

**EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIO, ANALGÉSICO, SEDATIVO E  
NEUROENDÓCRINO DE DIFERENTES DOSES DE TRAMADOL EM CÃES**

**RODRIGO JESUS PAOLOZZI**

**EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIO, ANALGÉSICO, SEDATIVO E  
NEUROENDÓCRINO DE DIFERENTES DOSES DE TRAMADOL EM CÃES**

**RODRIGO JESUS PAOLOZZI**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal

Área de Concentração: Fisiopatologia Animal  
Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Renata Navarro Cassu

363.089 796 Paolozzi, Rodrigo Jesus.  
P212e Efeito cardiorrespiratório, analgésico, sedativo  
e neuroendócrino de diferentes doses de  
tramadol em cães / Rodrigo Jesus Paolozzi –  
Presidente Prudente, 2009.  
63 f.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) –  
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE:  
Presidente Prudente – SP, 2009.

Bibliografia

1. Cirurgia veterinária – Castração. 2.  
Anestesia animal -- Tramadol. 3. Analgesia --  
Cadelas. 4. Ovariosalpingohisterectomia. I.  
Título.

**RODRIGO JESUS PAOLOZZI**

**EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIO, ANALGÉSICO, SEDATIVO E  
NEUROENDÓCRINO DE DIFERENTES DOSES DE TRAMADOL EM CÃES**

Dissertação apresentada a Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos obtenção do título de Mestre em Ciência Animal

Presidente Prudente, 31 de Agosto de 2009

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Renata Navarro Cassu  
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE  
Presidente Prudente - SP

---

Prof. Dr. André Leguthe Rosa  
Universidade Metodista de São Paulo  
São Paulo - SP

---

Profa. Dra. Silvia M. C. Franco Andrade  
Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE  
Presidente Prudente - SP

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente gostaria de agradecer a “DEUS” por me dar forças, sem ele nada somos;

Gostaria de agradecer a minha esposa Patrícia pela força e incentivo durante todo o curso, minha filha Mariana que nas horas mais difíceis sempre me deu um sorriso, e este fazia eu superar todas as dificuldades;

Agradecer meus pais, minha sózinha e minha irmã pelo apoio e incentivo durante toda minha vida profissional, amo vocês;

Meu sogro, Sr Campos e minha sogra Dna Rosa, meus 2º pais, sempre me apoiando e me dando uma palavra de conforto e carinho;

Aos meus professores da UNOESTE no qual eu tenho um grande carinho, Profa. Sílvia, Profa. Rosa, Prof. Vamilton, Profa. Cecília, mais que professores, amigos;

Em especial a minha orientadora, sempre com muita paciência, muita dedicação, me ajudou e muito na elaboração desse trabalho;

Ao Centro Universitário de Maringá, CESUMAR, que me apoiou durante esses anos;

Ao Prof. Guilherme da UNESP, de Araçatuba, por sua dedicação e colaboração nesse trabalho;

A todos os amigos que juntos batalharam e apoiaram para realização deste, Fernando, Alessandra e minhas alunas Letícia e Mariana, muito obrigado.

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a minha esposa Patrícia, que nunca mediu esforços para me alegrar nas horas tristes, me insentivar nas horas difíceis, te amo demais, obrigado;*

*A minha filhinha Mariana, que chegou ao mundo em plena realização desse projeto, o maior presente que DEUS poderia me dar, faço isso tudo por você meu amor, obrigado;*

*Ao meu amigo e companheiro de trabalho Fernando peça fundamental na realização desse projeto;*

*Aos meus pais, sogro e sogra, muito obrigado.*

"É melhor tentar e falhar,  
que preocupar-se e ver a vida passar;  
é melhor tentar, ainda que em vão,  
que sentar-se fazendo nada até o final.  
Eu prefiro na chuva caminhar,  
que em dias tristes em casa me esconder.  
Prefiro ser feliz, embora louco,  
que em conformidade viver ..."  
Martin Luther King

## RESUMO

### **Efeitos cardiorrespiratório, analgésico, sedativo e neuroendócrino de diferentes doses de tramadol em cães**

Esse estudo duplo cego comparou os efeitos cardiorrespiratório, analgésico, sedativo e neuroendócrino de diferentes doses de tramadol administrado via intravenosa (iv) em cadelas, submetidas a ovariossalpingohisterectomia (OSH). Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de 8 animais cada, sendo tratados com tramadol nas doses de  $1\text{mg kg}^{-1}$  (GT1),  $2\text{mg kg}^{-1}$  (GT2) e  $4\text{mg kg}^{-1}$  (GT4). Na medicação pré-anestésica foi administrada acepromazina ( $0,05\text{mg kg}^{-1}$  iv), a indução anestésica foi realizada com propofol ( $4\text{mg kg}^{-1}$  iv), com posterior manutenção em anestesia geral inalatória, com isoflurano. O tramadol foi administrado 5 minutos após a estabilização da anestesia geral inalatória em todos os grupos. Foram mensurados: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória ( $f$ ), temperatura retal (T), pressão arterial sistólica (PAS), grau de analgesia, grau de sedação, concentração sérica de cortisol e efeitos adversos. Com relação ao escore de dor, não houve diferença entre grupos, com exceção da 3ª h pós-cirúrgica em que o GT4 apresentou escores inferiores em relação aos demais grupos. Na avaliação cardiorrespiratória mínimas alterações foram observadas, sem diferença entre os grupos. O cortisol não variou entre os grupos, porém foi observado aumento no período trans-operatório e às 3h após término da cirurgia. O grau de sedação não variou entre os grupos, com escores mais baixos até a 3ª h de avaliação pós-cirúrgica. Vômito foi observado em 50% dos animais do GT4. Conclui-se que as doses de tramadol empregadas nesse estudo induziram efeito analgésico adequado, com discreto efeito sedativo e mínimas alterações cardiorrespiratórias em cadelas submetidas à OSH.

Palavras-Chave: Cadelas; Opióide; Ovariossalpingohisterectomia



## ABSTRACT

### **Cardiorespiratory, analgesic, sedative and neuroendocrine effects in different doses of tramadol in dogs**

This double-blind study compared the cardiorespiratory, analgesic, sedative and neuroendocrine effects of different doses of tramadol administered intravenously (iv) in bitches, submitted to ovariohysterectomy. The animals were randomly assigned to three groups of 08 animals each, and treated with doses of tramadol in  $1\text{mg kg}^{-1}$  (GT1),  $2\text{mg kg}^{-1}$  (GT2) and  $4\text{mg kg}^{-1}$  (GT4). The pre-anesthetic medication administered was acepromazine ( $0.05\text{ mg kg}^{-1}$  iv), the anesthetic induction was performed with propofol ( $4\text{mg kg}^{-1}$  iv), and subsequent maintenance with general inhalatory anesthesia with isoflurane. The tramadol was administered 5 minutes after general inalatory anesthesia in all groups. Heart rate, respiratory rate, rectal temperature, systolic blood pressure, degree of analgesia and sedation, serum cortisol concentration and adverse effects were measured. In relation to analgesia degee there was not difference between the groups, excepted in the 3<sup>rd</sup> h after surgery, when GT4 group had lower pain scores than other groups. In the cardiorespiratory, mild alterations were observed, without difference between the groups. Sedation degree was not different between the groups, with lower scores until the 3<sup>rd</sup> h after to the end of surgery. The serum cortisol did not differ between the groups, although an increase was observed in the trans-operative period until the 3<sup>rd</sup> h after to the end of surgery. Vomit was observed in 50% of the dogs. It was concluded that the different doses of tramadol promoted satisfactory analgesia, with mild sedative and cardiorespiratory effects in bitches submitted to ovariohysterectomy.

Keywords: Bitches; Opiod; Ovariohysterectomy

## Lista de Tabelas

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tabela 1. | Critérios utilizados para grau de analgesia.....   | 45 |
| Tabela 2. | Critérios utilizados para grau de sedação.....   | 45 |
| Tabela 3. | Valores médios e desvio padrão dos parâmetros cardiovascular e respiratório de cadelas tratadas por via intravenosa com tramadol nas doses de 1 mg kg <sup>-1</sup> (GT1, n=8), 2mg kg <sup>-1</sup> (GT2, n=8) e 4 mg kg <sup>-1</sup> (GT4, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia..... | 46 |
| Tabela 4. | Valores médios e desvio padrão das variáveis hemogasométricas de cadelas tratadas por via intravenosa com tramadol nas doses de 1 mg kg <sup>-1</sup> (GT1, n=8), 2mg kg <sup>-1</sup> (GT2, n=8) e 4 mg kg <sup>-1</sup> (GT4, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.....               | 46 |
| Tabela 5. | Valores médios e desvio padrão dos escores de dor de cadelas tratadas por via intravenosa com tramadol nas doses de 1 mg kg <sup>-1</sup> (GT1, n=8), 2mg kg <sup>-1</sup> (GT2, n=8) e 4 mg kg <sup>-1</sup> (GT4, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.....                           | 47 |
| Tabela 6. | Valores médios e desvio padrão do cortisol sérico de cadelas tratadas por via intravenosa com tramadol nas doses de 1 mg kg <sup>-1</sup> (GT1, n=8), 2mg kg <sup>-1</sup> (GT2, n=8) e 4 mg kg <sup>-1</sup> (GT4, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.....                           | 48 |

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO .....  | 11 |
| 2 OBJETIVOS .....   | 13 |
| 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....   | 14 |
| 3.1 Opióides .....  | 14 |
| 3.2 Tramadol .....  | 16 |
| 3.2.1 Perfil farmacocinético e farmacodinâmico .....  | 16 |
| 3.2.2 Efeitos analgésicos .....   | 18 |
| 3.2.3 Efeitos cardiorrespiratórios .....  | 19 |
| 3.2.4 Efeitos do tramadol no sistema renal .....  | 20 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | 21 |
| 4 ARTIGO CIENTÍFICO: EFEITOS CARDIORRESPIRATÓRIO,<br>ANALGÉSICO, SEDATIVO E NEUROENDÓCRINO DE DIFERENTES<br>DOSES DE TRAMADOL EM CÃES ..... | 27 |

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, maior interesse tem sido conferido ao tratamento da dor, tanto na medicina humana, como na veterinária. Em busca de terapias que possam conferir maior conforto aos pacientes, muitos estudos têm sido desenvolvidos visando tanto maiores esclarecimentos no que tange aos mecanismos nociceptivos, bem como às terapias antálgicas (BUBACK, et al., 1996; ROBERTSON et al., 2003; ROBERTSON et al., 2005). O tratamento da dor não é apenas o alívio de um sintoma desagradável, mas é também uma questão ética, que implica no respeito com o paciente, favorecendo uma relação de confiança e de profissionalismo.

Nesse contexto, apesar de muitos médicos veterinários ainda negligenciarem a terapia analgésica, houve um crescimento expressivo nos últimos anos no desenvolvimento de fármacos capazes de aliviarem a dor, tanto para uso humano, como também para uso veterinário, sobretudo para pequenos animais, de modo a facilitar o emprego desses analgésicos em cães e gatos (PIBAROT et al., 1997; GASSEL et al., 2005; LEIBETSEDER et al., 2006).

A negligência do tratamento da dor está vinculada, sobretudo, à falta de esclarecimento por parte dos profissionais com relação aos efeitos benéficos dos analgésicos, bem como pela incapacidade no reconhecimento da dor de seus pacientes. Ademais, o receio frente aos possíveis efeitos colaterais dos analgésicos também é um fator que pode desfavorecer o uso de alguns medicamentos, como no caso dos antiinflamatórios não esteroidais (AINES), pelo risco de distúrbios gastrointestinais e renais (BASSO, 2008; CUNHA et al., 2008), e no caso dos opióides pela possibilidade de depressão respiratória, reações anafiláticas, vômitos, retenção urinária e excitação (COUSINS; MATHER, 1984). Dessa forma, é extremamente valioso, o desenvolvimento de estudos científicos que possam aproximar os clínicos veterinários das terapias antálgicas, de modo a esclarecer os efeitos satisfatórios do tratamento da dor, bem como elucidar a segurança desses medicamentos, desde que utilizados em doses e períodos adequados.

Dentre os fármacos mais empregados para o tratamento da dor em pequenos animais, estão os AINES, os opióides (ROBERTSON et al., 2003;

MASTROCINQUE; FANTONI, 2003), os anestésicos locais (PASCOE; DYSON, 1993; HENDRIX et al., 1996), os agonistas alfa<sub>2</sub> adrenoceptores (KO et al., 2000; BRONDANI et al., 2004) e os antagonistas dos receptores NMDA (SARRAU et al., 2007).

Muitos estudos têm demonstrado resultados satisfatórios com o uso de opióides no período perioperatório, para o alívio da dor pós-cirúrgica em cães e gatos, podendo-se destacar o uso de morfina (HENDRIX et al., 1996; DZIKITI et al., 2006), metadona (LEIBETSEDER et al., 2006), meperidina (SLINGSBY et al., 1998) e tramadol (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; BRONDANI et al., 2009).

O tramadol é um opióide atípico, cujos efeitos analgésicos têm sido extensamente relatados no homem (BARAKA et al., 1993; DELILKAN; VIJAYAN, 1993; OZCENGIZ et al., 2001; ARIBOGAN et al., 2003), porém ainda existe carência de estudos na medicina veterinária. No entanto, esse opióide é licenciado em vários países para uso em animais, inclusive no Brasil, o que tem favorecido o emprego freqüente desse fármaco, sobretudo para a terapia antálgica de cães e gatos.

