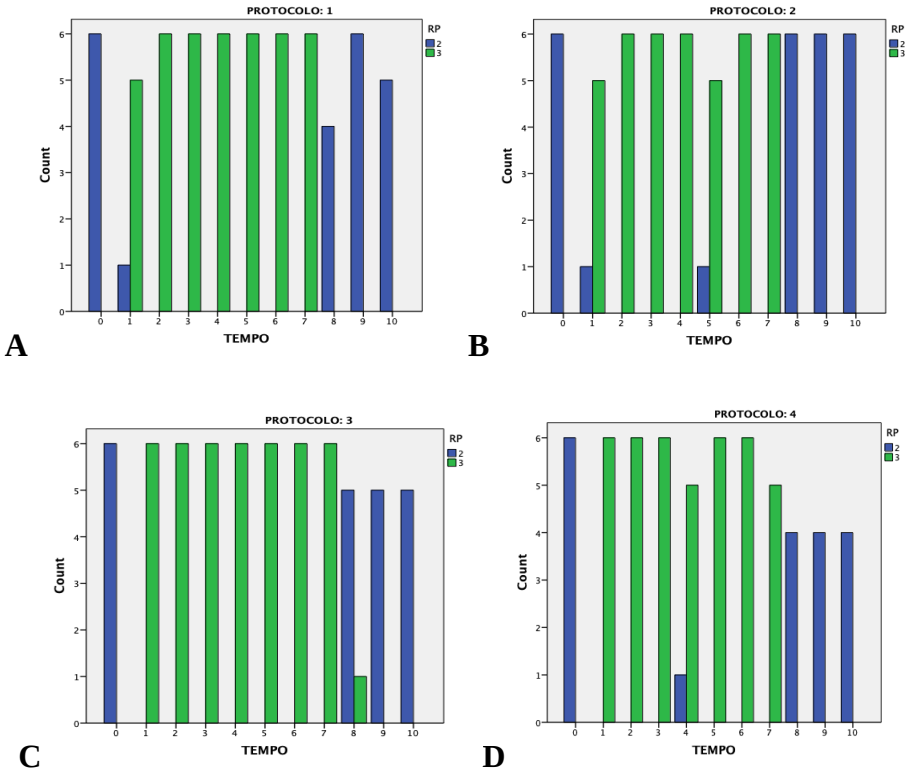


Figura 4 – Frequência de RP para os protocolos 1(A), 2(B), 3(C) e 4(D), ao longo do tempo (T0 a T10) (legenda: 2 [azul]=presente; 3 [verde] =ausente).

Para a variável PGO, no protocolo 1, entre os momentos 1 e 7, os animais estavam num plano anestésico médio e a partir do momento 8 é onde começam a centralizar o globo ocular (fim da cirurgia). Como podemos ver na figura 5 (gráfico A).

Em relação ao protocolo 2, o gráfico B (figura 5), mostra-nos em geral, a mesma profundidade anestésica que o gráfico A, onde os animais estão com o globo ocular

ventro-medial a partir do momento 1 e começam a centralizar no momento 8, sendo que temos mais animais neste protocolo a acordar mais tarde (centralização do globo ocular).

No protocolo 3, como pode ser visualizado no gráfico C (figura 5), o comportamento do globo ocular é na maioria similar aos outros protocolos, em que no momento 1 os animais têm o globo ocular na posição ventro-medial e a partir do momento 8, alguns animais o globo ocular atinge a posição central, mas noutros o globo ocular apenas fica central no momento 9. Excetuando um animal que no momento 3, apresentava o globo ocular na sua posição central.

No protocolo 4, o comportamento do globo ocular, poderá dizer-se que é na sua maioria igual ao dos outros protocolos. Como pode ser visualizado no gráfico D (figura 5), a posição no momento 0 é central, passa a ventro-medial no momento 1, e depois no momento 9 os animais contabilizados voltam á posição central.

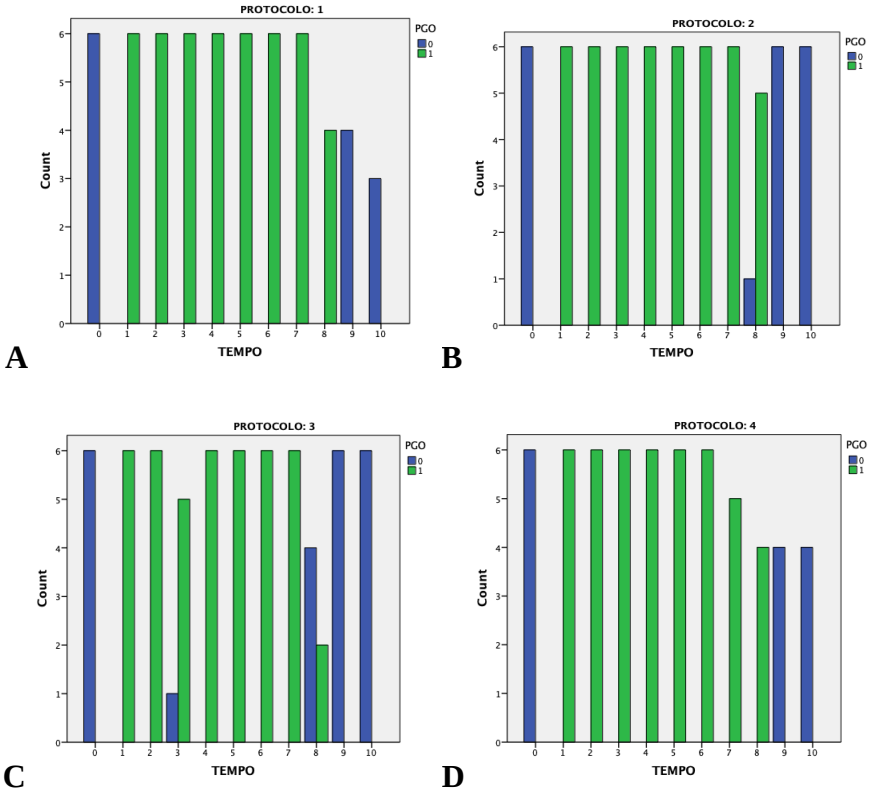


Figura 5 - Frequência de PGO para os protocolo 1 (A), 2 (B), 3 (C) e 4 (D), ao longo do tempo (T0 a T10); (legenda: 0 [azul]=central; 1[verde]=ventro-medial).

No gráfico A (figura 6), relativo ao protocolo 1 para a escala dor, todos os animais apresentaram uma escala de dor com pontuação menor que 12, para as diferentes medições no tempo.

