

## **ANALGESIA TRANSOPERATÓRIA DO TRAMADOL POR VIA EPIDURAL EM GATAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA – RESULTADOS PARCIAIS**

### **TRANSOPERATORY ANALGESIA OF EPIDURAL TRAMADOL IN CATS UNDERGOING ELECTIVE OVARIOHYSTERECTOMY – PARTIAL RESULTS**

<sup>1</sup>FRANCO, I. G.; <sup>1</sup>SOUZA, A. R.; <sup>2</sup>FLORIANO, B. P.

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-UNIFIO

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-UNIFIO

#### **RESUMO**

Poucos são os estudos que investiguem a analgesia transoperatória proporcionada pelo tramadol sem combinação com anestésicos locais em procedimentos intra-abdominais. O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade da analgesia transoperatória conferida pelo tramadol por via epidural em gatas submetidas à ovariectomia eletiva. Para esse fim, estão sendo utilizadas 20 gatas saudáveis, alocadas em dois grupos: GC, NaCl 0,9% 0,3 mL/kg; e GT, tramadol 1 mg/kg diluído até o mesmo volume final. Os animais são induzidos e mantidos com infusão contínua de propofol entre 0,4 e 0,8 mg/kg/min até o final do procedimento. As variáveis frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e pressão arterial sistólica (PAS) são colhidas antes da anestesia epidural (MB), após a anestesia epidural (MAE), no início da incisão cirúrgica (MIC), no pinçamento do primeiro pedículo ovariano (MP1), no pinçamento do segundo pedículo ovariano (MP2), no pinçamento do coto uterino (MCU), ao início da sutura de cavidade abdominal (MIS) e ao final da sutura (MFS). A resposta nociceptiva em cada momento está sendo observada e é administrado o fentanil na dose de 2 µg/kg IV caso haja alteração de 20% nas variáveis. Ao final, os dados serão analisados por meio de ANOVA com medidas repetidas seguida de teste de Tukey ou teste de Friedman seguido de teste de Dunn. A relação entre o número de resgates analgésicos e os protocolos será avaliada por teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Todas as análises serão realizadas sob 5% de significância.

**Palavras-chave:** Dor. Opióide. Felinos. Anestesia De Neuroeixo.

#### **ABSTRACT**

Few studies today address trans-operative analgesia provided by tramadol without local anesthetics for intra-abdominal procedures. The objective of this study is to assess the quality of trans-operative analgesia of epidural tramadol in cats undergoing elective ovariohysterectomy. For this purpose, 20 healthy queens will be included in the study, comprising two groups: GC, 0.9% NaCl at 0.3 mL/kg; and GT, tramadol 1 mg/kg in saline to the same final volume. The subjects are induced to anesthesia and maintained with a propofol infusion at 0.4-0.8 mg/kg/min until the end of surgery. Variables heart rate (HR), respiratory rate (FR) and systolic blood pressure (SAP) are recorded prior to epidural anesthesia (MB), after the epidural injection (MAE), at surgical incision (MIC), at the first ovarian pedicle clamping (MP1), at the second pedicle clamping (MP2), at uterine stump clamping (MCU), at the beginning of abdominal cavity closure (MIS) and at the end of skin closure (MFS). The nociceptive response at each time point is observed and fentanyl 2 µg/kg will be administered IV in case of a 20% increase is seen on the variables. At the end of the study, data will be analyzed using ANOVA for repeated measures followed by Tukey test or Friedman followed by Dunn test. The association between the number of rescue analgesia boluses and the anesthetic protocols will be assessed using chi-square test or Fisher's exact test. All analyses will be performed under 5% significance.

**Keywords:** Pain. Opioid. Feline. Neuroaxis Anesthesia.

#### **INTRODUÇÃO**

Os felinos, na América do Norte, Ásia e em muitos países europeus superam os cães como animais de estimação, implicando no aumento significativo de casos

cirúrgicos desta espécie na rotina da clínica médica de pequenos animais, com consequente aumento na pesquisa clínica e experimental do manejo da dor aguda nessa espécie (BOSCH et al., 2012; INGWERSEN et al., 2012; POLSON et al., 2012; LAWAL; ADETUNJI, 2009).

Das técnicas de bloqueio locorregional (BLR), a anestesia epidural é a mais utilizada na rotina médico-veterinária e confere potente analgesia retroumbilical e relaxamento muscular (VALVERDE, 2008). Esse procedimento anestésico é muito utilizado pelos profissionais da área, porém existe relutância na sua utilização devido à maior dificuldade anatômica em felinos, pois na espécie há uma extensão caudal da medula espinhal e espaço subaracnóideo (diferente dos cães, que terminam em L6 a medula e L7 o espaço subaracnóideo), havendo maior probabilidade de ocorrer punção subaracnóidea. Porém, com a realização adequada da técnica a chance de lesão neurológica é baixa (LAMONT, 2002; BENITO et al., 2008).