Estudo realizado em cães demonstrou resultados analgésicos semelhantes, com mínimos efeitos depressores cardiorrespiratórios com a administração preemptiva intravenosa de 2mg kg<sup>-1</sup> de tramadol comparativamente ao uso de 0,2mg kg<sup>-1</sup> de morfina para o tratamento da dor aguda pós-cirúrgica (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003). Resultados divergentes foram relatados em estudos realizados em cães, nos quais a administração intravenosa de 3mg kg<sup>-1</sup> de tramadol gerou efeitos antinociceptivos inferiores em relação a 0,1mg kg<sup>-1</sup> e 0,5mg kg<sup>-1</sup> de morfina (KONGARA et al., 2009<sup>a</sup>; KONGARA et al., 2009<sup>b</sup>). Por outro lado, o aumento da dose de tramadol (5mg kg<sup>-1</sup>) provocou efeitos indesejáveis como redução na contratilidade cardíaca, indicando efeito depressor desse fármaco, sobre o miocárdio quando empregado nessa dose (NISHIOKA, 1979).

Dessa forma, ainda existem controvérsias em relação à dose ideal do tramadol para uso em cães. Portanto, este estudo justifica-se pelo interesse de investigar o uso de diferentes doses desse fármaco para o tratamento da dor aguda pós-cirúrgica, visando à busca da dose ideal, que possibilite o melhor resultado analgésico com mínimos efeitos adversos, favorecendo o uso desse analgésico de forma segura e eficiente para cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia.

## **2 OBJETIVO**

O objetivo do presente estudo foi comparar os efeitos cardiorrespiratório, analgésico, sedativo e neuroendócrino da administração intravenosa de diferentes doses de tramadol em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia (OSH).

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Opióides

Os opióides são considerados os fármacos mais eficientes para o tratamento da dor aguda no homem (LAI, 1996) e nos animais, sobretudo em cães (PIBAROT, 1997) e gatos (LASCELLES; WATERMAN, 1997).

A nomenclatura dos derivados do ópio tem sido alterada no decorrer dos anos. Já tiveram diversas denominações como narcóticos, hipnoanalgésicos e narcoanalgésicos, termos considerados impróprios por incluírem outras substâncias que provocam sono. Também já foram denominados opiáceos, de início uma designação genérica e que depois ficou restrita aos derivados naturais do ópio (LASCELLES, 1999).

O termo opióide foi proposto para designar os fármacos com ação semelhante à morfina, porém com estrutura química diferente, contudo, com o passar do tempo esse conceito se desenvolveu e passou a incluir todas as substâncias naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opióides, quer como agonista quer como antagonista (DUARTE, 2005).

Opióide é o termo genérico empregado como definição para toda substância, natural ou sintética, cuja ação analgésica se dá através da interação com os receptores opióides delta,  $\mu$  ou kappa, atualmente denominados como OP1, OP2 e OP3, respectivamente (GIUBLIN; LAAT, 2005). A interação dos opióides com seus respectivos receptores incrementa o efeito fisiológico dos peptídeos opióides endógenos, como a endorfina, dinorfina e encefalina, substâncias analgésicas secretadas pela hipófise, e possuem estrutura semelhante à morfina. Paralelamente, esses analgésicos desencadeiam a ativação das vias inibitórias noradrenérgicas e serotoninérgicas (BASSANEZI; OLIVEIRA FILHO, 2006).

Os opióides são classificados como agonistas, agonistas parciais, agonistas/antagonistas ou antagonistas em função da interação que exercem com seus receptores. Dessa forma, os fármacos agonistas apresentam alta afinidade e atividade intrínseca pelos receptores  $\mu$ , incluindo nesse grupo a morfina,

meperidina, metadona, fentanil, sufentanil, alfentanil e o remifentanil. Os agonistas parciais, são fármacos apenas parcialmente efetivos como agonistas, como é o caso da buprenorfina. Os agonistas/antagonistas agem como agonistas em determinados receptores e como antagonistas em outros, como, por exemplo, o butorfanol. Os antagonistas podem reverter o efeito dos agonistas  $\mu$  e kappa, em função da alta afinidade e baixa atividade intrínseca que apresentam por esses receptores (KUKANICK; PAPICH, 2004).

As três classes de receptores opióides determinam efeito analgésico. No entanto, de forma geral, os agonistas  $\mu$  produzem analgesia mais pronunciada, sendo recomendados para o tratamento da dor moderada a grave. Esses opióides apresentam efeito dose-dependente, sendo possível atenuar vários tipos de dor, em função do incremento do efeito analgésico determinado pelo aumento da dose. Já os agonistas/antagonistas são fármacos recomendados para o tratamento da dor discreta a moderada, sobretudo em função do “efeito teto”, determinado por esses fármacos, de modo que o aumento da dose não implica em melhores resultados analgésicos (LEE, 1993).

Paralelamente, esses analgésicos são rotineiramente utilizados na prática anestésica com a finalidade de reduzir a dose dos agentes anestésicos intravenosos e inalatórios, além de proporcionarem analgesia intra e pós-operatória. A administração de opióides, nos períodos pré e trans-operatório, possibilita a redução da concentração alveolar mínima (CAM) dos agentes anestésicos inalatórios que produzem depressão progressiva do sistema nervoso central e induzem depressão dose-dependente do sistema cardiovascular e respiratório (SEGURA et al., 1998).

Associados aos efeitos analgésicos encontram-se os efeitos adversos devido às propriedades não analgésicas dos receptores opióides, sendo estas particulares a cada um dos receptores. Todos os efeitos dos opióides, inclusive os adversos, são conseqüentes a complexas interações entre esses fármacos e receptores específicos identificados ao longo do sistema ascendente de transmissão da dor e do sistema descendente inibitório (DUARTE, 2005). O receptor  $\mu$ , além da analgesia (cérebro e medula espinhal), desencadeia ações como euforia, sedação, depressão respiratória, diminuição da motilidade gastrointestinal e miose. O receptor kappa, além da analgesia (medula espinhal), age também causando disforia e o



receptor delta, além da analgesia (medula espinhal), causa diminuição da motilidade gastrointestinal (GIUBLIN; LAAT, 2005)

## **3.2 Tramadol**

### **3.2.1 Perfil farmacocinético e farmacodinâmico**

O tramadol (4, fenilpiperidina) é um analgésico opióide de ação central, análogo à codeína, cujos efeitos resultam da complexa interação entre os sistemas opióide, noradrenérgico e serotoninérgico (BASSANEZI, 2006).

A composição desse analgésico é feita de uma mistura racêmica de 2 estéreos-isômeros. O isômero (+) possui afinidade moderada pelo receptor opióide  $\mu$ , sendo essa mais elevada do que a apresentada pelo isômero (-). Ademais, o isômero (+) promove a liberação da serotonina e inibe a recaptação da mesma, enquanto o isômero (-) inibe a recaptação da noradrenalina e aumenta a atividade da via descendente inibitória da medula espinhal (MURTHY et al., 2000).

Algumas diferenças são descritas em relação ao perfil farmacocinético e farmacodinâmico do tramadol no homem, quando comparado ao cão (LEE, 1993, RIGUEIRA, 2008).

A biotransformação hepática do tramadol resulta em vários metabólitos, porém, apenas um deles, O-desmetil tramadol (M1) (LINTZ et al., 1981), apresenta propriedades ativas. Esse metabólito tem 2 a 4 vezes a potência analgésica do composto padrão, além de afinidade de 4 a 200 vezes maior para o receptor  $\mu$  (HENNIES et al., 1988; LAI et al., 1996). No homem, o metabolismo hepático do tramadol é realizado pela enzima CYP2D6 do citocromo P450 (LINTZ et al., 1981), enquanto no cão, a enzima responsável pela biotransformação do tramadol não é conhecida. Muitos cães ainda precisam ser avaliados para que se possa estabelecer a real atividade do metabólito M1 na espécie canina (KUKANICK; PAPICH, 2004).

Após administração oral de 100mg de tramadol, no homem, foi observada meia vida de eliminação de 5,5h, volume de distribuição de 2,7l/kg e

biodisponibilidade de 68% (SCOTT; PERRY, 2000). Resultados semelhantes foram identificados em cães, seguindo-se a administração oral de 100mg de tramadol (dose por animal:  $11,2 \pm 2$  mg/kg), cujo volume de distribuição foi de 3l/kg e biodisponibilidade de 65%, porém a meia vida de eliminação foi bem inferior à descrita no homem, sendo de 1,7h após administração oral (KUKANICK; PAPICK, 2004). Paralelamente, a meia vida de eliminação do metabólito M1 foi de 6,7h no homem (SCOTT; PERRY, 2000), enquanto no cão foi de 2,18h. Ademais, deve-se ressaltar que a meia vida de eliminação do M1 foi ainda mais rápida, seguindo-se a administração intravenosa (4,4 mg/kg) em cães, sendo de 0,94h (KUKANICK; PAPICK, 2004). Essa rápida eliminação do tramadol, bem como do metabólito M1 em cães foi confirmada por Chantal et al. (2008), após a administração intravenosa de 1, 2 e 4mg/kg de tramadol em cães. Esses dados sugerem que administração mais freqüente desse opióide deve ser empregada em cães, em relação à empregada no homem, para que concentrações terapêuticas adequadas sejam mantidas (KUKANICK; PAPICK, 2004; CHANTAL et al., 2008) .

A concentração plasmática mínima efetiva para a obtenção de efeito analgésico satisfatório para o alívio da dor pós-cirúrgica no homem é de 298-590ng/ml de tramadol e 39,6-84ng/ml de M1. Todavia, seguindo-se a administração oral de  $11,2 \pm 2$ mg/kg em cães, foram detectadas concentração plasmática de tramadol, bem como do metabólito M1, superiores às relatadas na espécie humana, para obtenção de efeito analgésico satisfatório (KUKANICK; PAPICK, 2004). Resultados divergentes foram relatados por (CHANTAL et al., 2008; VETTORATO et al., 2009). Baixas concentrações de M1 foram detectadas em cães após tratamento com diferentes doses de tramadol, sugerindo que esse opióide possa exercer efeito analgésico insatisfatório para a espécie em canina, uma vez que esse metabólito apresenta um importante potencial analgésico (CHANTAL et al., 2008).

Tanto, o tramadol como os seus metabólitos são excretados primariamente pela via renal (90%) e o remanescente pelas fezes (10%). Aproximadamente, 10 a 30% do composto padrão são excretados íntegros pela urina (LEE et al., 1993).

### 3.2.2 Efeitos analgésicos

Apesar da seletividade pelo receptor  $\mu$ , o tramadol também atua fracamente, nos receptores kappa ( $\kappa$ ) e delta ( $\delta$ ). A afinidade do tramadol para o receptor  $\mu$  é, aproximadamente, 6000 vezes inferior à da morfina e 10 vezes inferior à da codeína (BAMIGBADE; LANGFORD, 1998).

Além da ativação dos receptores opióides, a analgesia determinada pelo tramadol é proveniente da ativação da via monoaminérgica, resultante dos efeitos antinociceptivos conferidos pela serotonina e norepinefrina. Esses neurotransmissores, liberados pelos terminais descendentes no corno dorsal da medula espinhal, inibem diretamente as células do trato espinotalâmico, além de ativarem os interneurônios encefalinérgicos, que exercem efeitos inibitórios pré e ou pós-sinápticos sobre as fibras aferentes da dor. Os mecanismos não opióides deste fármaco potencializam o efeito analgésico, sem acarretar em depressão respiratória e cardíaca (VICKERS et al., 1992; BARAKA et al., 1993).

Por ser um analgésico que possui mais de um mecanismo de ação para promover analgesia não tem seus efeitos totalmente revertidos por antagonistas opióides, sendo observada reversão de aproximadamente 30% dos efeitos (BASSANEZI; OLIVEIRA FILHO, 2006).

Muitos estudos têm sido desenvolvidos no homem, relatando efeitos analgésicos satisfatórios para o alívio da dor aguda com o uso de tramadol (LAURETTI et al. , 1997; PROSSER et al., 1997; PORTENORY; LESAGE,1999, PIERI et al., 2002).

Em cadelas, submetidas a ovariosalpingohisterectomia, o uso do tramadol (2mg/kg), comparativamente, ao uso da morfina (0,2 mg/kg), administrados pela via intravenosa, revelou analgesia satisfatória, nos períodos trans e pós-operatórios, em ambos os tratamentos (MASTROCINQUE; FANTONI, 2001). Em estudo semelhante, Kongara et al (2009) relataram efeitos analgésicos pós-operatórios comparáveis aos da morfina com uso preemptivo do tramadol em cadelas submetidas a OSH.

### 3.2.3 Efeitos cardiorrespiratórios

O tramadol produz mínimos efeitos depressores sobre o sistema cardiorrespiratório tanto no homem (BARAKA et al., 1993; DELILKAN; VIJAYAN, 1993; OZCENGIZ et al., 2001), como em cães (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; VETTORATO et al. 2009; MONTEIRO et al., 2009).

Duthie (1998) relatou que pacientes respirando espontaneamente submetidos à anestesia com halotano apresentaram redução transitória na frequência respiratória sem alteração na concentração final espirada de CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) com o uso de 0,5 e 2mg/kg de tramadol intravenoso, porém depressão respiratória ocorreu com o uso de dose equipotente de morfina, corroborando resultados prévios relatados no homem (JAMISON, 1996; SPILLER et al., 1997). O uso de dose mais elevada (4mg/kg) pode favorecer a depressão respiratória, cuja reversão pode ser feita com naloxona (TEPPEMA et al., 2003).

Paralelamente, em cães o emprego de 2mg/kg de tramadol não implica em depressão respiratória (MASTROCINQUE; FANTONI, 2000).

Em relação ao sistema cardiovascular, estudos desenvolvidos no homem têm confirmado a segurança desse fármaco (BARAKA et al., 1993; DELILKAN; VIJAYAN, 1993; OZCENGIZ et al., 2001). A dose de 0,6 mg/kg de tramadol intravenoso não alterou a pressão arterial sistólica, bem como a frequência cardíaca em pacientes respirando espontaneamente (SELLIN et al., 2000).

Em cães a administração do tramadol na dose de 5 mg/kg pela via intravenosa, promoveu redução na contratilidade cardíaca, indicando leve efeito depressor desse fármaco, sobre o miocárdio, na dose e via utilizadas nesse estudo (NISHIOKA, 1979).