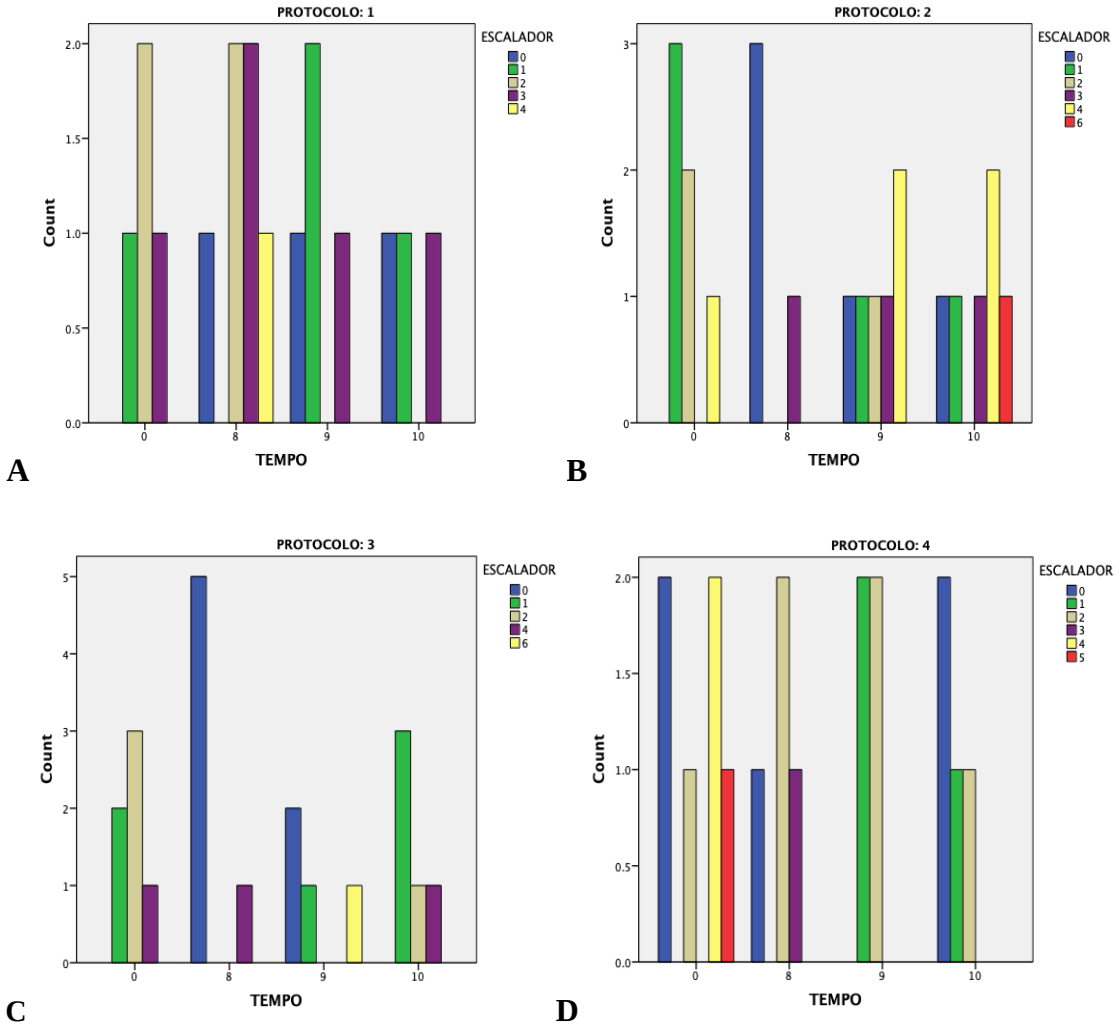


Figura 6 - Frequência de pontuações na escala de dor para os protocolo 1 (A), 2 (B), 3 (C) e 4 (D), em T0, T8, T9 e T10 (legenda: de acordo com EDUM, mínimo: 0 / máximo: 27).

Relativamente ao gráfico B (figura 6), mostra-nos as pontuações para o grupo 2, em que um animal, duas horas após a cirurgia apresentou uma pontuação superior a 6 pontos. Todos os restantes animais apresentaram escalas de dor com pontuações menores que 5 pontos.

No gráfico C (figura 6), relativo ao protocolo 3 para a escala dor, apenas um animal apresentou uma pontuação maior que 5, no momento 9. Todos os outros momentos a pontuação relativa a escala de dor demonstrou ser menor que 5.

Para o protocolo 4, podemos ver no gráfico D (figura 6), que apenas um animal mostrou ter uma pontuação na escala de dor igual a 5 pontos e que todos os restantes abaixo de 5 pontos.

2.3.1 Resultados Teste-T

O Teste-T permite fazer uma comparação dos valores médios das variáveis entre duas amostras independentes, neste caso, fazer a comparação da amostra sujeita ao protocolo 1 (n=6) com a amostra sujeita ao protocolo 2 (n=6), e da amostra sujeita ao protocolo 3 (n=6) com a amostra sujeita ao protocolo 4 (n=6), para cada variável, de maneira independente. Os resultados obtidos podem ser verificados na tabela 15:

Tabela 15 – Resultados do Teste-T para a comparação de médias de amostras independentes relativas aos protocolos 1 e 2.

Variável	Protocolo	Média e desvio-padrão	Média das diferenças	*p* (significância)
FC	**1**	113,59±19,61	18,33	$p < 0,001$
	2	95,26±29,04		
FR	**1**	19,54±6,21	-0,77	-
	2	20,32±11,23		
PAS	**1**	125,18±23,38	5,03	-
	2	120,15±20,80		
PAM	**1**	93,93±21,55	5,96	-
	2	87,97±18,84		
$ETCO_2$	**1**	42,69±3,85	-4,02	$p < 0,001$
	2	46,71±3,71		
SpO_2	**1**	96,27±2,44	0,56	-
	2	95,71±1,91		
GLICEMIA	**1**	107,79±32,67	19,58	-
	2	88,21±34,83		

De acordo com a tabela 15, existe uma diferença significativa (p<0,001) da média da FC entre o protocolo 1 e 2. Em média, a FC para o protocolo 1 é aproximadamente 18 batimentos por minuto (bpm) mais elevada do que para o protocolo 2. Também para a $ETCO_2$, verifica-se uma diferença significativa (p<0,001) entre o protocolo 1 e 2. Em média, a $ETCO_2$ para o protocolo 2 é 4,02 mmHg mais elevada do que para o protocolo 1. As restantes variáveis não mostraram ter diferenças estatisticamente significativas das suas respetivas médias.

Tabela 16 - Resultados do Teste-T para a comparação de médias de amostras independentes relativas aos protocolos 3 e 4.

Variável	Protocolo	Média e desvio-padrão	Média das diferenças	*p* (significância)
FC	**3**	112,16±20,74	2,31	-
	4	109,85±32,08		
FR	**3**	19,33±7,99	0,63	-
	4	18,71±11,76		
PAS	**3**	125,88±28,98	13,23	$p = 0,011$
	4	112,64±27,68		
PAM	**3**	96,75±23,65	15,63	$p < 0,001$
	4	81,12±20,85		
$ETCO_2$	**3**	48,10±2,20	3,63	$p = 0,004$
	4	44,46±2,06		
SpO_2	**3**	95,55±7,07	-0,04	-
	4	95,59±3,35		
GLICEMIA	**3**	89,83±29,49	-10,86	-
	4	100,69±22,43		

Na tabela 16, é possível reparar que existe uma diferença significativa (p=0,011) da média da PAS entre o protocolo 3 e 4. Em média, a PAS para o protocolo 3 é 13,23 mmHg mais elevada do que para o protocolo 4. Também para a média da PAM, existe uma diferença significativa (p<0,001) entre o protocolo 3 e 4. Em média, a PAM para o protocolo 3 é 15,63 mmHg mais elevada do que para o protocolo 4. Relativamente à média da $ETCO_2$, existe uma diferença significativa (p=0,004) entre o protocolo 3 e 4. Em média, a $ETCO_2$ para o protocolo 3 é 3,63 mmHg mais elevada do que para o protocolo 4. Para as restantes variáveis em estudo, estas não assumem diferenças estatisticamente significativas.

3. Discussão

No presente trabalho procurou-se entender e validar a eficácia analgésica do tramadol, nos diversos momentos cirúrgicos, tendo como comparação, um fármaco já bem descrito e estudado na literatura, a metadona. Tal como referido anteriormente, os opióides estudados foram unicamente o tramadol e a metadona, tanto em bólus como em infusão contínua. Tentou-se com este estudo mostrar que o tramadol pode dar uma estabilidade anestésica semelhante à da metadona, sem evidência de efeitos adversos. Por um lado, procurou-se demonstrar que o tramadol é um fármaco capaz de promover analgesia suficiente a um animal submetido a um procedimento eletivo, neste caso, com menos efeitos adversos e sendo uma alternativa de interesse; e, por outro lado, procurou-se estudar o comportamento de dois fármacos, em doses equiparadas, e que estão escassamente avaliados em conjuntos na literatura. É de ressalvar que o presente estudo pretendeu evidenciar em exclusivo a capacidade analgésica do tramadol e da metadona, sem adição de outro tipo de fármacos ao protocolo que pudessem contribuir para o efeito analgésico, visto que a acepromazina e o midazolam não são dotados de capacidade analgésica. Pretendeu-se ainda definir o valor de resgate analgésico para cada tipo de protocolo anestésico instituído, caso se verificasse ser necessário (pela alteração dos parâmetros vitais – 25% acima do basal para FC e FR e valores de PAM e PAS acima do valor de referência).