Os opioides quando administrados pela via epidural devem se difundir pela dura-máter e passar para o corno dorsal, impedindo a liberação de substância P e a despolarização dos receptores pós-sinápticos para hiperpolarizar as células, produzindo efeitos sem alterações motoras (JONES, 2001).

O tramadol possui efeitos analgésicos através da produção do metabólito O-desmetiltramadol (M1), que possui efeito agonista no receptor opioide  $\mu$ . Nos gatos, a produção do metabólito M1 é considerável em relação à quantidade necessária em humanos para analgesia na utilização de tramadol (KUKANICH; WIESE, 2015).

Hermeto et al. (2015) e Castro et al. (2009) realizaram estudos com a utilização de tramadol pela via epidural em gatos e avaliaram sua analgesia por meio de pinçamento ao longo da pele dos animais, sem o estímulo doloroso de um procedimento cirúrgico. Contudo, ainda não há estudos que investiguem a analgesia transoperatória proporcionada pelo tramadol sem combinação com anestésicos locais em procedimentos intra-abdominais, como castrações, em felinos.

Levando em consideração a grande utilização de tramadol somente como analgésico e a baixa quantidade de estudos realizados com a utilização do fármaco pela via epidural em gatos, e que os estudos realizados não utilizaram o estímulo doloroso de um procedimento cirúrgico e nem o uso do tramadol sem combinações com anestésicos locais, este estudo pretende avaliar a analgesia promovida pelo tramadol por esta via durante o período transoperatório de gatas submetidas à ovariectomia eletiva. Trata-se de estudo original com emprego do tramadol

por via epidural na espécie felina com finalidade de avaliação da qualidade analgésica transoperatória.

O objetivo geral do presente estudo é avaliar a qualidade da analgesia transoperatória conferida pelo tramadol por via epidural em gatas submetidas à ovariectomia eletiva. Constituem objetivos específicos do estudo verificar a incidência de respostas nociceptivas durante os momentos de maior estímulo algico do procedimento de ovariectomia eletiva com analgesia epidural utilizando tramadol, comparar a intensidade da resposta nociceptiva em animais que receberam analgesia epidural com tramadol ou somente solução salina e avaliar a qualidade da analgesia pós-operatória imediata de gatas submetidas ou não à analgesia epidural com tramadol no momento da recuperação anestésica.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo está sendo conduzido junto ao serviço de Anestesiologia Veterinária do Hospital Veterinário Roque Quagliato do Centro Universitário de Ourinhos (UNIFIO). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) sob protocolo número 004/2019.

Estão sendo utilizadas no estudo 20 gatas sem raça definida, com peso entre 2 e 5 kg e idade de 6 meses a 6 anos, as quais são submetidas à cirurgia de ovariectomia (OHE) eletiva como parte de seu atendimento na rotina hospitalar. Antes de cada procedimento, os animais são submetidos a exame físico (frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de preenchimento capilar, temperatura retal, coloração de mucosas e grau de hidratação) e hemograma completo. Somente são incluídos no estudo animais saudáveis segundo esses exames. Também são incluídas no estudo somente as gatas cujos tutores assinam previamente uma autorização formal.

Os animais estão sendo alocados aleatoriamente por meio de sorteio em dois grupos experimentais (n=10 por grupo), GC, NaCl 0,9% 0,3 mL/kg; e GT, tramadol<sup>1</sup> 1 mg/kg. O volume final dos dois grupos é o mesmo, sendo o tramadol diluído com NaCl 0,9%.

Antes das anestésias, as gatas são submetidas a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas. Todos os animais recebem medicação pré-anestésica (MPA)

---

<sup>1</sup> Tramadon® - Cristália produtos químicos farmacêuticos LTDA - Itapira/SP.

com cetamina<sup>2</sup> 10 mg/kg, xilazina<sup>3</sup> 0,5 mg/kg e morfina 0,2<sup>4</sup> mg/kg por via intramuscular (IM). Seguidos 15 minutos a MPA, os animais são preparados para a cirurgia com tricotomia das regiões de interesse e cateterização venosa para administração de fluidos.

A indução anestésica é realizada com propofol em bolus titulado a efeito, até a perda do reflexo palpebral e rotação do bulbo ocular. Em seguida, inicia-se uma infusão contínua na taxa de 0,4-0,8 mg/kg/min segundo Pires et al. (2000), a qual é iniciada no valor mínimo e ajustada conforme plano anestésico cirúrgico para cada indivíduo. Após estabilização do plano anestésico dos animais, as variáveis frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (F<sub>R</sub>), pressão arterial sistólica (PAS) por meio de Doppler ultrassônico são colhidas (momento basal ou MB). Posteriormente, é realizada a anestesia epidural com um dos protocolos segundo os grupos experimentais já descritos. As anestésias epidurais são realizadas por um mesmo anestesista previamente treinado na técnica e que não sabe a qual grupo pertence cada animal, em espaço sacrococcígeo (S3-Co1) utilizando técnica asséptica.