Em cães, foi demonstrada estabilidade cardiovascular com o uso do tramadol nas doses de 1 e 2mg/kg (GUEDES et al. 2002; MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; VETTORATO et al., 2009).

### 3.2.4 Efeitos no sistema renal

Em cães anestesiados, foi demonstrado que o tramadol não alterou a perfusão renal durante 24 horas após o término da anestesia (KONGARA et al., 2009a).

Devido ao mecanismo de ação de inibição da recaptação de noradrenalina, o tramadol poderia favorecer a hipoperfusão renal, mas Nagaoka et al. (2002) relatam que em ratos saudáveis, a administração de tramadol na dose de 2mg/kg aumentou consideravelmente a concentração de noradrenalina em torno de 176%, desencadeando alterações como aumento da pressão arterial, redução na frequência cardíaca, mas nenhuma alteração sobre o fluxo sanguíneo renal, no qual os mesmos efeitos foram vistos com a administração de tramadol em ratos com insuficiência renal, sugerindo que o tramadol possa ser uma boa alternativa no pós-operatório por proporcionar a manutenção do fluxo sanguíneo próximo aos valores basais (KONGARA, 2009b).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARIBOGAN, A. et al. Patient-controlled epidural analgesia after major urologic surgeries. A comparison of tramadol with or without bupivacaine. **Urol Int.**, v. 71, p. 168-75, 2003.
- BAMIGBADE, T. A.; LANGFORD, R. M. Tramadol hydrochloride: an overview of current use. **Hosp Med.**, v. 59, p. 373-76, 1998.
- BARAKA, A. et al. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. **Can J Anaesth.**, v. 40, p. 308-13, 1993.
- BASSO, C. P. Analgesia transoperatória em cães e gatos. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 77, p. 62-68, 2008.
- BASSANEZI, B. S. B; OLIVERIA FILHO, A. G. Analgesia Pós-operatória. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 116-122, março/abril 2006.
- BUBACK, J. L. et al. Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. **Vet. Surg.**, v. 25, n. 5, p. 380-5, 1996.
- CHANTAL, J. M. et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **Can. J. Vet. Res.**, v. 72, p. 325-31, 2008.
- COUSINS, M. J.; MATHER, L. Intrathecal and epidural administration of opioids. **Anesthesiology**, v. 61, p. 276-310, 1984.
- CUNHA, G. R. S. A.; ALVES, R. O.; TORRES, A. C. B. Manejo da dor em felinos: revisão de literatura. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 78, p. 62-68, 2008.
- DELILKAN, A. E.; VIJAYAN, R. Epidural tramadol for postoperative pain relief. **Anaesthesia**, v. 48, p. 328-31, 1993.

DUARTE, D. F. Uma Breve História do Ópio e dos Opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Florianópolis, v. 55, n. 1, p. 135-146, jan./fev. 2005.

DUTHIE, D. J. R. Remifentanil and Tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, Leicester, v. 81, p. 51-57, 1998.

DZIKITI, T. B. et al. Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **J. S. Afr. Vet. Assoc.**, v. 77, n. 3, p. 120-126, Sep. 2006.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Analgesia preemptiva: mito ou fato. **Clínica Veterinária**, ano, 9, n. 49, p. 24-32, 2004.

GASSEL, A. D. et al. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 227, p. 1937-1944, 2005.

GIUBLIN, M. L.; LAAT, L. Analgésicos opióides. **Dor é coisa séria**. v. 1, n. 3, maio 2005.

GUEDES, A. G. P. et al. Tramadol via epidural em cães submetidos à substituição do ligamento cruzado caudal. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 2, p. 345-346, 2002.

HENDRIX, P. K. et al. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 209, p. 598-607, 1996.

HENNIES, H. H. et al. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. **Arzn**, v. 38, p. 877-80, 1988.

JAMISON, R. N. Comprehensive pretreatment and outcome assessment for chronic opioid therapy in nonmalignant pain. **J. Pain Symptom Manage**, v. 11, p. 231-241, april 1996.

KO, J. C. et al. Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 217, p. 509-514, 2000.

KONGARA, K.; CHAMBERS, J. P.; JOHNSON, C. B. Electroencephalographic responses of tramadol, parecoxib and morphine to acute noxious electrical stimulation in anaesthetised dogs. **Res. Vet. Sci.**, Jun. 11. 2009.

KONGARA, K. et al. Glomerular filtration rate tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, New Zeland, v. 36, p. 86-94, 2009.

KUKANICK, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of tramadol and metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **J. Vet. Pharm. Ther.**, v. 27, p. 239-46, 2004.

LAI, J. et al. Tramadol, MI metabolite and anantiomer affinities for cloned human opioid receptors expressed in transfected HN9.10 neuroblastoma cells. **Euro J. Pharm.**, v. 316, p. 369-72, 1996.

LAURETTI, G. R.; MATTOS, A. L.; LIMA, I. Tramadol and beta-cyclo-dextrin piroxicam: effective multimodal balanced analgesia for the intra and postoperative period. **Reg. Anesth.**, Greenwich, v. 22, n. 3, p. 243-8, may-jun. 1997.

LASCELLES, B. D.; WATERMAN, A. E. Analgesia in cats. **In. Prac.**, v. 19, p. 203-213, 1997.

LASCELLES, B. D. Perioperative analgesia-opioids and NSAIDs. **WalthamFocus**, v. 9, p. 2-10, 1999.

LEE, C. R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E. M. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. **Drugs**, New York, v. 46, n. 2, p. 313-40, aug. 1993.

LEIBETSEDER, E. N.; MOSING, M.; JONES, R. S. A. Comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.**, v. 33, p. 128-136, 2006.

LINTZ, W. et al. Biotransformation of tramadol in man and animal. **Drug Res.**, v. 31, n. 11, p. 1932-43, 1981.



MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. Tramadol: um opióide “atípico”, produz analgesia semelhante à morfina com mínimos efeitos adversos em cadelas. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA E ANESTESIOLOGIA VETERINÁRIA, 4., 2000, Goiânia. **Ciência Animal Brasileira**, 2000, v.1 (suplemento), p. 192.

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. Modulação da resposta neuroendócrina à dor pós-operatória em cães. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 6, n. 31, p. 25-29, março/abril 2001.

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

MONTEIRO, E.R. et al. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Vet. Anaesth. and Analges.**, v. 36, p. 25-3, 2009

MURTHY, B. V. S. et al. Pharmacokinetics of tramadol in children after iv or caudal epidural administration. **Br. J. Anaesth.**, Intrinchan, v. 84, n. 3, p. 346-9, 2000.

NISHIOKA, K. The effect of non-narcotic analgesic, tramadol, on cardiac contractility in dog. **Tohoku J. Exp. Med.**, Sendai, v. 128, n. 2, p. 401-402, aug. 1979.

OZCENGIZ, D. et al. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. **Paediatr. Anaesth.**, v. 11, p. 459-64, 2001.

PASCOE, P. J.; DYSON, D. H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. intercostal bupivacaine. **Vet. Surg.**, v. 22, n. 2, p. 141-7, 1993.

PIERI, M. et al. Control of acute pain after major abdominal surgery in 585 patients given tramadol and ketorolac by intravenous infusion. **Drugs Exp. Clin. Res.**, Barcelona, v. 28, n. 2-3, p. 113-8, 2002.

PIBAROT, P. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 211, p. 438-444, 1997.

PORTENORY, R. K.; LESAGE, P. Management of cancer pain. **Lancet**, v. 353, n. 91665, p. 1695-1700, may 1999.

PROSSER, D. P. et al. Caudal tramadol for postoperative analgesia in paediatric hipopadias surgery. **BR. J. Anaesth.**, v. 79, n. 3, p. 293-296, set. 1997.

RIGUEIRA, F. D. L. et al. Efeitos do tramadol na extensão cranial e no tempo de bloqueios motor e sensitivo da anestesia epidural com lidocaína em cadelas. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v. 14, n. 1, p. 29-35, jan./junho 2008.

ROBERTSON, S. A. et al. Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. **Vet. Rec.**, v. 153, p. 462-465, 2003.

ROBERTSON, S. A. et al. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. **J. Vet. Pharmacol. Ther.**, v. 28, p. 453-460, 2005.

SCOTT, L. J.; PERRY, C.M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v. 60, p. 139-76, 2000.

SEGURA, I. A. G. et al. Aspirin synergistically isoflurane minimum alveolar concentration reduction produced by morphine in the rat. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 89, n. 6, p. 489-94, 1998.

SELLIN, M. et al. Postoperative pain: tramadol vs morphine after cardiac surgery. **BR. J. Anaesth.**, v. 60, n. 1, p. 139-176, jul. 2000.

SLINGSBY, L. S. ; WATERMAN-PERASON, A. E. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. **Vet. Rec.**, v. 143, p. 185-9, 1998 .

SPILLER, H. A. et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. **J Toxicol, Clin, Toxicol.**, New York, v. 35, n. 4, p. 361-4, 1997.

TEPPEMA, L. J. et al. Respiratory depression by tramadol in the cat: involvement of opioid receptors. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 98, n. 2, p. 420-7, feb. 2003.

VETTORATO, E. et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural Tramadol in dogs. **Vet. J.**, Epub, 2009.

VICKERS, M. D. et al. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. **Anaesth.**, v. 47, p. 291-296, 1992.

## 4 ARTIGO CIENTÍFICO

**Efeitos cardiorrespiratório, analgésico, sedativo e neuroendócrino de diferentes doses de tramadol em cães.**

**Cardiorespiratory, analgesic, sedative and neuroendocrine effects in different doses of tramadol in dogs.**

**Rodrigo Jesus Paolozzi<sup>I</sup>, Renata Navarro Cassu<sup>II</sup>, Fernando Silvério F. Cruz<sup>I</sup>, Letícia Rodrigues Parrilha<sup>I</sup>, Mariana Venâncio dos Santos<sup>I</sup>**

### RESUMO

Esse estudo duplo cego comparou os efeitos cardiorrespiratório, analgésico, sedativo e neuroendócrino de diferentes doses de tramadol administrado via intravenosa (iv) em cadelas, submetidas a ovariossalpingohisterectomia (OSH). Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de 8 animais cada, sendo tratados com tramadol nas doses de  $1\text{mg kg}^{-1}$  (GT1),  $2\text{mg kg}^{-1}$  (GT2) e  $4\text{mg kg}^{-1}$  (GT4). Na medicação pré-anestésica foi administrada acepromazina ( $0,05\text{mg kg}^{-1}$  iv), a indução anestésica foi realizada com propofol ( $4\text{mg kg}^{-1}$  iv), com posterior manutenção em anestesia geral inalatória, com isoflurano. O tramadol foi administrado 5 minutos após a estabilização da anestesia geral inalatória em todos os grupos. Foram mensurados: frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura retal (T), pressão arterial sistólica (PAS), grau de analgesia, grau de sedação, concentração sérica de cortisol e efeitos adversos. Com relação ao escore de dor, não houve diferença entre grupos, com exceção da 3<sup>a</sup> h pós-cirúrgica em que o GT4 apresentou escores inferiores em relação aos demais grupos. Na avaliação cardiorrespiratória mínimas alterações foram observadas, sem diferença entre os grupos. O cortisol não variou entre os grupos, porém foi observado aumento no período trans-operatório e às 3h após término da cirurgia. O grau de sedação não variou entre os grupos, com escores mais baixos até a 3<sup>a</sup> h de avaliação

---

<sup>I</sup> Centro Universitário de Maringá, Curso de Medicina Veterinária, CESUMAR, Av. Guedner, 1610, Serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais, Hospital Veterinário, Jd. Aclimação, CEP: 87050-390, Maringá – PR. end. eletrônico [rodrigo@cesumar.br](mailto:rodrigo@cesumar.br)

<sup>II</sup> Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, UNOESTE, Rodovia Raposo Tavares, Km 572, Serviço de Anestesiologia, Hospital Veterinário, Campus II, Bairro Limoeiro, CEP: 19067-175, Presidente Prudente -SP. end. eletrônico: [navarro@unoeste.br](mailto:navarro@unoeste.br)

pós-cirúrgica. Êmese foi observado em 50% dos animais do GT4. Conclui-se que as doses de tramadol empregadas nesse estudo induziram efeito analgésico adequado com discreto efeito sedativo e mínimas alterações cardiorrespiratórias em cadelas submetidas à OSH.

Palavras-Chave: cadelas, opióide, ovariosalpingohisterectomia.

## **ABSTRACT**

This double-blind study compared the cardiorespiratory, analgesic, sedative and neuroendocrine effects of different doses of tramadol administered intravenously (iv) in bitches, submitted to ovariohysterectomy. The animals were randomly assigned to three groups of 08 animals each, and treated with doses of tramadol in  $1\text{mg kg}^{-1}$  (GT1),  $2\text{mg kg}^{-1}$  (GT2) and  $4\text{mg kg}^{-1}$  (GT4). The pre-anesthetic medication administered was acepromazine ( $0.05\text{ mg kg}^{-1}$  iv), the anesthetic induction was performed with propofol ( $4\text{mg kg}^{-1}$  iv), and subsequent maintenance with general inhalatory anesthesia with isoflurane. The tramadol was administered 5 minutes after general inalatory anesthesia in all groups. Heart rate, respiratory rate, rectal temperature, systolic blood pressure, degree of analgesia and sedation, serum cortisol concentration and adverse effects were measured. In relation to analgesia degee there was not difference between the groups, excepted in the 3<sup>rd</sup> h after surgery, when GT4 group had lower pain scores than other groups. In the cardiorespiratory, mild alterations were observed, without difference between the groups. Sedation degree was not different between the groups, with lower scores until the 3<sup>rd</sup> h after to the end of surgery. The serum cortisol did not differ between the groups, although an increase was observed in the trans-operative period until the 3<sup>rd</sup> h after to the end of surgery. Vomit was observed in 50% of the dogs. It was concluded that the different doses of tramadol promoted satisfactory analgesia, with mild sedative and cardiorespiratory effects in bitches submitted to ovariohysterectomy.

Key-words: bitches, opioid, ovariohysterectomy.