Os resultados deste estudo demonstraram que o tramadol pode ser tão eficaz como a metadona, em cadelas submetidas a OVH. Esta observação está de acordo com o estudo realizados por Mastrocinque & Fantoni (2003), em que o tramadol a 2 mg/kg IV administrado após a indução anestésica, foi eficaz no controlo de dor pós-operatória em cadelas submetidas a OVH, sem efeitos adversos. No entanto, os animais no estudo de Mastrocinque & Fantoni (2003) foram pré-medicados com quetamina, tendo este fármaco propriedades analgésicas relatadas em diversos estudos (Sunder et al., 2008; Shen et al., 2016; Marcos et al., 2017). Assim sendo, a metadona evidencia mais efeitos depressores cardiovasculares em comparação com o tramadol, tendo em conta, para isso a FC, a PAS e PAM, que foram normalmente mais altas para o grupo do tramadol.

Um dos principais objetivos destes estudos passou pela avaliação da eficácia do opióide tramadol no controlo de dor, tanto no período intra-cirúrgico como pós-cirúrgico.

Para isso foi avaliada a resposta hemodinâmica dos animais durante a cirurgia, perante determinados estímulos cirúrgicos considerados dolorosos. A avaliação da dor no

período pós-operatório imediato é afetada inevitavelmente pelo grau de manipulação dos tecidos e o grau de dor sentido durante a cirurgia (Firth & Haldane, 1999).

A escolha da espécie *Canis Familiaris* como modelo de estudo, deu-se pelo facto de existirem consideravelmente mais estudos sobre o tramadol em cães, o que nos permite ter alguma segurança no uso do fármaco em questão. Além disso, o cão é a espécie animal, normalmente, mais anestesiada (Brodbelt, 2009), pelo que é importante a constante procura por novos protocolos anestésicos eficazes e seguros. Outro ponto para a escolha de canídeos como modelos de estudo dá-se pelo facto de os cães serem menos subjetivos na avaliação da dor, normalmente são mais fáceis de abordar e de lidar do que os gatos, sendo estes mais suscetíveis a ambientes estranhos e stressantes, como um hospital (Robertson, 2004).

A cirurgia eleita para este estudo foi a OVH, pelo facto da elevada casuísta do hospital e de se tratar de uma cirurgia normalmente eletiva e considerada moderadamente dolorosa, o que faz sentido tendo em conta o fármaco a ser estudado. As OVH decorreram sempre sem complicações associadas no intra e no pós-cirúrgico em todos os animais. Não se verificaram também animais excluídos do estudo.

Na primeira fase, foram registadas as variáveis fisiológicas basais dos animais (baseline), onde foram medidas após um pequeno período de aclimatação no hospital assim que o animal deu entrada no hospital (Conzemius et al., 1997; Mathews, 2000).

Relativamente à escala de dor utilizada para a avaliação de dor do animal, foi escolhida a escala de dor da Universidade de Melbourne por se tratar de uma escala simples e eficaz no que toca à perceção de dor que o animal possa estar a experienciar. O estudo que providenciou esta escala, realizado por Firth & Haldane (1999), avaliou a dor através do uso desta classificação, conseguindo diferenciar os possíveis efeitos anestésicos dos efeitos cirúrgicos, apresentando os resultados uma excelente concordância entre os observadores (Firth & Haldane, 1999).

Em relação aos resultados observados, no período pré-operatório (T0), a média da FC, foi mais alta para o grupo 2 e 4 do que para o grupo 1 e 3. Já intra-cirurgicamente, no momento 1, a FC foi mais elevada no grupo 1 comparando com o grupo 2, tendo havido, em média, um aumento de 15,73 bpm para o protocolo 1 e uma descida de 33,67 bpm para o protocolo 2, porém dentro dos limites de referência para a espécie. Apesar do aumento da média da FC para o grupo 1, para qualquer momento estudado (T0 a T10),

não foram encontradas quaisquer diferenças significativas entre momentos. Este aumento poderá ser explicado pela produção de um forte estímulo doloroso, como a tração do pedículo ovárico, devido à estimulação do sistema nervoso simpático (Burton et al., 2004; Boscan et al., 2011). Para o grupo 2, de T4 para T8, registou-se um aumento significativo de 51,16 ± 15,04 bpm. Para os animais do protocolo 3 e 4, houve uma descida da média da FC, do momento 0 para o 1. No momento da incisão abdominal (T2) verificou-se quase sempre um aumento da FC para qualquer protocolo, sendo este um dos momentos de maior necessidade de resgate analgésico, maioritariamente realizado no grupo 1. Apesar de também se verificar o aumento de variáveis fisiológicas (FC, FR, PAS e PAM), as variações encontravam-se dentro dos limites fisiológicos considerados para a espécie e não comprometeram a vida dos animais. Nos restantes momentos intra-cirúrgicos, a FC foi em média mais elevada (18 bpm) para o grupo 1 e com uma diferença significativa (p<0,001) relativamente ao grupo 2, porém sem taquicardias sinusais registadas. Nos grupos 3 e 4, para a FC, não existem diferenças significativas a registar. De igual modo, o estudo realizado por Credie et al. (2010), mostrou que animais medicados com metadona, durante um estímulo doloroso, a FC aumenta transitoriamente, corroborando os resultados de Osterloh et al (1978), Mastrocinque & Fantoni (2003) e Pereira (2010) que não observaram efeitos da metadona e do tramadol sobre a FC. Estes resultados vêm demonstrar que a metadona, no presente estudo, teve realmente um efeito cardiovascular mais depressor do que o tramadol, parecendo haver uma maior profundidade anestésica nos animais medicados com metadona, como nos estudos de Maiante et al. (2008) e Credie et al. (2010), que verificaram um decréscimo da FC após a administração de metadona. Estes resultados poderão ser explicados tendo em consideração os efeitos cardiorrespiratórios dos opióides agonistas totais dos recetores μ, que podem causar bradicardia e depressão do centro respiratório, sendo estes efeitos dose-dependentes (Duke-Novakovski, 2014). Outro facto que poderá comprovar isso, foi pela observação de que os animais medicados com tramadol iniciam a respiração espontânea mais rapidamente do que aqueles medicados com metadona, após o desligar do ventilador mecânico. Embora esta afirmação seja empírica, dado que não foram registados os tempos de reaquisição de ventilação espontânea, no futuro poder-se-á realizar mais estudos que o comprovem.

A frequência respiratória, foi similar em todos os grupos, embora os valores basais (T0) do grupo 2 e 3, tenham sido maiores do que os grupos 1 e 4. Relativamente ao grupo

1, não se registaram diferenças significativas entre os momentos. No grupo 2, verificaram-se diferenças significativas entre T0 até T7, havendo uma diminuição de aproximadamente 24 rpm. Também se verificaram diferenças significativas de T1 até T10, com o aumento de aproximadamente 20 rpm. Para o grupo 3, do momento pré-cirúrgico para os momentos intra-cirúrgicos, houve um decréscimo em aproximadamente 16 rpm e dos momentos intra-cirúrgicos para a extubação, um aumento de 16 rpm, em média. Para o grupo 4, de T0 até T7, notou-se uma diminuição significativa de aproximadamente 22 rpm, e de T1 até T8, houve aumentos em média de 23 rpm. De acordo com o Teste-T, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos em estudo, porém intra-cirurgicamente a FR foi em média mais alta para o grupo 1, comparando com os outros grupos. Estes resultados estão de acordo com a literatura, que relata que o tramadol não causa depressão respiratória, nas doses recomendadas, apesar de ser um opióide agonista dos recetores μ (Grond & Sablotzki, 2004) e por outro lado, indicam que a profundidade da anestesia com metadona, aumentou, e contribuiu para a depressão respiratória, tal como observado nos estudos realizados por Kaka et al. (2018).

Relativamente à $ETCO_2$, em todos os protocolos foram constantes e dentro dos limites normais, mas com diferenças significativas entre protocolos. Com as $ETCO_2$ mais altas a constarem no protocolo 3 e a mais baixas no protocolo 1. Foram encontradas diferenças significativas (p<0,001) entre o protocolo 1 e 2. Em média, a $ETCO_2$ para o protocolo 2 é 4,022 mmHg mais elevada do que para o protocolo 1. A depressão respiratória e consequente aumento de $ETCO_2$ é um efeito adverso comum dos opióides (Papich, 2000), esta alteração é dose dependente, exacerbada com o uso concomitante de anestésicos e diretamente ligada aos recetores μ2, os quais interferem na função responsiva ao dióxido de carbono pelos centros respiratórios encefálicos (Lamont & Mathews, 2007). Este efeito foi evidenciado pelo aumento clínico e estatístico dos valores de $ETCO_2$ já referidos, mas sem sinais de depressão respiratória observados. Por outro lado, relativamente ao protocolo 3, a $ETCO_2$, tem uma diferença significativa (p=0,004) comparando com o protocolo 4. Em média, a $ETCO_2$ é para o protocolo 3 é 3,632 mmHg mais alta do que para o protocolo 4. O que contraria os estudos de Lamont & Mathews (2007). Já Vickers et al. (1992) não observou alterações na $ETCO_2$, mas observou depressão respiratória transitória, em humanos sujeitos à administração de tramadol (Vickers et al., 1992).