## INTRODUÇÃO

O tramadol é um opióide atípico, cujos efeitos analgésicos são mediados por mecanismos opióides, noradrenérgicos e serotoninérgicos (BAMIGBADE & LANGFORD, 1998; SCOTT & PERRY, 2000). A biotransformação hepática do tramadol resulta em vários metabólitos, porém, apenas um deles, O-desmetil tramadol (M1) (LINTZ et al., 1981), apresenta propriedades ativas. Esse metabólito tem 2 a 4 vezes a potência analgésica do composto padrão, além de afinidade de 4 a 200 vezes maior para o receptor  $\mu$  (HENNIES et al., 1988; LAI et al., 1996).

Muitos estudos têm relatado efeitos analgésicos satisfatórios com o uso do tramadol no homem (BARAKA et al., 1993; DELILKAN & VIJAYAN, 1993; OZCENGIZ et al., 2001; ARIBOGAN et al., 2003), porém ainda existe carência de estudos na medicina veterinária. Estudo realizado em cães demonstrou resultados analgésicos semelhantes, com mínimos efeitos depressores cardiorrespiratórios com a administração preemptiva intravenosa de  $2\text{mg kg}^{-1}$  de tramadol comparativamente ao uso de  $0,2\text{mg kg}^{-1}$  de morfina para o tratamento da dor aguda pós-cirúrgica (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003). Resultados divergentes foram relatados em estudos realizados em cães, nos quais a administração intravenosa de  $3\text{mg kg}^{-1}$  de tramadol gerou efeitos antinociceptivos inferiores em relação a  $0,1\text{mg kg}^{-1}$  e  $0,5\text{mg kg}^{-1}$  de morfina (KONGARA et al., 2009a; KONGARA et al., 2009b). Por outro lado, o aumento da dose de tramadol ( $5\text{mg kg}^{-1}$ ) provocou efeitos indesejáveis como redução na contratilidade cardíaca, indicando efeito depressor desse fármaco, sobre o miocárdio quando empregado nessa dose (NISHIOKA, 1979).

Dessa forma, ainda existem controvérsias em relação à dose ideal do tramadol para uso em cães. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos cardiorrespiratório, analgésico, sedativo e neuroendócrino de diferentes doses de tramadol administrado via intravenosa em cadelas, submetidas a ovariosalpingohisterectomia (OSH).

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliadas 24 cadelas, com idade de  $5 \pm 1$  anos, SRD, com peso de  $15 \pm 5$ kg, clinicamente saudáveis, provenientes da rotina hospitalar do Setor de Cirurgia do Hospital Veterinário do CESUMAR, encaminhadas para realização de OSH eletiva. Os animais foram selecionados para a pesquisa, mediante exames físico e laboratorial (hemograma, creatinina), antes do início do experimento.

Após o período de jejum sólido e hídrico de 12 e 3 horas, respectivamente, todos os animais foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico. Na medicação pré-anestésica (MPA) foi administrado via intravenosa (iv) maleato de acepromazina 0,2%<sup>a</sup> ( $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$ ). No momento da indução anestésica (15 minutos após a MPA), foi realizada cateterização<sup>b</sup> da veia cefálica para administração dos fármacos utilizados para o procedimento anestésico e fluidoterapia com Ringer lactato<sup>c</sup>, em bomba de infusão peristáltica<sup>d</sup> na velocidade de  $10 \text{ ml}^{-1} \text{ kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , mantida durante todo o procedimento cirúrgico. A indução anestésica foi realizada com propofol<sup>e</sup> ( $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ iv}$ ), seguindo-se a intubação endotraqueal. A sonda endotraqueal<sup>f</sup> foi conectada ao circuito circular valvular semi-fechado do aparelho de anestesia<sup>g</sup>, pelo qual foi fornecido oxigênio a 100%, com fluxo de  $11 \text{ min}^{-1}$ , com posterior manutenção sob anestesia geral inalatória, com isofluorano<sup>h</sup>, mantidos em ventilação espontânea.

Após a estabilização da anestesia geral, os animais foram submetidos a um dos três diferentes tratamentos: GT1(n=8): tramadol<sup>i</sup> ( $1 \text{ mg kg}^{-1}$ ), GT2 (n=8): tramadol ( $2 \text{ mg kg}^{-1}$ ), GT4 (n=8): tramadol ( $4 \text{ mg kg}^{-1}$ ). Em todos os grupos, o tramadol foi diluído em solução salina a fim de perfazer um volume final de 2ml, sendo administrado por via intravenosa.

### Parâmetros Avaliados:

- Frequência cardíaca (FC), mediante estetoscópio<sup>j</sup> (antes do procedimento anestésico) e oxímetro de pulso<sup>k</sup> (durante o procedimento anestésico);
- Pressão arterial sistólica não invasiva (PAS), por meio de Doppler vascular<sup>l</sup>, com adaptação do manguito no membro anterior direito, respeitando-se uma relação de 0,4 entre a largura do manguito e a circunferência do membro;
- Frequência respiratória (*f*), mediante a observação dos movimentos torácicos em um minuto;

- Saturação de oxigênio na hemoglobina ( $SpO_2$ ), com o oxímetro de pulso, cujo sensor foi adaptado na língua dos animais;
- Temperatura retal ( $T^{\circ}C$ ), pela introdução do termômetro digital<sup>m</sup>.

Essas variáveis foram avaliadas antes do procedimento anestésico, 15 minutos após a MPA, 5 minutos após a indução anestésica e a cada 10 minutos, durante todo o procedimento cirúrgico.

- Hemogasometria arterial<sup>n</sup>: pressão parcial de gás carbônico ( $PaCO_2$ ), pressão parcial de oxigênio ( $PaO_2$ ), saturação de oxigênio na hemoglobina ( $SatO_2$ ), pH, bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) e excesso ou déficit de base (BE), mediante punção da artéria femoral, com agulhas hipodérmicas 20x5,5 em seringas de insulina heparinizadas. As amostras foram mantidas sob refrigeração entre 4 a 6°C por período máximo de 1 hora, sendo posteriormente encaminhadas ao Laboratório de Patologia Clínica. Foram colhidas duas amostras de cada animal, a primeira logo após a indução anestésica e a segunda 30 minutos após a colheita da primeira amostra.

- Efeitos neuroendócrinos: foram avaliadas as concentrações séricas de cortisol, mensuradas por radioensaio de fase sólida utilizando-se “kit” comercial específico para a dosagem de cortisol<sup>o</sup>, mediante colheita de sangue da veia cefálica, que foi cateterizada, durante o procedimento anestésico. Ao término da cirurgia de OSH, o cateter foi heparinizado e vedado com adaptador PRN protegido com bandagem, durante o período de avaliação. As colheitas foram realizadas antes da MPA (M=0), 15 minutos após o início do procedimento cirúrgico (M=1), ao término do procedimento cirúrgico (M=2), 3 (M3), 6 (M4) e 12 (M5) horas do término do procedimento cirúrgico. As amostras foram centrifugadas a uma velocidade de 1500 rpm onde o soro foi armazenado em tubos eppendorf a uma temperatura de -20°C para posterior análise.

- Tempo cirúrgico, tempo de extubação (até o restabelecimento do reflexo laringotraqueal) e tempo de recuperação pós-anestésica (período compreendido entre o término da anestesia até o animal conseguir se manter em posição quadrupedal).
- Avaliação dos efeitos adversos como náuseas, vômito, tremores, excitação e sialorréia.

Ao término do procedimento cirúrgico, os animais foram conduzidos à Sala de Recuperação Pós-Anestésica, sendo avaliados:

- Efeito analgésico: durante as primeiras 12 horas (1, 3, 6 e 12 horas) após o término da cirurgia os animais foram avaliados com relação ao grau de analgesia, sempre pela mesma pessoa no qual desconhecia o grupo que o animal pertencia, utilizando-se escala descritiva



numérica (PIBAROT et al, 1997; BRONDANI et al, 2004), com mensuração, 1, 3, 6 e 12 horas após o término do procedimento. Foram atribuídos escores para cada item, dentro de cada variável, de modo que o escore máximo obtido seria de 20 pontos (Tab.1). Todos os animais, cuja somatória de escore fosse igual ou superior a 06 recebeu analgesia complementar com tramadol na dose de  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  (IM). O número total bem como o intervalo entre as administrações adicionais de tramadol foi registrado. Foi avaliado também o grau de sedação no período pós-operatório (Tab. 2), conforme descrito em estudos prévios (PASCOE & DYSON, 1993; PIBAROT et al., 1997). Esse parâmetro foi avaliado nos mesmos momentos descritos para a avaliação do efeito analgésico.

A análise estatística foi realizada de acordo com Callegari-Jacques (2008), utilizando-se o programa GraphPad InStat (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA)

Para as variáveis paramétricas FC, PAS, f, SpO<sub>2</sub>, temperatura corpórea, parâmetros hemogasométricos e cortisol, utilizou-se análise de variância (ANOVA) para amostras pareadas, com posterior teste de Dunnett para comparações de médias dentro de cada grupo em relação ao tempo 0 minuto. Para comparação entre os grupos, em cada momento, realizou-se ANOVA, seguido de teste de Tukey.

No pós-operatório foi realizada antibioticoterapia com enrofloxacin<sup>p</sup> ( $5 \text{ mg kg}^{-1}$  SID), tratamento antiinflamatório com meloxicam<sup>q</sup> ( $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$  SID) e curativo local, com limpeza da ferida cirúrgica, duas vezes ao dia, com solução fisiológica durante 10 dias.

## RESULTADOS

Com relação à frequência cardíaca (FC) não houve diferença significativa entre os grupos, porém no grupo GT1 houve redução desse parâmetro aos 15 minutos após a MPA em relação aos valores basais. No grupo GT2 a FC diminuiu aos 10 e 20 minutos após a indução anestésica, enquanto no grupo GT4 a mesma diferença foi observada aos 15 minutos após a MPA, aos 5, 10, 20 e 30 minutos após a indução anestésica (Tab.3).

A frequência respiratória ( $f$ ) não diferiu estatisticamente entre os grupos, foi observada redução significativa aos 5, 10, 20 e 30 minutos após a indução anestésica em relação aos valores basais com todos os tratamentos (Tab.3).

Na avaliação da pressão arterial sistólica (PAS) não houve diferença significativa entre os grupos, no entanto houve redução aos 15 minutos após a MPA e aos 5, 10, 20 e 30 minutos após a indução anestésica em relação ao basal, em todos os tratamentos (Tab.3).

Com relação às variáveis hemogasométricas, não houve diferença significativa na  $\text{PaCO}_2$ , pH e  $\text{HCO}_3^-$  entre os grupos e ao longo do tempo. A  $\text{PaO}_2$  aumentou em todos os grupos 30 minutos após a indução anestésica (Tab. 4)

Na avaliação da dor pós-operatória houve diferença significativa entre os grupos 3 horas após o término do procedimento cirúrgico, com escores inferiores de dor no GT4 (Tab.5). Analgesia resgate não foi necessária em nenhum dos animais avaliados.

O cortisol sérico não variou entre os grupos, contudo no GT1 houve aumento significativo em M1 e M2 quando comparados ao valor basal. No GT2 aumento significativo foi observado em M1, M2 e M3 em relação ao valor basal, enquanto que no GT4 essa resposta também foi significativa em M4 (Tab. 6).

Com relação ao grau de sedação, não houve diferença significativa entre os grupos. Na comparação entre momentos, em todos os grupos observou-se redução no escore de sedação às 6 e 12 horas em relação as 1 e 3 horas após o término do procedimento cirúrgico (Tab. 5).

Com relação aos efeitos adversos, no GT4 foram observados episódios de vômitos entre 1 e 3 horas após o término da cirurgia em 50% (4 em 8) dos animais.

O tempo cirúrgico não variou entre os grupos, sendo de  $30\pm 9$ ,  $28\pm 12$  e  $32\pm 6$  minutos no GT1, GT2 e GT3, respectivamente.

O tempo de extubação foi  $4\pm 1$ ,  $6\pm 3$  e  $7\pm 4$  minutos no GT1, GT2 e GT4, respectivamente, sem diferença entre os grupos. O tempo de recuperação pós-anestésica também não diferiu estatisticamente entre os grupos, sendo de  $24\pm 5$ ,  $28\pm 4$  e  $30\pm 4$  minutos no GT1, GT2 e GT4, respectivamente.

## **DISCUSSÃO**

Alguns estudos têm demonstrado resultados satisfatórios com o emprego de  $2\text{mg kg}^{-1}$  de tramadol para o tratamento da dor aguda em cães (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; VETTORATO et al., 2009). No entanto, alguns autores relataram que a administração da referida dose em cães resultou em baixas concentrações do metabólito M1, cujas propriedades analgésicas são superiores às do composto padrão, o que poderia comprometer a eficiência desse fármaco na terapia antálgica dessa espécie (CHANTAL et al., 2008; VETTORATO et al., 2009).

Os resultados do presente estudo sugerem que o emprego das diferentes doses de tramadol ( $1$ ,  $2$  e  $4\text{mg kg}^{-1}$ ) proporcionou analgesia semelhante entre os grupos, com exceção da 3ª hora de avaliação pós-operatória, momento em que os animais tratados com a dose de  $4\text{mg kg}^{-1}$  exibiram os menores escores de dor. No entanto, esse achado não apresentou

relevância clínica, visto que em todos os tempos avaliados, os escores de dor mantiveram-se bem inferiores ao limite de 6, que seria o escore mínimo para a realização de analgesia suplementar. Dessa forma, nenhum animal necessitou de analgesia resgate durante o período de 12 horas de avaliação pós-cirúrgica, concordando com os resultados obtidos em estudo semelhante realizado em cães, no qual durante o período de 8h de avaliação nenhum analgésico suplementar foi necessário (VETTORATO et al., 2009). No entanto, era de se esperar que ao longo desse período, pelo menos em alguns dos animais avaliados fosse necessária a analgesia resgate, em função do curto período de ação do tramadol, sobretudo na espécie canina (CHANTAL et al., 2008). Após administração oral de 100mg de tramadol, no homem, foi observada meia vida de eliminação de 5,5h (SCOTT & PERRY, 2000), enquanto no cão a meia vida de eliminação foi bem inferior, sendo de 1,7h (KUKANICK & PAPICK, 2004). Paralelamente, a meia vida de eliminação do metabólito M1 foi de 6,7h no homem (POULSEN et al., 1996), enquanto no cão foi de 2,18h, após administração oral (KUKANICK & PAPICK, 2004). Contudo, deve-se ressaltar que a meia vida de eliminação do M1 foi ainda mais rápida, seguindo-se a administração intravenosa (4,4 mg/kg) em cães, sendo de 0,94h (KUKANICK & PAPICK, 2004). Essa rápida eliminação do tramadol, bem como do metabólito M1 em cães foi confirmada por CHANTAL et al. (2008), após a administração intravenosa de 1, 2 e 4mg/kg de tramadol em cães. Esses dados sugerem que administração mais freqüente desse opióide possa ser requerida em cães, para que concentrações terapêuticas adequadas sejam mantidas (KUKANICK & PAPICK, 2004; CHANTAL et al., 2008) .

Dessa forma, é possível que o sistema de escore empregado para avaliação da dor pós-operatória no presente estudo, embora já explorado em estudos prévios (PIBAROT et al, 1997; BRONDANI et al, 2004), não tenha sido um método sensível o suficiente para

diagnosticar de forma precisa a dor decorrente da OSH em cadelas. Para minimizar a possibilidade de falhas no método de avaliação da dor, a observação do animal sempre foi realizada pela mesma avaliadora, que desconhecia o tratamento administrado. Ademais, deve-se ressaltar que as variáveis fisiológicas, como FC, *f* e PAS podem ser alteradas por outros fatores, independente da dor, de modo que muitos animais apresentavam essas variáveis elevadas no momento basal, principalmente em função de excitação, o que pode ter desfavorecido a acuracidade do diagnóstico da dor pós-operatória.

Nesse contexto, cabe salientar ainda, que embora muitos pesquisadores preconizem a avaliação de um grupo controle (PIBAROT et al, 1997; GASSEL et al., 2005; LEIBETSEDER et al., 2006), no atual estudo, em função de princípios éticos, visto que os animais eram provenientes da rotina hospitalar, optou-se por avaliar apenas os animais em função de diferentes tratamentos, uma vez que o desconforto decorrente da OSH já está bem descrito na espécie canina (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; LEIBETSEDER et al., 2006).

Com relação à alteração neuroendócrina, foi observado aumento significativo no cortisol durante o procedimento cirúrgico (M1 e M2), corroborando estudos prévios realizados em cães, que demonstraram que a manipulação ovariana promove estímulo nociceptivo significativo, desencadeando o incremento dos níveis séricos de cortisol (FOX et al. 1994; KO et al. 2000). No atual estudo, o cortisol manteve-se elevado em relação aos valores fisiológicos da espécie, que estão compreendidos entre 0,25 a 2,3 µg/dl (JERICÓ, 1998) durante as primeiras 12 horas transcorridas após o término da cirurgia, concordando estudos prévios realizados em cadelas submetidas à OSH (MALM et al., 2005; CASSU et al., 2008). Resultados prévios demonstraram que durante o curso da cirurgia, a secreção de cortisol pela glândula adrenal aumenta rapidamente, podendo manter-se elevada até 12 horas

após o término da cirurgia, em dependência da magnitude do trauma cirúrgico (FOX et al., 1998). Dessa forma, sugere-se que no atual estudo, o tramadol não diminui a resposta neuroendócrina decorrente do trauma cirúrgico, divergindo dos resultados relatados por MASTROCINQUE & FANTONI, 2003, que observaram modulação neuroendócrina com o emprego desse opióide em cadelas submetidas à OSH.

Além do efeito analgésico satisfatório observado no presente estudo, mínimas alterações cardiorrespiratórias foram detectadas durante o procedimento cirúrgico, concordando com estudos prévios realizados em cães (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; VETTORATO et al. 2009; MONTEIRO et al., 2009).

Com relação ao sistema cardiovascular, tanto a frequência cardíaca como a pressão arterial sistólica mantiveram-se estáveis durante o procedimento cirúrgico. Hipotensão, PAS<100 mmHg (HASKINS, 2007), foi observada somente aos 5 minutos após a indução anestésica, em todos os grupos, no entanto esse achado não teve relevância clínica, visto que nos demais momentos avaliados, a PAS se manteve dentro da normalidade (PAS=100-140mmHg) para a espécie. Estudos prévios relatam que o tramadol induz mínimas alterações cardiovasculares no tanto homem (BARAKA et al., 1993; DELILKAN & VIJAYAN, 1993; OZCENGIZ et al., 2001) como no cão (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; VETTORATO et al. 2009; MONTEIRO et al., 2009). Vale ressaltar que a hipotensão detectada antes do início do procedimento cirúrgico, pode ser atribuída ao efeito vasodilatador dos fármacos empregados na técnica anestésica. A acepromazina atua bloqueando os receptores alfa<sub>1</sub> adrenérgicos, induzindo vasodilatação periférica e conseqüente queda de pressão arterial (BROCK, 1994). Paralelamente, a indução da anestesia com propofol e manutenção com isoflurano também podem culminar com hipotensão arterial, por

diminuição da resistência vascular periférica (GOODCHILD & SERRARO, 1989, STEFFEY et al., 1994), além da inibição da atividade simpática (SELGREN et al., 1994).

Com relação ao sistema respiratório, não foram observadas alterações na frequência respiratória, na PaCO<sub>2</sub>, no bicarbonato e no pH, concordando com resultados prévios que demonstraram estabilidade na função respiratória, com o uso desse opióide no homem (BARAKA et al., 1993; DELILKAN & VIJAYAN, 1993; OZCENGIZ et al., 2001) e em cães (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; VETTORATO et al. 2009; MONTEIRO et al., 2009).

A recuperação pós-anestésica foi tranqüila e suave em todos os grupos, porém foi observado êmese em 04 animais tratados com 4mg kg<sup>-1</sup> de tramadol. O vômito normalmente está associado à interação do opióide ao receptor mu ( $\mu$ ). Dessa forma, em função da fraca ligação do tramadol a esse receptor a ocorrência desse efeito colateral é menor quando comparada ao uso da morfina (SPILLER et al., 1997; CASALI et al., 2000; MONTEIRO et al., 2009). A ocorrência de náusea e vômito no cão é muito rara com o uso do tramadol (STARITZ et al., 1986; WILDER SMITH & BETTIGA, 1997). Estudos prévios em cães relatam que nenhum efeito colateral foi observado com o emprego de doses de até 2mg kg<sup>-1</sup> de tramadol (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; VETTORATO et al. 2009; MONTEIRO et al., 2009). Dessa forma, no presente estudo, a ocorrência de vômito pode ser atribuída ao aumento da dose do tramadol.

O grau de sedação não variou entre os grupos, sendo observado discreto efeito sedativo até a 3<sup>a</sup> hora após o término da cirurgia. Estudos prévios têm demonstrado efeito sedativo inferior com a associação de tramadol ao fenotiazínico em relação a associação de outros opióides (CASSU et al., 2005; MONTEIRO et al., 2009). Os opióides com ação predominante em receptores mu( $\mu$ ) determinam efeito sedativo discreto a moderado, enquanto

os opióides com ação predominante em receptores kappa(k) determinam efeito sedativo discreto. O tramadol apresenta fraca afinidade pelo receptor mu ( $\mu$ ) determinando efeito sedativo pouco expressivo (MONTEIRO et al., 2009).

O tempo de extubação, bem como o tempo necessário para os animais assumirem a posição quadrupedal não variou entre os grupos, demonstrando que as diferentes doses de tramadol empregadas nesse estudo não interferiram no tempo de recuperação pós-anestésica.

## CONCLUSÕES

Perante às condições experimentais do presente estudo, pode concluir que administração intravenosa de tramadol nas dose 1, 2 e 4mg kg<sup>-1</sup> promove analgesia adequada em cadelas submetidas à OSH. Paralelamente, mínimas alterações cardiorrespiratórias, discreta sedação e poucos efeitos adversos foram observados com as doses avaliadas. Ressalta-se que no grupo tratado com 4mg kg<sup>-1</sup> de tramadol, 50% dos animais apresentaram vômito.

## FONTES DE AQUISIÇÃO

<sup>a</sup> Acepran 0,2%, Univet, São Paulo, Brasil.

<sup>b</sup> Insyte, Becton Dickinson, Juiz de Fora, MG.

<sup>c</sup> Solução de Ringer lactato, HalexIstar, Goiânia, GO.

<sup>d</sup> LifeMed, LF 2001, São Paulo, SP.

<sup>e</sup> Propovan 10mg/ml, Cristália, Itapira-SP.

<sup>f</sup> Rush

<sup>g</sup> Vet care, Brasmed, Paulínia, SP.

<sup>h</sup> Isoflurano, Cristália, Itapira, SP.

<sup>i</sup> Tramadon, Cristália, Itapira, SP.

<sup>j</sup> Estetoscópio, Becton Dickinson, Belo Horizonte, MG.

<sup>k</sup> Oxímetro Cat. Mod.1001- JG Moriya – Ipiranga – SP.

<sup>l</sup> Doppler 841-A, Parks Medical Electronics.



<sup>m</sup> Termômetro digital, Becton Dickinson, juiz de Fora, MG.

<sup>n</sup> pH/Blood Gas Analyzer, model 248, Ciba Corning Diagnostics, Medfield, MA, USA

<sup>o</sup> Coat-A-Count Cortisol – DPC

<sup>p</sup> Baytril, Bayer, São Paulo, SP.

<sup>q</sup> Movatec, Roche, São Paulo, SP.

## **COMITÊ DE ÉTICA**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição de Origem, sob o protocolo n. 050/2008, realizado de acordo com os princípios éticos na experimentação animal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARIBOGAN, A. et al O. Patient-controlled epidural analgesia after major urologic surgeries. A comparison of tramadol with or without bupivacaine. **Urology Intensive**, v.71, p.168-175, 2003.

BAMIGBADE, T.A.; LANGFORD, R.M. Tramadol hydrochloride: an overview of current use. **Hospital Medicine**, v.59, p.373-376, 1998.

BARAKA, A. et al. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. **Canadian Journal of Anesthesia**, v.40, p.308-313, 1993.

BROCK, N. Acepromazine revisited. **Canadian Veterinary Journal**, v.35, p.458-459, 1994.

BRONDANI, J.T. et al.. Analgesia epidural com clonidina ou romifidina em cães submetidos à cirurgia coxofemoral. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 56, p.175-182, 2004.

CALLEGARI-JACQUES, S.M. **Bioestatística – Princípios e aplicações**. 1ª ed. Porto Alegre: Editora Artmed, Reimpressão 2008, 255p.

CASALI, R. et al. Comparative study of the effects of morphine and tramadol in the treatment of postoperative pain. **Minerva Anestesiologica**, v.66, p.147-152, 2000.

CASSU, R.N. et al. Avaliação do efeito sedativo e da dose de indução anestésica do propofol sob diferentes medicações pré-anestésicas em gatos. **Clínica Veterinária**, v. 58, p. 68-76, 2005.

CASSU, R.N. et al. Eletroanalgesia preemptiva para o controle da dor pós-operatória em cães. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 11, p.532, 2008.

CHANTAL, J.M. et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **Canadian Journal Veterinary Research**, v.72, p.325-331, 2008.

DELILKAN, A.E.; VIJAYAN, R. Epidural tramadol for postoperative pain relief. **Anaesthesia**, v. 48, p.328-331, 1993.

FOX, S.M., et al. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Research of Veterinary Science**, v. 57, p.110-118, 1994.

GASSEL, A.D. et al. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. **Journal American of Veterinary Medical Association**, v. 227, p.1937-1944, 2005.

GOODCHILD, C.S.; SERRARO, J.M. Cardiovascular effects of propofol in the anesthetized dog. **British Journal of Anaesthesia**, v.63, p.87-92, 1989.

HASKINS, S.C. 2007. Monitoring anesthetized patients. In: Tranquilli, W.J.; Thurmon, J.C.; Grimm, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. Oxford: Blackwell Publishing, 4<sup>th</sup> ed. 533-60.

HENNIES, H.H. et al. Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. **Arzneimittelforschung**, v.38, p.877-880, 1988.

JERICÓ, M.M. **Avaliação das funções adrenal e tiroideana na espécie canina: padronização e comparação entre imunoenaios**. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia , 1998. 131p. (Tese, Doutorado).

KO, J.C. et al. Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. **Journal American of Veterinary Medical Association**, v. 217, p. 509-514, 2000.

KONGARA, K. et al. Electroencephalographic responses of tramadol, parecoxib and morphine to acute noxious electrical stimulation in anaesthetised dogs. **Research Veterinary Science**, Epub, 2009a .

KONGARA, K. et al. Glomerular filtration rate after tramadol, parecoxib and pindolol following anaesthesia and analgesia in comparison with morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p.86-94, 2009b.

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

LAI, J. et al. Tramadol, MI metabolite and anantiomer affinities for cloned human opioid receptors expressed in transfected HN9.10 neuroblastoma cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 316, p. 369-372, 1996.

LEIBETSEDER, E.N. et al. Comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 128-136, 2006.

LINTZ, W. et al. Biotransformation of tramadol in man and animal. **Drug Research**, v.31, p.1932-1943, 1981.

MALM, C. et al. Ovário-histerectomia. Estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, p.584-590, 2005.

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

MONTEIRO, E.R. et al. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p.25-33, 2009.

NISHIOKA, K. The effect of non-narcotic analgesic, tramadol, on cardiac contractility in dog.

**Tohoku Journal of Experience Medical**, v.128, p.401-402, 1979.

OZCENGIZ, D. et al. Comparison of caudal morphine and tramadol for postoperative pain control in children undergoing inguinal herniorrhaphy. **Paediatric Anaesthesia**. v.11, p.459-464, 2001.