Nos momentos intra-cirúrgicos, a PAS, mostrou ser mais baixa para os grupos medicados com metadona, existindo uma diferença estatisticamente significativa (p=0,011) entre o protocolo 3 e 4. A PAS média do protocolo 3 é 13,23 mmHg mais elevada do que para o protocolo 4. Também a PAM, revelou uma diferença estatisticamente significativa (p<0,001) entre o protocolo 3 e 4. A PAM média para o protocolo 3 é 15,63 mmHg mais elevada do que para o protocolo 4. No entanto, sem diferenças significativas entre protocolo 1 e 2. No grupo 1, não foram encontradas diferenças significativas entre os momentos, para qualquer variável em estudo. Porém, para o grupo 2, comparando o momento da colocação das pinças de campo e 2 horas após a cirurgia, a PAS aumentou em média 40 mmHg, o mesmo não acontecendo para a PAM. Para o grupo 3, a PAS, diminuiu significativamente de T0 para T1 e T2, mas nos restantes momentos, comparativamente a T1, houve aumentos significativos. No grupo 4, registaram-se diferenças significativas entre T1 e T10, na PAS e PAM, com um aumento de 55 mmHg e 44 mmHg, respetivamente. Estudos que visaram avaliar os efeitos cardiovasculares da metadona, demonstraram um aumento significativo e duradouro na PAS e PAM, em relação aos valores basais, em cães e gatos (Maiante et al., 2008; Credie et al., 2010; Pereira, 2010), o que está de acordo com o presente trabalho. Este efeito pode ter a ver com o aumento na resistência vascular periférica, obtido através do aumento da vasopressina, causada pela metadona e que, provavelmente, diminui a FC por barorreflexo (Hellebrekers et al., 1989). Poderá também ser justificado pela sensação de dor e ativação do sistema nervoso simpático, por efeitos de excitação ou ansiedade, como referido anteriormente. Vários estudos clínicos e experimentais já reportaram que o tramadol não tem efeitos sobre a PA em várias espécies (Osterloh et al., 1978; Tarkkila et al., 1998; Mastrocinque & Fantoni, 2003; Mildh, 2007), podendo inclusive aumentá-la (Müller & Wilsmann, 1984; Williams, 1997; Nagaoka et al., 2002) pelo efeito simpaticomimético mediado pelo enantiómero (-) -tramadol (Nagaoka et al., 2002, Raimundo et al., 2006, Egger et al., 2009), o que vai de encontro com os resultados obtidos para o grupo da IC de tramadol.

A SpO_2, demonstrou algumas variações ao longo do tempo, mas não mostrou ter diferenças significativas. Todos os valores registados foram acima de 94% de saturação da hemoglobina periférica em oxigénio. Este resultado está em conformidade com Vickers et al. (1992), que também não observou alterações na SpO2, após a administração de tramadol, em pacientes humanos.

A avaliação da eficácia analgésica passa pela variação dos diversos parâmetros fisiológicos, desde variáveis clínicas, a parâmetros de profundidade anestésica e, também, biomarcadores sanguíneos. Um dos biomarcadores sanguíneos, é a elevação do cortisol que leva a um aumento da glicogenólise hepática e hiperglicemia (Breazile, 1987; Lamont et al., 2000). Assim, a mensuração da glicémia permite identificar momentos de maior stress fisiológico. No presente estudo, a glicémia não demonstrou ter diferenças significativas entre os grupos, tal como para Caldeira et al. (2006), que estudou o cortisol sérico e a glicémia em cadelas sujeitas a OVH, com tramadol, testado pela via epidural *vs* IV e concluiu não haverem diferenças significativas entre os grupos, mas sim entre momentos cirúrgicos, principalmente na tração e ligadura dos pedículos ováricos (Caldeira et al., 2006). Relativamente aos momentos cirúrgicos, o presente estudo não evidenciou diferenças significativas entre os mesmos. Porém, é importante também salientar que, por questões monetárias, nem sempre foi possível realizar a medição da glicémia nos momentos definidos. Por este motivo, existem dados ausentes na análise estatística, que apelam a uma interpretação cuidadosa dos resultados.

Para as variáveis qualitativas em estudo, para avaliação da profundidade anestésica e dor pós-cirúrgica, nomeadamente a RP, PGO e a escala de dor adaptada da Universidade de Melbourne, não foram encontradas quaisquer diferenças significativas no presente estudo. Para todos os grupos, durante os momentos intra-cirúrgicos, o RP esteve sempre ausente, exceto em um animal para o protocolo 2, ao momento 5 e outro no protocolo 4, no momento 4. A PGO foi normalmente ventro-medial para todos os grupos. O que revela um plano anestésico de profundidade média e adequado para uma anestesia cirúrgica (Lee, 2006).

As pontuações da escala de dor, avaliadas maioritariamente nos momentos pós-cirúrgicos, não mostraram diferenças significativas entre o momento pré-cirúrgico e duas horas após a cirurgia. O valor mais alto registado foi de 6, no grupo 2 e no grupo 3, que cursou com salivação e dilatação pupilar. Nenhum dos animais neste estudo teve necessidade de resgate analgésico pós-cirúrgico. É de salientar que, para uma correta e pormenorizada avaliação da dor pós-cirúrgica dos animais, seriam necessários mais momentos (ao longo de 24h) para um melhor interpretar dos resultados e avaliação da duração de analgesia, dado que o nível de consciência na resposta aos sedativos podem alterar a perceção de dor, resultando no mascarar dos sinais de dor e consequentemente pontuações da escala de dor não fidedignas (Kaka et al., 2018).

No que diz respeito aos resgastes analgésicos, estes apenas foram necessários nos momentos intra-cirúrgicos, principalmente no momento relativo ao tracionar do 1º pedículo ovárico que, como referido anteriormente, é um momento de forte estímulo doloroso (Burton et al., 2004; Boscan et al., 2011; Kaka et al., 2018). Verificou-se no presente estudo uma maior incidência de necessidade de realização de resgates analgésicos no protocolo 1. Isto sugere que a intensidade da dor intra-cirúrgica é reduzida com a administração de metadona comparando com o tramadol, nas doses implementadas. O efeito anti-nociceptivo superior da metadona evidenciado sobre o tramadol está correlacionado com a ação antagonista não competitiva deste fármaco nos recetores NMDA (Gorman et al., 1997), intimamente ligados ao estabelecimento da sensibilização central (Sarrau et al., 2007). Por outro lado, o tramadol mostrou ser tão eficaz quanto a metadona no controlo de dor nos momentos pós-cirúrgicos, podendo esta evidência ser explicada por um dos mecanismos de ação do tramadol, nomeadamente, a recaptação de serotonina e noradrenalina que previne o desenvolvimento de sensibilização central e consequentemente menor dor no período pós-cirúrgico (Kaka et al., 2018). Diniz et al., (2018) sugere que a serotonina induz anti-nocicepção através da libertação de péptidos opióides endógenos, ligando-se aos recetores opióides induzindo assim anti-nocicepção (Diniz et al., 2018). Os nossos resultados vão de encontro com o estudo preconizado por Mastrocinque & Fantoni (2003), que revelam o sucesso anti-nociceptivo do tramadol equivalente à morfina, em OVH de cadelas (Mastrocinque & Fantoni, 2003). No entanto, para a IC de tramadol, apenas houve necessidade de um resgate em T3, o que mostrou ser bastante eficaz para controlo de dor intra e pós-cirúrgico até duas horas. Os nossos resultados ao encontro de um estudo elaborado por Ugwu et al. (2017), que revelou que uma IC de tramadol (2 mg/kg/h) foi eficaz no controlo de dor até 1 hora, após laparotomia, em cadelas (Ugwu et al., 2017). As infusões contínuas de fármacos resultam numa concentração plasmática do fármaco mais estável do que em bólus intermitentes, providenciando a estabilidade dos parâmetros fisiológicos (Carregaro et al., 2014). É de salientar que após o resgate, os animais mantinham os seus parâmetros fisiológicos estáveis e dentro dos limites aceitáveis, o que poderá indicar a necessidade de uma maior dose. Estudos para avaliar o efeito analgésico do tramadol, intra-cirurgicamente, em maiores doses, devem ser desenvolvidos para efeitos de maior conhecimento, especialmente sobre a forma de atuação do tramadol no SNC.