PASCOE, P.J.; DYSON, D.H. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. intercostal bupivacaine. **Veterinary Surgery**, v.22, p.141-147, 1993.

PIBAROT, P. et al. Comparison of ketoprofen, oxymorphone, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. **Journal American of Veterinary Medical Association**, v. 211, p. 438-444, 1997.

POULSEN, L. et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. **Clinical Pharmacology Therapy**, v.60, p. 636-644, 1996.

SCOTT, L.J.; PERRY, C.M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**. v.60, p.139-176, 2000.

SELLGREN, J. et al. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flows, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. **Anesthesiology**, v.80, p.534-544, 1994.

SPILLER, H.A. et al. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. **Journal of Toxicology**, v.35, p.361-364, 1997.

STARITZ, M. et al. Effect of modern analgesic drugs (tramadol, pentazocine, and buprenorphine) on the bile duct sphincter in man. **Gut**, v.27, p.567-569, 1986.

STEFFEY, E.P. et al. Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapy**, v.17, p.202-210, 1994.

VETTORATO, E. et al. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol **Veterinary Journal**, Epub, 2009.

WILDER SMITH, C.H.; BETTIGA, A. The analgesic tramadol has minimal effect gastrointestinal motor function. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.43, p.71-75, 1997.

## Tabelas

Tabela 1. Critérios utilizados para o grau de dor

| <b>Parâmetro</b>       | <b>Critério</b>  | <b>Pontuação</b> |
|------------------------|--|------------------|
| FC, f, PAS             | </= 10% > que o valor pré-operatório   | 0                |
|                        | 11 a 30% > que o valor pré-operatório  | 1                |
|                        | 31 a 50% > que o valor pré-operatório  | 2                |
|                        | 50% > que o valor pré-operatório   | 3                |
| Salivação              | Normal   | 0                |
|                        | Acima do Normal  | 1                |
| Pupila                 | Normal   | 0                |
|                        | Dilatadas  | 1                |
| Vocalização            | Sem Vocalização  | 0                |
|                        | Vocalização Presente Controlada sem Medicação  | 1                |
|                        | Vocalização Presente não Controlada  | 2                |
| Agitação               | Adormecido ou Calmo  | 0                |
|                        | Leve Agitação  | 1                |
|                        | Moderada Agitação  | 2                |
|                        | Severa Agitação  | 3                |
| Postura                | Decúbito External ou Movendo com Tranquilidade                                       | 0                |
|                        | Defendendo e Protegendo a Área Afetada, Incluindo Posição Fetal, ou Decúbito Lateral | 1                |
|                        | Sem Resposta   | 0                |
| Resposta a manipulação | Resposta Mínima, Tenta Esquivar-se   | 1                |
|                        | Vira a Cabeça em Direção a Ferida Cirúrgica, Leve Vocalização                        | 2                |
|                        | Vira a Cabeça com Intensão de Morder, Severa   | 3                |
|                        | Vocalização  | 3                |

Fonte: Pibarot et al, 1997; Brondani et al, 2004

Tabela 2. Critérios utilizados para o grau de sedação

| <b>Parâmetro</b>       | <b>Critério</b>                         | <b>Pontuação</b> |
|------------------------|---|------------------|
| <b>Grau de Sedação</b> | Acordado, se mantém em pé e caminha     | 0                |
|                        | Se mantém em pé, mas incoordenado       | 1                |
|                        | Tenta, mas não consegue se manter em pé | 2                |
|                        | Mantém a cabeça levantada               | 3                |
|                        | Somente abre os olhos                   | 4                |
|                        | Sem resposta                            | 5                |

Fonte: Pascoe e Dyson, 1993; Pibarot et al., 1997

Tabela 3. Valores médios e desvio padrão dos parâmetros cardiovascular e respiratório de cadelas tratadas por via intravenosa com tramadol nas doses de 1 mg kg<sup>-1</sup>(GT1, n=8), 2mg kg<sup>-1</sup> (GT2, n=8) e 4 mg kg<sup>-1</sup> (GT4, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.

| Parâmetro                      | Grupo | Basal               | 15' após<br>MPA       | 5                      | 10                      | 20                    | 30                    |
|--------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| FC<br>(bat min <sup>-1</sup> ) | GT1   | 119±34 <sup>a</sup> | 94±8 <sup>**a</sup>   | 107±15 <sup>a</sup>    | 103±20 <sup>a</sup>     | 104±15 <sup>a</sup>   | 110±13 <sup>a</sup>   |
|                                | GT2   | 121±18 <sup>a</sup> | 108±18 <sup>a</sup>   | 108±16 <sup>a</sup>    | 92±18 <sup>**a</sup>    | 97±17 <sup>**a</sup>  | 107±19 <sup>a</sup>   |
|                                | GT4   | 122±18 <sup>a</sup> | 99±20 <sup>**a</sup>  | 95±14 <sup>**a</sup>   | 95±19 <sup>**a</sup>    | 95±25 <sup>**a</sup>  | 95±24 <sup>**a</sup>  |
| F<br>(mov min <sup>-1</sup> )  | GT1   | 35±10 <sup>a</sup>  | 30±9 <sup>*a</sup>    | 15±6 <sup>**a</sup>    | 15±5 <sup>**a</sup>     | 12±3 <sup>**a</sup>   | 14±3.4 <sup>**a</sup> |
|                                | GT2   | 40±9 <sup>a</sup>   | 30±8 <sup>*a</sup>    | 14±2 <sup>**a</sup>    | 16±4 <sup>**a</sup>     | 16±3 <sup>**a</sup>   | 15±2.8 <sup>**a</sup> |
|                                | GT4   | 36±12 <sup>a</sup>  | 30±11 <sup>a</sup>    | 13±3 <sup>**a</sup>    | 14±3 <sup>**a</sup>     | 13±4 <sup>**a</sup>   | 13±2.6 <sup>**a</sup> |
| PAS<br>(mmHg)                  | GT1   | 146±20 <sup>a</sup> | 123±16 <sup>*</sup>   | 93.0±30 <sup>**a</sup> | 118±19.4 <sup>**a</sup> | 111±19 <sup>**a</sup> | 105±19 <sup>**a</sup> |
|                                | GT2   | 136±7 <sup>a</sup>  | 120±9 <sup>*a</sup>   | 94.5±6 <sup>**a</sup>  | 112±15.9 <sup>**a</sup> | 117±11 <sup>**a</sup> | 113±12 <sup>**a</sup> |
|                                | GT4   | 146±29 <sup>a</sup> | 115±10 <sup>**a</sup> | 84.5±10 <sup>**a</sup> | 105±10 <sup>**a</sup>   | 100±24 <sup>**a</sup> | 103±11 <sup>**a</sup> |

\*p<0,05 \*\*p<0,01 diferença significativa em relação ao valor basal. Letras iguais não diferem entre si entre grupos.

Tabela 4. Valores médios e desvio padrão das variáveis hemogasométricas de cadelas tratadas por via intravenosa com tramadol nas doses de 1 mg kg<sup>-1</sup>(GT1, n=8), 2mg kg<sup>-1</sup> (GT2, n=8) e 4 mg kg<sup>-1</sup> (GT4, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia.

| Parâmetro                   | Grupo | 0                      | 30                       |
|-----------------------------|-------|------------------------|--------------------------|
| HCO <sub>3</sub>            | GT1   | 21±1 <sup>a</sup>      | 20±2 <sup>a</sup>        |
|                             | GT2   | 21±2 <sup>a</sup>      | 21±1 <sup>a</sup>        |
|                             | GT4   | 22±3 <sup>a</sup>      | 21±2 <sup>a</sup>        |
| PaCo <sub>2</sub><br>(mmHg) | GT1   | 39±3 <sup>a</sup>      | 39±12 <sup>a</sup>       |
|                             | GT2   | 41±5 <sup>a</sup>      | 40±7 <sup>a</sup>        |
|                             | GT4   | 42±7 <sup>a</sup>      | 37±7 <sup>a</sup>        |
| PaO <sub>2</sub>            | GT1   | 142±76 <sup>a</sup>    | 294±95 <sup>**a</sup>    |
|                             | GT2   | 136±41 <sup>a</sup>    | 329±118 <sup>***a</sup>  |
|                             | GT4   | 155±82 <sup>a</sup>    | 362±69 <sup>***a</sup>   |
| pH<br>(unidades)            | GT1   | 7.45±0.05 <sup>a</sup> | 7.34±0.09 <sup>a</sup>   |
|                             | GT2   | 7.33±0.06 <sup>a</sup> | 7.36±0.05 <sup>a</sup>   |
|                             | GT4   | 7.34±0.04 <sup>a</sup> | 7.34±0.08 <sup>a</sup>   |
| Excesso de Base             | GT1   | -3.3±2.3 <sup>a</sup>  | -5.1±2.3 <sup>***a</sup> |
|                             | GT2   | -3.8±3.2 <sup>a</sup>  | -4.4±1.7 <sup>a</sup>    |
|                             | GT4   | -3.1±3.0 <sup>a</sup>  | -4.1±3.7 <sup>a</sup>    |

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001 diferença significativa em relação ao valor basal. Letras iguais não diferem entre si entre grupos.



Tabela 5. Valores médios e desvio padrão dos escores de dor de cadelas tratadas por via intravenosa com tramadol nas doses de  $1 \text{ mg kg}^{-1}$  (GT1, n=8),  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  (GT2, n=8) e  $4 \text{ mg kg}^{-1}$  (GT4, n=8) às 1,3 6 e 12 horas após o procedimento cirúrgico de ovariosalpingohisterectomia.

| Parâmetro       | Grupo | 1 hora          | 3 horas         | 6 horas             | 12 horas            |
|-----------------|-------|-----------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| Escore de Dor   | GT1   | $2.5 \pm 1.3^a$ | $2.6 \pm 1.7^a$ | $2.4 \pm 1.6^a$     | $2.4 \pm 1.6^a$     |
|                 | GT2   | $2.6 \pm 1.5^a$ | $1.3 \pm 1.0^b$ | $1.4 \pm 1.0^a$     | $1.9 \pm 1.4^a$     |
|                 | GT4   | $1.3 \pm 0.7^a$ | $0.8 \pm 0.5^c$ | $1.4 \pm 0.8^a$     | $1.8 \pm 1.3^a$     |
| Grau de Sedação | GT1   | $2.2 \pm 1.1^a$ | $1.9 \pm 1.1^a$ | $1.1 \pm 1.2^{*a}$  | $0.3 \pm 0.7^{**a}$ |
|                 | GT2   | $2.1 \pm 0.8^a$ | $1.8 \pm 1.0^a$ | $0.1 \pm 0.2^{**a}$ | $0.0 \pm 0.0^{**a}$ |
|                 | GT4   | $2.9 \pm 1.3^a$ | $2.1 \pm 1.1^a$ | $1.1 \pm 1.3^{**a}$ | $0.1 \pm 0.4^{**a}$ |

\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  \*\*\* $p < 0,001$  diferença significativa em relação ao valor basal. Letras iguais não diferem entre si entre grupos.

Tabela 6. Valores médios e desvio padrão de cortisol sérico (mcg/dl) de cadelas tratadas por via intravenosa com tramadol nas doses de 1 mg kg<sup>-1</sup>(GT1, n=8), 2mg kg<sup>-1</sup> (GT2, n=8) e 4 mg kg<sup>-1</sup> (GT4, n=8) durante o procedimento cirúrgico de ovariossalpingohisterectomia (M1, M2) e às 1,3 6 e 12 horas após o término do mesmo.

| Parâmetro                          | Grupo | M0                   | M1                     | M2                      | M3                     | M4                    | M5                   |
|------------------------------------|-------|----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Dosagem do cortisol sérico (µg/dl) | GT1   | 4.4±4.4 <sup>a</sup> | 10.6±5.7 <sup>**</sup> | 11.5±5.9 <sup>**a</sup> | 8.0±3.9 <sup>a</sup>   | 5.7±2.5 <sup>a</sup>  | 3.6±1.0 <sup>a</sup> |
|                                    | GT2   | 3.4±2.2 <sup>a</sup> | 7.3±3.4 <sup>**a</sup> | 8.6±1.9 <sup>**a</sup>  | 7.5±2.5 <sup>**a</sup> | 5.0±1.3 <sup>a</sup>  | 4.1±0.9 <sup>a</sup> |
|                                    | GT4   | 3.7±1.4 <sup>a</sup> | 6.9±2.1 <sup>**a</sup> | 8.5±2.9 <sup>**a</sup>  | 8.1±3.7 <sup>**a</sup> | 6.4±2.9 <sup>*a</sup> | 3.9±1.7 <sup>a</sup> |

\*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001 diferença significativa em relação ao valor basal. Letras iguais não diferem entre si entre grupos.

## APÊNDICE

Tabela 1. Frequência cardíaca (bat/min) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 160                 | 100            | 140      | 140        | 120        | 120        | 129        | ---        | ---        |
| Animal 2   | 80                  | 104            | 106      | 80         | 79         | 90         | 92         | ---        | ---        |
| Animal 3   | 124                 | 96             | 88       | 88         | 89         | 94         | 92         | ---        | ---        |
| Animal 4   | 100                 | 84             | 99       | 97         | 101        | 105        | 108        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 92                  | 80             | 101      | 92         | 98         | 115        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 116                 | 96             | 110      | 123        | 112        | 119        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 180                 | 92             | 105      | 94         | 123        | 109        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 104                 | 100            | 114      | 112        | 116        | 128        | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT2</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 112                 | 116            | 111      | 101        | 99         | 110        | 103        | ---        | ---        |
| Animal 2   | 102                 | 92             | 115      | 88         | 92         | 96         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 148                 | 120            | 105      | 100        | 88         | 84         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 4   | 136                 | 97             | 73       | 56         | 84         | 126        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 112                 | 87             | 102      | 97         | 95         | 101        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 100                 | 96             | 111      | 80         | 82         | 82         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 140                 | 138            | 130      | 117        | 136        | 136        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 120                 | 124            | 119      | 99         | 101        | 121        | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT4</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 120                 | 80             | 90       | 99         | 84         | 80         | 105        | ---        | ---        |
| Animal 2   | 100                 | 84             | 81       | 92         | 111        | 107        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 160                 | 120            | 107      | 104        | 96         | 116        | 110        | 104        | ---        |
| Animal 4   | 120                 | 126            | 103      | 125        | 140        | 135        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 116                 | 72             | 79       | 67         | 62         | 62         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 134                 | 97             | 111      | 92         | 83         | 83         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 120                 | 116            | 111      | 111        | 113        | 108        | 105        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 108                 | 104            | 78       | 73         | 75         | 72         | 85         | ---        | ---        |

Tabela 2. Frequência respiratória (mov/min) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 44                  | 40             | 28       | 24         | 8          | 12         | 12         | ---        | ---        |
| Animal 2   | 40                  | 36             | 12       | 16         | 16         | 16         | 14         | ---        | ---        |
| Animal 3   | 40                  | 24             | 8        | 8          | 14         | 20         | 18         | ---        | ---        |
| Animal 4   | 20                  | 18             | 15       | 15         | 10         | 11         | 12         | ---        | ---        |
| Animal 5   | 28                  | 20             | 19       | 13         | 18         | 18         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 60                  | 34             | 19       | 22         | 13         | 14         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 40                  | 44             | 10       | 20         | 12         | 11         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 28                  | 24             | 10       | 9          | 8          | 12         | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT2</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 40                  | 40             | 18       | 14         | 20         | 16         | 21         | ---        | ---        |
| Animal 2   | 40                  | 32             | 12       | 20         | 18         | 16         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 32                  | 32             | 17       | 15         | 14         | 15         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 4   | 30                  | 28             | 13       | 16         | 14         | 18         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 32                  | 23             | 15       | 24         | 20         | 16         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 40                  | 20             | 12       | 20         | 20         | 20         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 60                  | 52             | 13       | 10         | 12         | 11         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 60                  | 30             | 14       | 12         | 11         | 13         | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT4</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 28                  | 16             | 16       | 20         | 12         | 16         | 20         | ---        | ---        |
| Animal 2   | 48                  | 44             | 20       | 12         | 4          | 12         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 60                  | 48             | 12       | 12         | 16         | 12         | 16         | 16         | ---        |
| Animal 4   | 30                  | 26             | 12       | 18         | 18         | 17         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 24                  | 20             | 16       | 15         | 16         | 16         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 24                  | 22             | 12       | 15         | 16         | 16         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 36                  | 30             | 13       | 9          | 12         | 10         | 10         | ---        | ---        |
| Animal 8   | 40                  | 36             | 10       | 12         | 12         | 12         | 11         | ---        | ---        |

Tabela 3. Pressão arterial sistólica (mmHg) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 180                 | 116            | 90       | 124        | 90         | 100        | 88         | ---        | ---        |
| Animal 2   | 170                 | 160            | 160      | 150        | 154        | 150        | 150        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 140                 | 110            | 60       | 120        | 100        | 115        | 110        | ---        | ---        |
| Animal 4   | 125                 | 110            | 80       | 97         | 102        | 96         | 102        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 130                 | 130            | 100      | 98         | 120        | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 160                 | 123            | 97       | 103        | 99         | 95         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 132                 | 125            | 87       | 115        | 115        | 96         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 132                 | 110            | 70       | 140        | 108        | 94         | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT2</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 140                 | 140            | 92       | 90         | 120        | 118        | 110        | ---        | ---        |
| Animal 2   | 140                 | 110            | 100      | 143        | 137        | 140        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 130                 | 115            | 95       | 114        | 120        | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 4   | 140                 | 128            | 105      | 108        | 106        | 112        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 130                 | 115            | 91       | 115        | 120        | 115        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 135                 | 112            | 86       | 121        | 118        | 118        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 125                 | 123            | 97       | 108        | 115        | 108        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 150                 | 120            | 90       | 98         | 100        | 102        | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT4</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 100                 | 90             | 70       | 100        | 50         | 120        | 120        | ---        | ---        |
| Animal 2   | 130                 | 110            | 82       | 96         | 100        | 100        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 144                 | 108            | 80       | 94         | 80         | 90         | 80         | 90         | ---        |
| Animal 4   | 170                 | 125            | 82       | 110        | 90         | 103        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 140                 | 105            | 90       | 102        | 107        | 107        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 200                 | 108            | 87       | 126        | 117        | 117        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 140                 | 125            | 80       | 106        | 105        | 90         | 90         | ---        | ---        |
| Animal 8   | 150                 | 150            | 105      | 112        | 130        | 102        | 103        | ---        | ---        |

Tabela 4. Temperatura retal (T °C) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 39,2                | 39,1           | 38,3     | 37,8       | 37,5       | 37,2       | 39,3       | ---        | ---        |
| Animal 2   | 38,4                | 38,9           | 38,6     | 38,4       | 38,2       | 38,1       | 38,0       | ---        | ---        |
| Animal 3   | 38,5                | 38,2           | 37,4     | 37,5       | 37,4       | 37,5       | 37,2       | ---        | ---        |
| Animal 4   | 38,2                | 38,5           | 37,2     | 37,3       | 37,1       | 37,2       | 37,2       | ---        | ---        |
| Animal 5   | 39,1                | 39,0           | 37,3     | 37,2       | 37,0       | 36,7       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 38,3                | 38,9           | 38,1     | 37,8       | 37,6       | 37,3       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 38,7                | 38,6           | 38,2     | 37,8       | 37,6       | 37,3       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 39,1                | 38,8           | 37,8     | 37,6       | 37,2       | 36,9       | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT2</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 39,1                | 37,9           | 38,3     | 38,6       | 38,4       | 38,0       | 37,8       | ---        | ---        |
| Animal 2   | 39,1                | 38,7           | 38,6     | 38,3       | 38,1       | 38,1       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 38,4                | 39,0           | 38,0     | 37,9       | 37,8       | 37,6       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 4   | 38,4                | 39,2           | 38,4     | 38,2       | 37,6       | 37,2       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 38,6                | 37,9           | 36,8     | 36,9       | 36,6       | 36,6       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 38,6                | 37,8           | 38,0     | 38,1       | 37,8       | 37,8       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 39,8                | 39,7           | 38,4     | 38,2       | 38,3       | 38,2       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 38,3                | 39,5           | 38,1     | 38,1       | 37,8       | 37,7       | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT4</b> | <b>Antes da MPA</b> | <b>15' MPA</b> | <b>I</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------------|----------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 38,7                | 38,5           | 38,5     | 36,5       | 36,2       | 36,8       | 37,0       | ---        | ---        |
| Animal 2   | 38,7                | 38,8           | 37,8     | 37,4       | 37,2       | 37,0       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 39,1                | 38,9           | 38,2     | 38,0       | 37,9       | 37,8       | 37,6       | 37,1       | ---        |
| Animal 4   | 38,6                | 38,2           | 37,7     | 37,6       | 37,4       | 37,1       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 38,8                | 38,7           | 37,6     | 37,5       | 37,1       | 37,1       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 38,6                | 38,2           | 38,1     | 37,8       | 37,5       | 37,5       | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 39,2                | 39,2           | 38,6     | 38,4       | 38,4       | 38,4       | 38,4       | ---        | ---        |
| Animal 8   | 39,1                | 39,4           | 38,4     | 38,0       | 37,9       | 37,9       | 37,8       | ---        | ---        |

Tabela 5. Saturação de pulso de oxigênio (%) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Início</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 98            | 98         | 99         | 98         | 99         | ---        | ---        |
| Animal 2   | 98            | 97         | 98         | 99         | 98         | ---        | ---        |
| Animal 3   | 99            | 98         | 96         | 98         | 97         | ---        | ---        |
| Animal 4   | 98            | 97         | 98         | 98         | 99         | ---        | ---        |
| Animal 5   | 98            | 98         | 98         | 99         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 98            | 97         | 97         | 97         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 98            | 98         | 100        | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 99            | 98         | 99         | 99         | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT2</b> | <b>Início</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 96            | 98         | 97         | 97         | 96         | ---        | ---        |
| Animal 2   | 99            | 99         | 97         | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 100           | 98         | 97         | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 4   | 97            | 96         | 99         | 99         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 99            | 96         | 100        | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 99            | 98         | 100        | 100        | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 98            | 96         | 100        | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 8   | 98            | 99         | 99         | 99         | ---        | ---        | ---        |

| <b>GT4</b> | <b>Início</b> | <b>10'</b> | <b>20'</b> | <b>30'</b> | <b>40'</b> | <b>50'</b> | <b>60'</b> |
|------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Animal 1   | 98            | 99         | 97         | 94         | 99         | ---        | ---        |
| Animal 2   | 99            | 97         | 98         | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 3   | 100           | 98         | 99         | 99         | 100        | 99         | ---        |
| Animal 4   | 99            | 99         | 99         | 99         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 5   | 99            | 98         | 98         | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 6   | 99            | 99         | 98         | 98         | ---        | ---        | ---        |
| Animal 7   | 98            | 98         | 98         | 98         | 98         | ---        | ---        |
| Animal 8   | 99            | 99         | 99         | 99         | 99         | ---        | ---        |

Tabela 6. Valores de pH (unidades) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 7,28                | 7,14       |
| Animal 2   | 7,30                | 7,34       |
| Animal 3   | 7,37                | 7,37       |
| Animal 4   | 7,37                | 7,44       |
| Animal 5   | 7,34                | 7,33       |
| Animal 6   | 7,37                | 7,27       |
| Animal 7   | 7,35                | 7,30       |
| Animal 8   | 7,46                | 7,29       |

| <b>GT2</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 7,30                | 7,28       |
| Animal 2   | 7,32                | 7,34       |
| Animal 3   | 7,28                | 7,27       |
| Animal 4   | 7,34                | 7,33       |
| Animal 5   | 7,42                | 7,39       |
| Animal 6   | 7,35                | 7,38       |
| Animal 7   | 7,23                | 7,27       |
| Animal 8   | 7,41                | 7,39       |

| <b>GT4</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 7,29                | 7,22       |
| Animal 2   | 7,41                | 7,23       |
| Animal 3   | 7,32                | 7,31       |
| Animal 4   | 7,31                | 7,36       |
| Animal 5   | 7,34                | 7,43       |
| Animal 6   | 7,34                | 7,39       |
| Animal 7   | 7,37                | 7,42       |
| Animal 8   | 7,36                | 7,39       |



Tabela 7. Pressão parcial de gás carbônico (mmHg) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 42,7                | 64,8       |
| Animal 2   | 41,3                | 33,4       |
| Animal 3   | 40,9                | 38,2       |
| Animal 4   | 37,4                | 26,5       |
| Animal 5   | 38,5                | 38,0       |
| Animal 6   | 35,6                | 43,4       |
| Animal 7   | 43,5                | 45,4       |
| Animal 8   | 34,3                | 25,6       |

| <b>GT2</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 44,9                | 46,2       |
| Animal 2   | 43,7                | 34,5       |
| Animal 3   | 53,5                | 48,5       |
| Animal 4   | 41,0                | 36,1       |
| Animal 5   | 39,8                | 39,6       |
| Animal 6   | 35,6                | 35,4       |
| Animal 7   | 40,1                | 51,2       |
| Animal 8   | 35,5                | 33,4       |

| <b>GT4</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 41,6                | 43,7       |
| Animal 2   | 25,5                | 48,1       |
| Animal 3   | 38,2                | 37,3       |
| Animal 4   | 49,0                | 38,2       |
| Animal 5   | 49,1                | 35,1       |
| Animal 6   | 47,2                | 40,4       |
| Animal 7   | 42,7                | 32,3       |
| Animal 8   | 43,0                | 24,7       |

Tabela 8. Pressão parcial de oxigênio (mmHg) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 105,5               | 196,4      |
| Animal 2   | 290                 | 338        |
| Animal 3   | 77,9                | 290,9      |
| Animal 4   | 203,5               | 371,2      |
| Animal 5   | 112,7               | 136,1      |
| Animal 6   | 101,2               | 337,7      |
| Animal 7   | 182,2               | 429,0      |
| Animal 8   | 64,9                | 253,8      |

| <b>GT2</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 72,1                | 56,7       |
| Animal 2   | 91,5                | 342,7      |
| Animal 3   | 140,9               | 281,9      |
| Animal 4   | 172,9               | 372,6      |
| Animal 5   | 195,3               | 374,0      |
| Animal 6   | 124,7               | 382,8      |
| Animal 7   | 128,4               | 424,8      |
| Animal 8   | 164,0               | 400,9      |

| <b>GT4</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 72,7                | 415,1      |
| Animal 2   | 90,4                | 245,8      |
| Animal 3   | 66,1                | 319,6      |
| Animal 4   | 229,7               | 468,4      |
| Animal 5   | 234,6               | 369,0      |
| Animal 6   | 269,6               | 412,0      |
| Animal 7   | 181,2               | 346,3      |
| Animal 8   | 96,8                | 323,3      |

Tabela 9. Bicarbonato (mmol/L) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 20,4                | 22,0       |
| Animal 2   | 20,0                | 17,9       |
| Animal 3   | 23,2                | 22,0       |
| Animal 4   | 21,2                | 17,8       |
| Animal 5   | 20,6                | 19,7       |
| Animal 6   | 20,2                | 19,6       |
| Animal 7   | 23,9                | 22,0       |
| Animal 8   | 24,1                | 25,6       |

  

| <b>GT2</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 21,7                | 21,6       |
| Animal 2   | 22,3                | 18,4       |
| Animal 3   | 24,6                | 21,9       |
| Animal 4   | 21,6                | 18,6       |
| Animal 5   | 25,5                | 23,6       |
| Animal 6   | 19,5                | 20,8       |
| Animal 7   | 16,6                | 23,1       |
| Animal 8   | 22,3                | 20,0       |