Relativamente à recuperação de consciência pós-cirúrgica, os animais medicados com tramadol, mostraram um acordar calmo e sereno, sem disforias ou vocalizações, e sem qualquer defesa em resposta à palpação à ferida cirúrgica. Apenas um animal, no momento da extubação, teve um episódio curto de vocalização e excitação. No grupo de animais medicados com metadona, apenas um animal, assim que extubado, apresentou vocalizações e sinais de disforia. Sabe-se que a estimulação dos recetores opióides ƙ é responsável pelos estados de disforia (Duke-Novakovski, 2014), sendo a metadona um agonista puro destes recetores, contrariamente ao tramadol, que tem fraca afinidade para esses recetores. Apesar do diâmetro pupilar não ter sido uma variável em estudo, sabe-se que a midríase é um efeito comum dos opióides (Robertson, 2008). Os agonistas dos recetores μ também são passíveis de causarem émese através da estimulação direta dos recetores de dopamina ao nível da CTZ (chemoreceptor trigger zone), sendo os cães, aparentemente mais suscetíveis a este efeito (Duke-Novakovski, 2014). Apenas um dos animais em estudo evidenciou sinais de vómito.

O presente estudo apresenta algumas limitações, sendo uma delas, o número reduzido da amostra, que poderá não ter sido suficiente para demonstrar a real eficácia do tramadol, dado que todos os animais têm respostas diferentes à experiência dolorosa de uma cirurgia. A reduzida dimensão da amostra inviabiliza a interpretação estatística dos resultados, protocolo a protocolo, para os diferentes tempos em estudo. No entanto, a representação gráfica resultante destes testes estatísticos sugere a sua comparação e análise do ponto de vista biológico. Outra limitação, dá-se pelo facto terem sido medidas as diversas variáveis apenas até duas horas após a cirurgia, o que limita a interpretação dos resultados relativamente à escala de dor, pois os animais ainda se encontram a acordar e com efeitos da anestesia geral. No entanto, todos os animais em estudo estavam aptos a caminhar normalmente, uma hora após a extubação. Uma das limitações existentes é a impossibilidade de se perceber o mecanismo de ação do tramadol, o que implicaria, pelo menos, recolha de sangue e quantificação do tramadol no sangue.

Uma mais valia para o presente estudo teria sido a aplicação da técnica de expirometria para avaliar o impacto dos protocolos na CAM (concentração alveolar mínima) de isoflurano, dado os opióides promovem a redução da CAM dos anestésicos voláteis pela sua ação direta nos recetores μ (Lamont & Mathews, 2007).

O controlo de dor, é uma das principais preocupações na medicina humana e veterinária, tendo em visto o conforto e o bem-estar do paciente. Neste contexto, este estudo foi conduzido para avaliar os efeitos e eficácia do tramadol durante e após uma OVH, tendo a metadona como comparação. O tramadol mostrou ser capaz de conseguir uma analgesia eficaz, principalmente no período pós-operatório, dadas as ausências de resgastes analgésicos, estabilidade dos parâmetros vitais e escalas de dor inferiores a 12 pontos.

4. Conclusão

O tramadol mostrou ter capacidade de suportar as necessidades analgésicas dos animais deste estudo, sem efeitos adversos associados. Os resultados do nosso estudo mostram que um bólus inicial de metadona obtém-se plano anestésico mais estável, mas maior depressão cardiovascular do que com o uso do tramadol. Por outro lado, o tramadol, com uma dose de resgate, mostrou ser tão eficaz quanto a metadona no controlo de dor intra e pós-operatória, dada estabilidade das variáveis FC, FR, PAS, PAM e uma escala de dor inferior a 12 pontos. Uma IC de tramadol, com uma dose de ataque inicial, revelou ser equivalente e suficiente, no controlo de dor intra e pós-cirúrgico, comparando com uma IC de metadona. Mais estudos são necessários para a confirmação dos nossos resultados.

.

5. Referências Bibliográficas

Abel, S.R. (1995). Tramadol: na alternative analgesic to traditional opioids and NSAIDs. J Pharma Care Pain Sympton Control, 3(1): 5-29.

Almeida, F. (2009). Determinação de tramadol e amitriptilina em saliva por Lc-Ms. Sua aplicação em amostras de condutores no âmbito de um projecto de investigação europeu. Dissertação de Candidatura ao Grau de Mestre em Medicina Legal e Ciências Forenses. Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra.

Azevedo, P. (2009). A problemática da dor no período peri-operatório em canídeos. Dissertação de Mestrado Integrado. Faculdade Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Bamigbade, T.A. & Langford, R.M. (1998). Tramadol hydrocloride: an overview of current use. Hosp Med, 59(5): 373-6.

Baraka, A., Jabbour, S., Ghabash, M., Nader, A. et al. (1993). A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. Can J Anaesth, 40(4): 308-13.

Barth, H., Giertz, H., Schmal, A. et al. (1987). Anaphylactoid reactions and histamine release do not occur after application of the opioid tramadol. Agents Actions, 20(3-4): 310-3.

Beakley, B.D., Kaye, A.M. & Kaye, A.D. (2015). Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: A Review. Pain Physician, 18(4): 395-400.

Bednarski, R.M. (2007). Anesthesia, analgesia and immobilization of dogs and cats. *In*: W.J., Tranquilli, J.C., Thurmon, K.A., Grimm, '*Lumb & Jones – Veterinary Anesthesia and Analgesia'* (4th edition, pp. 705-715). Blackwell Publishing, USA.

Bell, A. (2018). The neurobiology of acute pain. Vet J, 237: 55-62.

Bitti, F.S., Campagnol, D., Rangel, J.P., Nunes Junior, J.S. et al. (2017). Effects of three methadone doses combined with acepromazine on sedation and some cardiopulmonary variables in dogs. Vet Anaesth Analg, 44(2): 237-45.

Boscan, P., Monnet, E., Mama, K., et al. (2011). A dog model study ovary, ovarian ligament and visceral pain. Vet Anaesth, 38(3): 260-66.

Breazile, J.E. (1987). Physiologic basis and consequences of distress in animals. J Am Vet Med Assoc, 191:1212-1215.

Brodbelt, D. (2009). Perioperative mortality in small animal anaesthesia. Vet J, 182: 152-161.

Burton, D., Nicholson, G. & Hall, G. (2004). Endocrine and metabolic response to surgery. Cont Educ Anaesth Crit Care Pain, 4(5): 144-147.

Caldeira, F.M., Oliveira, H.P., Melo, E.G., Martins C. et al. (2006). Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovário-histerectomia. Ciência Rural, 11(36): 1155-160.

Campos, J. (2010). Avaliação do efeito analgésico da dexmedetomidina em infusão contínua no período intra-operatório. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Coimbra – Escola Universitária Vasco da Gama.

Carregaro, A.B., Freitas, G.C., Ribeiro, M.H., Xavier, N.V. & Dória, R.G.S. (2014). Physiological and analgesic effects of continuous rate infusion of morphine, butorphanol, tramadol or methadone in horses with lipopolysaccharide (LPS)-induced carpal synovitis. BMC Vet Res, 10: 1-8.

Carroll, G.L. (1996). How to manage perioperative pain. Vet Med, 91: 353-7.

Carroll, G.L. (1999). Analgesics and pain. Vet Clin North Am: Small Anim Pract. 29(3): 701-17.

Carstens, E. & Moberg, G.P. (2000). Recognizing pain and distress in laboratory animals. ILAR J., 41(2): 62–70.

Chen, J. (2011). History of pain theories. Neurosci Bull, 27(5): 343–50.

Codd, E.E., Shank, R.P., Schupsky, J.J. & Raffa R.B. (1995). Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. J Pharmacol Exp Ther, 274(3): 1263-70.