  

| <b>GT4</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | 19,6                | 17,7       |
| Animal 2   | 15,6                | 19,7       |
| Animal 3   | 19,4                | 18,4       |
| Animal 4   | 24,4                | 21,5       |
| Animal 5   | 26,3                | 22,9       |
| Animal 6   | 25,0                | 23,9       |
| Animal 7   | 24,3                | 20,8       |
| Animal 8   | 24,0                | 24,7       |

Tabela 10. Excesso ou déficit de base (mmol/L) de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | -5,8                | -8,4       |
| Animal 2   | -6,0                | -6,7       |
| Animal 3   | -1,8                | -2,6       |
| Animal 4   | -3,5                | -4,7       |
| Animal 5   | -4,5                | -5,6       |
| Animal 6   | -4,3                | -6,9       |
| Animal 7   | -1,5                | -4,2       |
| Animal 8   | 0,8                 | -1,5       |

| <b>GT2</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | -4,6                | -5,0       |
| Animal 2   | -3,6                | -6,3       |
| Animal 3   | -2,6                | -5,0       |
| Animal 4   | -3,8                | -6,5       |
| Animal 5   | 1,1                 | -1,1       |
| Animal 6   | -5,2                | -3,4       |
| Animal 7   | -10,2               | -4,0       |
| Animal 8   | -1,6                | -4,0       |

| <b>GT4</b> | <b>Após indução</b> | <b>30'</b> |
|------------|---------------------|------------|
| Animal 1   | -6,5                | -9,8       |
| Animal 2   | -7,4                | -7,7       |
| Animal 3   | -6,1                | -7,2       |
| Animal 4   | -2,0                | -3,3       |
| Animal 5   | 0,1                 | -0,8       |
| Animal 6   | -1,0                | -0,9       |
| Animal 7   | -0,9                | -2,6       |
| Animal 8   | -1,3                | -0,1       |

Tabela 11. Valores médios dos escores de analgesia obtidos entre dois observadores de cadelas submetidas a ovariossalpingohisterectomia após tratamento preemptivo com tramadol via intravenosa nas doses de 1mg/kg (GT1), 2mg/kg (GT2) e 4mg/kg (GT4).

| <b>GT1</b> | <b>1 hora</b> | <b>3 horas</b> | <b>6 horas</b> | <b>12 horas</b> |
|------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| Animal 1   | 2             | 1              | 1              | 2               |
| Animal 2   | 3             | 2,5            | 2              | 1,5             |
| Animal 3   | 1             | 1              | 1              | 1               |
| Animal 4   | 2             | 5              | 5,5            | 2               |
| Animal 5   | 5             | 4,5            | 4              | 6               |
| Animal 6   | 3             | 4              | 1,5            | 1,5             |
| Animal 7   | 1             | 1              | 2              | 2,5             |
| Animal 8   | 3             | 2              | 2              | 2,5             |

  

| <b>GT2</b> | <b>1 hora</b> | <b>3 horas</b> | <b>6 horas</b> | <b>12 horas</b> |
|------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| Animal 1   | 3             | 1              | 2              | 1,5             |
| Animal 2   | 5             | 2              | 3              | 3,5             |
| Animal 3   | 2             | 1              | 0,5            | 3               |
| Animal 4   | 1,5           | 2              | 2              | 1,5             |
| Animal 5   | 3             | 3              | 0              | 0               |
| Animal 6   | 1             | 0,5            | 1              | 3               |
| Animal 7   | 1             | 1              | 2              | 3               |
| Animal 8   | 4             | 0              | 1              | 0               |

  

| <b>GT4</b> | <b>1 hora</b> | <b>3 horas</b> | <b>6 horas</b> | <b>12 horas</b> |
|------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| Animal 1   | 2             | 0,5            | 1              | 2               |
| Animal 2   | 1             | 0,5            | 2              | 1               |
| Animal 3   | 2             | 1,5            | 2              | 1               |
| Animal 4   | 2             | 1              | 1              | 4               |
| Animal 5   | 1             | 1              | 1              | 1               |
| Animal 6   | 1,5           | 1              | 1              | 0               |
| Animal 7   | 1             | 1              | 0,5            | 2               |
| Animal 8   | 0             | 0              | 3              | 3               |

## NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. **CIÊNCIA RURAL** - Revista Científica do Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Maria publica artigos científicos, revisões bibliográficas e notas referentes à área de Ciências Agrárias que deverão ser destinados com exclusividade.
2. Os artigos científicos e notas devem ser encaminhados em três vias, revisões bibliográficas em quatro vias, datilografados e/ou editados em idioma Português ou Inglês e paginados. O trabalho deverá ser digitado em folha com tamanho A4 210 x 297mm, com no **máximo, 28 linhas em espaço duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12. O máximo de páginas será 15 para artigos científicos, 20 para revisão bibliográfica e 8 para nota, incluindo tabelas, gráficos e ilustrações**. Cada gráfico, figura, ilustração ou tabela equivale a uma página. Enviar a forma digitalizada somente quando solicitada.
3. O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão; Agradecimento(s); Fontes de Aquisição, quando houver, e Referências . **Antes das referências deverá também ser descrito quando apropriado que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.**
4. A revisão bibliográfica deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Introdução; Desenvolvimento; Conclusão; Referências. **Antes das referências deverá também ser descrito quando apropriado que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.**
5. A nota deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Abstract; Key words; Texto [sem subdivisão, porém com introdução; metodologia; resultados e discussão e conclusão (podendo conter tabelas ou figuras)]; Fontes de aquisição se houver; Referências. **Antes das referências deverá também ser descrito quando apropriado que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais foram realizados de acordo com normas éticas.**
6. Não serão fornecidas separatas. Os artigos estão disponíveis no formato pdf no endereço eletrônico da revista ([www.scielo.br/cr](http://www.scielo.br/cr)).
7. Os nomes dos autores deverão ser colocados por extenso abaixo do título, um ao lado do outro, seguidos de números que serão repetidos no rodapé, para a especificação (departamento, instituição, cidade, estado e país) e indicação de autor para correspondência (com endereço completo, CEP e obrigatoriamente E-mail). Faculta-se a não identificação da autoria em duas cópias dos artigos enviados.
8. As citações dos autores, no texto, deverão ser feitas com letras maiúsculas seguidas do ano de publicação, conforme exemplos. Esses resultados estão de acordo com os reportados por MILLER & KIPLINGER (1966) e LEE et al. (1996), como uma má formação congênita (MOULTON, 1978).
9. As Referências deverão ser efetuadas conforme ABNT (NBR 6023/2000).

**9.1.** Citação de livro:

JENNINGS, P.B. **The practice of large animal surgery**. Philadelphia : Saunders, 1985. 2v.  
 TOKARNIA, C.H. et al. (Três autores) **Plantas tóxicas da Amazônia a bovinos e outros herbívoros**. Manaus : INPA, 1979. 95p.

**9.2.** Capítulo de livro com autoria:

GORBAMAN, A. A comparative pathology of thyroid. In: HAZARD, J.B.; SMITH, D.E. **The thyroid**. Baltimore : Williams & Wilkins, 1964. Cap.2, p.32-48.

**9.3.** Capítulo de livro sem autoria:

COCHRAN, W.C. The estimation of sample size. In: \_\_\_\_\_. **Sampling techniques**. 3.ed. New York : John Wiley, 1977. Cap.4, p.72-90.

TURNER, A.S.; McILWRAITH, C.W. Fluidoterapia. In: \_\_\_\_\_. **Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte**. São Paulo : Roca, 1985. p.29-40.

**9.4.** Artigo completo:

AUDE, M.I.S. et al. (Mais de 2 autores) Época de plantio e seus efeitos na produtividade e teor de sólidos solúveis no caldo de cana-de-açúcar. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.22, n.2, p.131-137, 1992.

**9.5.** Resumos:

RIZZARDI, M.A.; MILGIORANÇA, M.E. Avaliação de cultivares do ensaio nacional de girassol, Passo Fundo, RS, 1991/92. In: JORNADA DE PESQUISA DA UFSM, 1., 1992, Santa Maria, RS. **Anais...** Santa Maria : Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, 1992. V.1. 420p. p.236.

**9.6.** Tese, dissertação:

COSTA, J.M.B. **Estudo comparativo de algumas características digestivas entre bovinos (Charolês) e bubalinos (Jafarabad)**. 1986. 132f. Monografia/Dissertação/Tese (Especialização/Mestrado/Doutorado em Zootecnia) - Curso de Pós-graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Santa Maria.

**9.7.** Boletim:

ROGIK, F.A. **Indústria da lactose**. São Paulo : Departamento de Produção Animal, 1942. 20p. (Boletim Técnico, 20).

**9.8.** Informação verbal:

identificada no próprio texto logo após a informação, através da expressão entre parênteses.

Exemplo: ... são achados descritos por Vieira (1991 - Informe verbal). Ao final do texto, antes das Referências Bibliográficas, citar o endereço completo do autor (incluir E-mail), e/ou local, evento, data e tipo de apresentação na qual foi emitida a informação.

**9.9.** Documentos eletrônicos:

MATERA, J.M. **Afecções cirúrgicas da coluna vertebral: análise sobre as possibilidades do tratamento cirúrgico**. São Paulo : Departamento de Cirurgia, FMVZ-USP, 1997. 1 CD.

LeBLANC, K.A. **New development in hernia surgery**. Capturado em 22 mar. 2000. Online. Disponível na Internet <http://www.medscape.com/Medscape/surgery/TreatmentUpdate/1999/tu01/public/toc-tu01.html>.

UFRGS. Transgênicos. **Zero Hora Digital**, Porto Alegre, 23 mar. 2000. Especiais. Capturado em 23 mar. 2000. Online. Disponível na Internet: <http://www.zh.com.br/especial/index.htm>.

ONGPHIPHADHANAKUL, B. Prevention of postmenopausal bone loss by low and conventional doses of calcitriol or conjugated equine estrogen. **Maturitas**, (Ireland), v.34, n.2, p.179-184, Feb 15, 2000. Obtido via base de dados MEDLINE. 1994-2000. 23 mar. 2000. Online. Disponível na Internet <http://www.Medscape.com/server-java/MedlineSearchForm>.

MARCHIONATTI, A.; PIPPI, N.L. Análise comparativa entre duas técnicas de recuperação de úlcera de córnea não infectada em nível de estroma médio. In: SEMINARIO LATINOAMERICANO DE CIRURGIA VETERINÁRIA, 3., 1997, Corrientes, Argentina. **Anais...** Corrientes : Facultad de Ciencias Veterinarias - UNNE, 1997. Disquete. 1 disquete de 31/2. Para uso em PC.

**10.** Desenhos, gráficos e fotografias serão denominados figuras e terão o número de ordem em algarismos arábicos. Tabelas e figuras devem ser enviadas à parte, cada uma sendo considerada uma página. Os desenhos e gráficos (em largura de 7,5 ou 16cm) devem ser feitos em editor gráfico impresso a laser, em papel fotográfico glossy sempre em qualidade máxima, e devem conter no verso o nome do autor, orientação da borda superior e o número das legendas correspondentes, as quais devem estar em folhas à parte. Alternativamente, após aprovação as figuras poderão ser enviadas digitalizadas com ao menos 800dpi, em extensão .tiff. Fotografias, desenhos e gráficos devem ser enviados, obrigatoriamente, em três vias. As tabelas devem conter a palavra tabela, seguida do número de ordem em algarismo arábico e não devem exceder uma lauda.

**11.** Os conceitos e afirmações contidos nos artigos serão de inteira responsabilidade do(s) autor(es).

**12.** O ofício de encaminhamento dos artigos deve conter, obrigatoriamente, a assinatura de todos os autores ou termo de compromisso do autor principal, responsabilizando-se pela inclusão dos co-autores.

**13.** Lista de verificação - [Checklist](#)

**14.** Taxas de publicação e tramitação

Ciência Rural cobra taxas de tramitação e publicação de artigos. A taxa para tramitação será o equivalente a US\$ 7,00 por trabalho submetido; e a taxa para publicação será de US\$ 10,00 por página impressa. Os pagamentos deverão ser feitos em reais (R\$), de acordo com a taxa de câmbio comercial do dia. Essas taxas deverão ser pagas no Banco do Brasil, Agência 1484-2, Conta Corrente 250945-8 em nome da FATEC – Projeto 96945. Alternativamente poderá ser enviado um cheque no valor correspondente em nome da FATEC. Pagamentos por [cartão de crédito VISA](#) são também aceitos. A submissão do artigo ([modelo](#)) deverá ser obrigatoriamente acompanhada do recibo da taxa de tramitação (cheque correspondente ou cartão de crédito). **A taxa de submissão é obrigatória para todos os trabalhos independentemente de ser assinante.** A taxa de publicação (Faça o download do arquivo para pagamento da [taxa de publicação](#)) somente deverá ser paga (e o comprovante anexado) após a revisão final das provas do manuscrito pelos autores. **Os pesquisadores assinantes da Ciência Rural não pagarão a taxa de publicação, se pelo menos um dos autores for assinante** (Faça o download do arquivo para [assinatura](#)). Professores do Centro de Ciências Rurais e os Programas de Pós-graduação do Centro têm seus artigos previamente pagos por esse Centro, estando isentos da taxa de publicação, devendo, no entanto, pagar a taxa de tramitação. No caso de impressão colorida, todos os trabalhos publicados deverão pagar um adicional de US\$ 120,00 equivalente por página impressa, independentemente do número de figuras na respectiva página. Este pagamento também deverá ser anexado no momento da devolução do artigo rubricado obedecendo uma das duas formas previamente mencionadas. O remetente do numerário deverá deixar claro em nome de quem o recibo deverá ser emitido, pessoa física enviar o número do CIC e no caso de pessoa jurídica CNPJ e inscrição estadual caso não seja isento (ex.: instituições privadas).

**15.** Os artigos serão publicados em ordem de aprovação.

**16.** Os artigos não aprovados serão devolvidos.

**17.** Em caso de dúvida, consultar artigos de fascículos já publicados antes de dirigir-se à Comissão Editorial.