Conzemius, M. G., Hill, C. M., & Perkowski, S.Z. (1997). Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. J Am Vet Med Assoc, 210(11): 1619-22.

Credie, R.G., Teixeira, F.J., Ferreira, T.H., Aguiar A.J. et al., (2010). Effects of methadone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. Vet Anaesth Analg, 37(3): 240-9.

Crighton, I.M., Martin, P.H., Hobbs, G.J., et al. (1998). A comparison of the effects of intravenous tramadol, codeine, and morphine on gastric emptying in human volunteers. Anesth and Analg; 87 (2): 445-9

Cunningham, J.G., (2004). Tratado de Fisiologia Veterinária, (3ª Edição), Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A.

da Costa Araújo, F.A., de Santana Santos, T., de Morais, H.H., Laureano Filho, J.R. et al. (2012). Comparative analysis of preemptive analgesic effect of tramadol chlorhydrate and nimesulide following third molar surgery. J Craniomaxillofac Surg, 40(8): e346–9.

Dayer, P., Collart L. & Desmeules J. (1994). The Pharmacology of Tramadol. Drugs, 47, Suppl.1: 3-7.

Delilkan, A.E. & Vijayan, R (1993). Epidural tramadol for postoperative pain relief. Anaesthesia, 48(4): 328-31.

Desborough, J.P. (2000). The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth, 85(1): 109-17.

Desmeules, J.A. (2000). The Tramadol Option. Eur J Pain., 4, Sppl. A: 15-21

Desmeules, J.A., Piguet, V., Collart, L. & Dayer, P. (1996). Contribution of monoaminergic modulation on the analgesic effect of tramadol. Br J Clin Pharmacol, 41(1): 7–12.

Diniz, D.A., Petrocchi J.A., Navarro L.C., Souza, T.C. et al., (2018). Serotonine induces peripheral antinociption via the opidergic system. Biomed Pharmacother, 97: 1434-37.

Duke-Novakovski, T. (2014). Opioids. *In* C.M. Egger, L. Love & T. Doherty, '*Pain Management in Veterinary Practice'* (section 2, pp.41-68). Iowa:WileyBlackwell.

Egger, C. M., Souza, M. J., Greenacre, C. B., Cox, S. K. & Rohrbach, B. W. (2009). Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. Am J Vet Res, 70(8): 945-948.

Ellmauer, S., Dick, W., Otto, S. et al. (1994). Different opioids in patients at cardiovascular risk: comparison of central and peripheral hemodynamic adverse effects. Anaesthesist, 43(11): 743-9.

Eskafian, H., Tabrizi, A.S. & Lari, M.A. (2017). Gastroscopic Study of Meloxicam, Tramadol, and Their Combined Administration on the Development of Gastric Injuries in Dogs. Top in Companion Anim Med, 32(3): 109-13.

Field, A. (2018). Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics (5ªEdição), SAGE Publications Ltd.

Firth, A.M. & Haldane, S.L. (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. J Am Vet Med Assoc, 214(5): 651-9.

Fishman, S. M., Wilsey, B., Mahajan, G. & Molina, P. (2002). Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. Pain Med, 3(4): 339-48.

Flecknell, P. (1994). Advances in assessment and alleviation of pain in laboratory and domestic animals. J Vet Anaesth, 21(2): 98-105.

Flôr, P.B., Yazbek, K.V. & Fantoni, D.T. (2013). Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. Vet Anaesth and Analg, 40(3): 316-27.

Ford, R.B. & Mazzaferro, E.M. (2007). Kirk e Bistner, *Manual de procedimentos veterinários e tratamento emergencial*, (8ª edição. p. 371). São Paulo; Roca.

Fox, S.M., Mellor, D.J., Firth, E.C., Hodge, H. & Lawoko, C.R. (1994). Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. Res Vet Sci, 57(1): 118-8.

Gaspani, L., Bianchi, M., Limiroli, E., Panerai, A.E. & Sacerdote, P. (2002). The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. J Neuroimmunol, 129 (1-2): 18-24

Gaynor, J.S. (1999). Is postoperative pain management important in dogs and cats? Vet Med, 94 (3): 254-7.

Grisneaux, E., Pibarot, P., Dupuis, J. & Blais, D. (1999). Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. J Am Vet Med Assoc. 215(8): 1105-10.

Grissom, N., Bhatnagar, S. (2009). Habituation to Repeated Stress: Get Used to It. Neurobiol Learn Mem, 92(2): 215-24.

Grond, S. & Sablotzki, A. (2004). Clinical pharmacology of tramadol. Clinical Pharmacokinet, 43(13): 879–923.

Gutstein, H.B. & Akil H. (2006). Opioid Analgesics. *In*: L.L., Bruton, J.S., Lazo, K.L.Parker, *Goodman & Gilman's, 'The Pharmacological Basis of Therapeutics'* (11th edition, chapter 21, pp. 572-590). New York: McGraw-Hill.

Hansen, B. D. (2003). Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. ILAR J, 44(3): 197-205.

Hellebrekers, L.J., van den Brom, W.E. & Mol, J.A. (1989). Plasma arginine vasopressin response to intravenous methadone and naloxone in conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther, 248, 329–333.

Hellyer, P.W., Robertson, S.A. & Fails, A.D. (2007). Pain and its management. *In*: W.J., Tranquilli, J.C., Thurmon, K.A., Grimm, *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia' (*4th edition, pp. 31–57). Blackwell Publishing, USA.

Hennies, H.H., Friderichs, E. & Schneider, J. (1988). Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. Arzneimittelforschung, 38(7): 877–80.

Holton, L., Pawson, P., Nolan, A. Reid, J. & Scott, E.M. (2001). Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. Vet Rec, 148(17): 525–31

Hudspith, M.J., Sidall P.J. & Munglani, R. (2006). Physiology of Pain. Hemmings and Hopkins, '*Foundations of Anesthesia'* (2nd edition). Elsevier Mosby.

Kaka, U., Rahman, N., Abubakar, A.A., Goh, Y.M., et al. (2018). Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariohysterectomy. J Pain Res, 11: 743-752.

Karrasch, N.M., Lerche. P., Aarnes, T.K., Gardner H.L. et al. (2015). The effects of preoperative oral administration of carprofen or tramadol on postoperative analgesia in dogs undergoing cutaneous tumor removal. Can Vet J, 56(8): 817-22.

Kealy, R.D., Lawler, D.F., Ballam, J.M., Mantz, S.L. et al. (2002). Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. J Am Vet Med Assoc, 220(9): 1315-20.

Kimura, M., Obata, H. & Saito, S. (2014). Peripheral Nerve Injury Reduces Analgesic Effects of Systemic Morphine via Spinal 5-Hydroxytryptamine 3 Receptors. Anesthesiology, 121(2): 362-71.

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

Kögel, B., Terlinden, R. & Schneider, J. (2014). Characterisation of tramadol, morphine and tapentol in acute pain model in Beagle dogs. Vet Anaesth Analg 41(3): 297-304.

Kosten T.R. & O'Connor, P.G. (2003). Management of drug and alcohol withdrawal. N Engl J Med, 348(18): 1786-95

Kristensen, K., Blemmer, T., Angelo, H. R., Christrup, L. L. et al. (1996). Stereoselective pharmacokinetics of methadone in chronic pain patients. Ther Drug Monit, 18(3):221-227.

Kubota, R., Komiyama, T., Miwa, Y., Ide, T. et al. (2008). Pharmacokinetics and postoperative analgesia of epidural tramadol: a prospective, pilot study. Curr Ther Res Clin Exp, 69(1): 49-55.

Kukanich, B. & Borum, S.L. (2008). Effects of ketaconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine in healthy Greyhounds. Am J Vet Res, 69(5): 664-9

Kukanich, B. & Papich, M. (2013). Opioid analgesic drugs. *In*: J.E., Riviere & M.G., Papich, '*Veterinary Pharmacology & Therapeutics'* (9th edition, pp. 301-336). Wiley-Blackwell, USA.

KuKanich, B. & Papich, M.G. (2004). Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. J Vet Pharmacol Ther, 27(4): 239–46.

Kukanich, B., Lascelles, B.D., Aman, A.M., Mealey, K.L. & Papich, M.G. (2005). The effects of inhibiting cythocrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. J Vet Pharmacol Ther, 28(5): 461-6.

Lamont, L.A. & Mathews, K.A. (2007). Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and Analgesic Adjuvants. *In*: W.J., Tranquilli, J.C., Thurmon & Grimm, K.A., *Lumb & Jones 'Veterinary Anesthesia and Analgesia'* (4th edition, pp.241-272). Blackwell Publishing, USA.

Lamont, L.A., Tranquili W.J. & Grimm K.A. (2000). Physiology of pain. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 30 (4):703-28.

Lassen, D., Damkier, P. & Brosen, K. (2015). The pharmacogenetics of Tramadol. Clini Pharmacokinet, 54(8): 825-36.

Latremoliere, A. & Woolf, C.J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain., 10(9): 895–926.

Lauretti, G.R., Mattos, A.L. & Lima I.C. (1997). Tramadol and beta-cyclodextrin piroxicam: effective multimodal balanced analgesia for the intra and postoperative period. Reg Anesth, 22(3): 243-8.

Lee, C.R., McTavish, D. & Sorkin, E.M. (1993). Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs, 46(2): 313-40.

Lee, L. (2006). Anesthetic monitoring. Oklahoma State University - Center for Veterinary Health Science, 7412.

Leibetseder, E. N., Mosing, M. & Jones, R. S. (2006). A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. Vet Anaesth Analg, 33(2): 128-36.

Lemke, K.A. & Creighton, C.M. (2010). Analgesia for anesthetized patients. Top Companion Anim Med, 25(2): 70–82.

Linzt, W., Barth, H., Becker, R., Frankus, E. & Schmidt-Böthelt, E. (1998). Pharmacokinetics of tramadol and bioavaibility of enteral tramadol formulations. 2nd communication: drops with ethanol. Arzneimittelforschung, 48(5): 436-45.

Maiante, A.A., Teixeira, F.J., Beier, S.L., Corrente J.E. & Pedroso C.E. (2009). Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. J Vet Pharmacol Ther, 32(4): 317–28.

Marcos, J.L., Galleguillos, D., Pelissier, T., et al. (2017). Role of the spinal TrkB-NMDA receptor link in the BDNF-induced long-lasting mechanical hyperalgesia in the rat: a behavioural study. Eur J Pain, 21(10): 1688–1696.

Martins, T., Kahvegian, M.A., Noel-Morgan, J., Leon-Román, M.A., Otsuki, D.A. & Fantoni, D.T. (2010). Comparison of the effects of tramadol, codein, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. Am J Vet Res, 71(9):1019–26

Mastrocinque, S. & Fantoni, D.T. (2003). A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. Vet Anaesth Analg, 30(4): 220–8.

Mathews, K. (2000). Pain assessment and general approach to management. Management of pain. J Vet Clin North Am, 30(4): 729-55

Mathews, K., Kronen, P.W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S. et al. - World Small Animal Veterinary Association (2014). Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. J Small Anim Pract, 55(6): E10-E68.

McDonald, J. (2005). Opioid receptors. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, 5(1): 22-5

McMillan, C.J., Livingston, A., Clark, C.R., Dowling, P.M. et al. (2008). Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. Can J Vet Res, 72(4): 325-31.

Merskey, H., Loeser, J.D., Dubner, R. (2005). The Paths of Pain: 1775–2005. IASP Press: 1–549.

Methadone. PubChem - Open Chemistry Data Base. Acedido a 18 dezembro 2018, disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methadone#section=Pharmacology

Mich, P. M. & Hellyer, P. W. (2009). Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. *In:* J. S., Gaynor & W. W., Muir, '*Handbook of Pain Management'* (2nd edition, pp. 78-109). Mosby: Missouri.

Mildh, L.H., Leino, K.A. & Kirvela A.O. (1999). Effects of tramadol and rneperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics. J Clin Anesth, 11 (4): 310-6.

Moberg, G.P. (1999). When does stress become distress? Lab Anim Sci, 28(4): 22–6.

Monteiro, E.R., Figueroa, C.D., Choma, J.C., Campagnol D. & Bettini, C.M. (2008). Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. Vet Anaesth Analg, 35(6): 519–527.

Monteiro, E.R., Lobo, R.B., Nunes J.S. Jr, Rangel, J.P., Bitti, F.S. (2016). Tramadol does not enhance sedation induced by acepromazine in dogs. Can J Vet Res, 80(4): 323–8.

Morton, D.B., Griffiths, P.H.M. (1985). Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. The Vet Rec, 116(16): 431-6.

Muir III, W. W., & Gaynor, J. S. (2008). Pain behaviors. *In:* J.S., Gaynor & W.W., Muir III, '*Handbook of Veterinary Pain Management'* (2nd edition, pp. 62-79). Missouri: Mosby.

Muir III, W.W. & Woolf, C.J. (2001). Mechanisms of pain and their therapeutic implications. J Am Vet Med Assoc, 219(10): 1346–56.

Muir III, W.W. (2008a). Physiology and pathophysiology of pain. *In:* J.S., Gaynor & W.W., Muir III, '*Handbook of Veterinary Pain Management'* (2nd edition, pp. 13-41). Missouri: Mosby

Muir III, W.W. (2008b). Pain and stress. *In:* J.S., Gaynor & W.W., Muir III, '*Handbook of Veterinary Pain Management'* (2nd edition, pp. 42-56). Missouri: Mosby.

Müller, B. & Wilsmann, K. (1984). Cardiac and hemodynamic effects of the centrally acting analgesics tramadol and pentazocine in anaesthetized rabbits and isolated guinea-pig atria and papillary muscles. Arzneimittelforschung, 34 (4): 430-433.

Muller, H., Stoyanov, M., Brahler, A., et al. (1982). Hemodynamic and respiratory effects of tramadol during nitrous oxide-oxygen artificial respiration and in the postoperative period. Anaesthesist, 31(11): 604-10.

Murphy, D.B., Sutton, A, Prescott, L.F., & Murphy M.B. (1997). A comparison of the effects of tramadol and morphine on gastric emptying in man. Anaesthesia; 52 (12): 1224-9

Murthy, B.V., Pandya, K.S., Booker, P.D., Murray A., et al. (2000). Pharmacokinetics of tramadol in children after iv or caudal epidural administration. Br J Anaesth, 84(3): 346-9.

Nagaoka, E., Minami, K., Shiga, Y., Uezono, Y., et al. (2002). Tramadol has no effect on cortical renal blood flow- despite increased serum catecholamine levels- in anesthetized rats: implications for analgesia in renal insufficiency. Anesth Analg, 94(3): 619-625.

Nieuwenhuijs, D., Bruce, J., Drummond, G.B. et al. (2001). Influence of oral tramadol on the dynamic ventilatory response to carbon dioxide in healthy volunteers. Br J Anaesth, 87(6): 860-5.

Osterloh, G., Friderichs E., Felgenhauer F., Günzler W.A. et al., (1978). General pharmacological studies on tramadol, a potent analgesic agent. Arzneimittelforschung, 28 (1a):135-51.

Paar, W.D., Poche, S., Gerloff, J. & Dengler H.J. (1997). Polymorphic CYP2D6 mediates O-desmethylation of the opioid analgesic tramadol. Eur J Clin Pharmacol, 53(3-4): 235-3.

Paolozzi, R.J., Cassu, R.N., Cruz, F.S. & Parrilha, L.R. (2011). Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. Ciência Rural, Santa Maria, 41(8): 1417-1423.

Papich, M.G. (2000). Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 4(30):703-728.

Pasternak, G.W. (2014). Opiate Pharmacology and Relief of Pain. J Clin Oncol, 32(16): 1655-61.

Pelligand, L. & Mora, S.S. (2016). Pain assessment methods. *In*: T. Duke-Novakowski, & C. Seymour, '*Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia'* (3rd edition, pp. 113-123). British Small Animal Veterinary Association.

Pereira, D. A. (2010). Efeitos cardiorrespiratórios e perfil analgésico da metadona, pela via intramuscular e intravenosa, em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista – Jaboticabal – 2010.

Pereira, J., Lawlor, P., Vigano, A., Dorgan, M. & Bruera, E. (2001). Equianalgesic dose ratios for opioids. A critical review and proposals for long-term dosing. J Pain Symptom Manage, 22(2): 672-87.

Perkowski, S.Z. (2012). Tramadol: what do we really know? Acedido em 10 dezembro 2018 em: https://www.acvs.org/files/proceedings/2012/data/papers/146.pdf

Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brosen, K. & Sindrup, S.H. (1996) The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. Clin Pharmacol Ther, 60(6): 636–44.

Price, J. & Nolan, A. (2007). The physiology and pathophysiology of pain. *In*: T. Duke-Novakowski, & C. Seymour, '*Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*' (2nd edition, pp. 70-88). British Small Animal Veterinary Association.

Prosser, D.P., Davis, A., Booker, P.D. & Murray, A. (1997) Caudal tramadol for postoperative analgesia in pediatric hypospadias surgery. Br J Anaesth, 79(3): 293-6.

Raffa, R.B., Friederichs, E., Reimann, W., Shank, R.P., Codd, E.E. & Vaught, J.L., (1992). Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ''atypical" opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther, 260(1): 275–85.

Raimundo, J.M., Sudo, R.T., Pontes, L.B., Antunes, F., Trachez, M.M. & Zapata-sudo, G. (2006). In vitro and in vivo vasodilator activity of racemic tramadol and its enantiomers in Wistar rats. Eur J Anaesthesiol, 530(1-2): 117-23.

Rey, R. (1993). History of Pain. Paris: Editions La Decouverte: 1–409.

Robertson, S. (2008). Managing pain in feline patients. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 38(6), 1267–90.

Robertson, S., & Taylor, P. M. (2004). Pain management in cats-past, present and future. Part 2: Treatment of pain--clinical pharmacology. J Feline Med Surg, 6(5): 321–333.

Sacerdote, P., Bianchi, M., Gaspani, L., Manfredi B. et al. (2000). The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anaesth Analg, 90(6): 1411-4

Sarrau, S., Jourdan, J., Dupuis-Soyris, F. & Verwaede, P. (2007). Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feedind behavior in bitches undergoing masctectomy. J Small Anim Pract, 48(12): 670-6.

Schug, S.A. (2007). The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain. Therapeutics and Clinical Risk Management, 3(5): 717–723.

Scott, L.J. & Perry, M.P. (2000). Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs 60(1): 139–76.

Sevcik, J., Nieber, K., Driessen, B. & Illes, P. (1993). Effects of the central analgesic tramadol and its main metabolite, O-desmethyltramadol, on rat locus coeruleus neurones. Br J Pharmacol, 110(1): 169–76.

Shaffran, N. (2008). Pain management: the veterinary technician's perspective. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 38(6): 1415–28.

Shen, Y., Xu, L., Liu, M., Lei, Y., et al. (2016). The effects of an intraperitoneal single low dose of ketamine in attenuating the postoperative skin/muscle incision and retraction-induced pain related to the inhibition of N-methyl-D-aspartate receptors in the spinal cord. Neurosci Lett, 616: 211–217.

Siddik-Sayyid, S., Aouad-Maroun, M., Sleiman, D. & Baraka A. (1999). Epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section. Canadian Journal of Anaesthesia, 46(8): 731-5.

Sunder, R.A., Toshniwal, G. & Dureja, G.P. (2008). Ketamine as an adjuvant in sympathetic blocks for management of central sensitization following peripheral nerve injury. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj, 3(22): 1749–7221.

Tarkkila, P., Tuominen, N. & Lindgren, L. (1998). Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. Eur J Anaesthesiol, Cambridge,15: 64-68.

Teixeira, R.C., Monteiro, E.R., Campagnol, D., Coelho, K. & Monteiro, B.S. (2013) 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. Vet Anaesth Analg, 40(6): 641–9.

Tsai, Y.C. & Won, S.J. (2001). Effects of tramadol on T lymphocyte proliferation and natural killer cell activity in rats with sciatic constriction injury. Pain; 92 (1-2): 63-9

Ugwu N., Eze, C.A. & Udegbunam R. (2017). Assessment of the analgesic potency of constant rate infusion of tramadol hydrochloride and as an adjunct to ketoprofen in laparotomized bitches. Sokoto Journal of Veterinary Sciences, 15: 80-87.

Valle, M., Garrido, M.J., Pavón, J.M., Calvo, R. & Trocóniz, I.F. (2000) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-desmethyltramadol and ())-O-desmethyltramadol, in rats. J Pharmacol Exp Ther, 293(2): 646–53.

Vedpathak, H. S, Tank, P.H., Karle, A. S., Mahida, H.K. et al. (2009). Pain Management in veterinary patients. Veterinary World, 2(9): 360-3.

Vettorato, E., Zonca, A., Isola, M., Villa R., et al. (2010). Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. Vet J, 183(3):310-15.

Vickers, M. D., O'Flaherty, D., Szekely, S. M., Read, M., & Yoshizumi, J. (1992). Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. Anaesthesia, 47(4): 291–296.

Viñuela-Fernández, I., Jones, E., Welsh, E.M., Fleetwood-Walker, S.M. (2007). Pain mechanisms and their implication for management of pain in farm and companion animals. Vet J, 174(2): 227-39.

Wang, F., Shen, X., Xu S. & Liu Y. (2009) Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: A double-blind, randomized, controlled trial. Pharmacol Rep; 61(6): 1198–205.

White, K. L. (2014). Recognition and assessment of acute pain in the dog. *In:* C.M., Egger, L. Love & T. Doherty, '*Pain Management in Veterinary Practice'* (pp. 199-207).

Williams, H. J. (1997). Tramadol hydrochloride: something new in oral analgesic therapy. Curr Ther Res, 58(4): 215–26.

Xiao, Y., Smith, R. D., Caruso, F. S. & Kellar, K. J. (2001). Blockade of rat α3β4 nicotinic receptor function by methadone, its metabolites, and structural analogs. J Pharmacol Exp Ther, 299(1): 366-7

Anexos

Anexo 1 – Escala de dor utilizada no estudo

1.1 Escala de dor adaptada da Universidade de Melbourne

Escala de dor aguda - CÃO

Data e hora:

Parâmetros fisiológicos	Fisiológicamente Normal		0	0	0	0	0
	Pupilas Dilatadas		2	2	2	2	2
	Frequência respiratória	20 a 49% acima do valor pré-operatório.	1	1	1	1	1
		50 a 99% acima do valor pré-operatório.	2	2	2	2	2
		>100% acima do valor pré-operatório.	3	3	3	3	3
	Frequência cardíaca	20 a 49% acima do valor pré-operatório.	1	1	1	1	1
		50 a 99% acima do valor pré-operatório.	2	2	2	2	2
		>100% acima do valor pré-operatório.	3	3	3	3	3
	Temperatura rectal superior a 39,5ºC		1	1	1	1	1
	Salivação		2	2	2	2	2
Resp. à palpação	Sem alterações comparada com a pré-operatória		0	0	0	0	0
	Defesa/Reacção* aquando a palpação		2	2	2	2	2
	Defesa/Reacção* antes da palpação		3	3	3	3	3
Actividade	Em repouso: Está a dormir		0	0	0	0	0
	Em repouso: Semiconsciente		0	0	0	0	0
	Em repouso: Alerta		1	1	1	1	1
	Come		0	0	0	0	0
	Deprimido (Inquieto, impaciente)		2	2	2	2	2
	Rolling		3	3	3	3	3
Estado mental	Submessivo		0	0	0	0	0
	Amigável		1	1	1	1	1
	Desconfiado		2	2	2	2	2
	Agressivo		3	3	3	3	3
Postura	Defende e protege a área afectada (inclui a posição fetal)		2	2	2	2	2
	Decubito lateral		0	0	0	0	0
	Decúbito esternal		1	1	1	1	1
	Sentado ou em estação, cabeça levantada		1	1	1	1	1
	Em estação, cabeça pendente		2	2	2	2	2
	Em movimento		1	1	1	1	1
	Postura anormal (ex. posição de reza ou cifose)		2	2	2	2	2
Vocalização	Não vocaliza		0	0	0	0	0
	Vocalização quando manipulado		2	2	2	2	2
	Vocalização intermitente		2	2	2	2	2
	Vocalização constante		3	3	3	3	3
		Total:					

*Inclui virar a cabeça para o lado da zona afectada: morder, lamber ou arranhar a ferida; tentar morder o avaliador; músculos tensos e posição protectora.

** Não inclui o ladrar de alerta