As variáveis FC, F<sub>R</sub> e PAS são novamente colhidas em momentos adicionais durante o procedimento: 5 minutos após administração da anestesia epidural (momento da epidural ou MAE); início da incisão cirúrgica (MIC); pinçamento do primeiro pedículo ovariano (MP1); pinçamento do segundo pedículo ovariano (MP2); pinçamento do coto uterino (MCU); início da sutura de cavidade abdominal (MIS); e momento final da sutura (MFS).

Em cada momento, é realizada a administração de fentanil<sup>5</sup> na dose de 2 µg/kg IV em bolus lento caso haja resposta nociceptiva significativa com os estímulos cirúrgicos, o que é considerado um resgate analgésico. A resposta padrão é a mesma utilizada por Oliva et al. (2018), que considerou aumento de 20% nas variáveis fisiológicas como critério de nocicepção. Ao final do experimento, a qualidade da anestesia fornecida por cada protocolo epidural será comparada em função do número de resgates analgésicos necessários e dos valores numéricos dos parâmetros mensurados nos diferentes momentos. A intenção é verificar se a

---

<sup>2</sup> Dopalen® - Sespo indústria e comércio Ltda uma empresa do grupo Ceva Sante Animale S.A.- Paulínia/SP.

<sup>3</sup> Sedomin® - König Brasil – Mairinque/SP.

<sup>4</sup> Dimorf® 10 mg – Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. – Itapira/SP.

<sup>5</sup> Fentanest® - Cristália produtos químicos farmacêuticos LTDA - Itapira/SP.

analgesia do tramadol é suficiente para manutenção de uma anestesia para OHE eletiva de felinos como único fármaco administrado por essa via.

Ao final da cirurgia, os animais recebem analgesia com tramadol<sup>6</sup> 2 mg/kg e meloxicam<sup>7</sup> 0,1 mg/kg por via subcutânea e somente são dispensados após total recuperação anestésica e ausência de sinais de dor pós-operatória. Neste estudo, não está sendo realizada a avaliação de analgesia residual pós-operatória dos protocolos utilizados, visto que a rotina de atendimento do Hospital Veterinário Roque Quagliato não permite a permanência de animais que não constituam casos de emergência ou terapia intensiva.

Dados numéricos serão inicialmente submetidos a teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Dados paramétricos serão comparados entre grupos por meio de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas seguida de teste de comparação de média de Tukey. Dados não paramétricos serão submetidos a teste de Friedman seguido de teste de Dunn. A relação entre o número de resgates analgésicos e os protocolos utilizados será avaliada por meio de teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Todas as análises serão realizadas sob 5% de significância utilizando o software GraphPad Prism 6.01 (GRAPHPAD, 2012).

## RESULTADOS PARCIAIS

Até o presente momento, dois animais participaram do estudo, os quais foram alocados aleatoriamente por meio de sorteio nos grupos GC (grupo controle) e GT (grupo tramadol). O animal 1 foi alocado no GT e o animal 2 no GC. Os dados individuais das variáveis FC, F<sub>R</sub>, PAS e se foi necessário o resgate analgésico com fentanil encontram-se demonstrados nas Tabela 1 a 4.

**Tabela 1.** Resultados parciais da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), de duas gatas saudáveis nos momentos acordada, antes da anestesia epidural (MB), após a anestesia epidural (MAE), no início da incisão cirúrgica (MIC), no pinçamento do primeiro pedículo ovariano (MP1), no pinçamento do segundo pedículo ovariano (MP2), no pinçamento do coto uterino (MCU), ao início da sutura de cavidade abdominal (MIS) e ao final da sutura (MFS).

		FC (BPM)							
ANIMAL	Acordado	MB	MAE	MIC	MP1	MP2	MCU	MIS	MFS
1	152	156	152	136	176	188	176	170	125

<sup>6</sup> Tramadol® - Cristália produtos químicos farmacêuticos LTDA - Itapira/SP.

<sup>7</sup> Meloxicil® - Ativus Farmacêutica LTDA – Valinhos/SP.

---

2      144      100      124      124      60      122      163      158      132

**Tabela 2.** Resultados parciais da frequência respiratória ( $F_R$ ), em movimentos por minuto (mpm), de duas gatas saudáveis nos momentos acordada, antes da anestesia epidural (MB), após a anestesia epidural (MAE), no início da incisão cirúrgica (MIC), no pinçamento do primeiro pedículo ovariano (MP1), no pinçamento do segundo pedículo ovariano (MP2), no pinçamento do coto uterino (MCU), ao início da sutura de cavidade abdominal (MIS) e ao final da sutura (MFS).

$F_R$ (mpm)									
ANIMAL	Acordado	MB	MAE	MIC	MP1	MP2	MCU	MIS	MFS
1	160	16	12	15	26	29	18	14	14
2	92	16	12	8	6	9	5	10	5

**Tabela 3.** Resultados parciais da pressão arterial sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg), de duas gatas saudáveis nos momentos acordada, antes da anestesia epidural (MB), após a anestesia epidural (MAE), no início da incisão cirúrgica (MIC), no pinçamento do primeiro pedículo ovariano (MP1), no pinçamento do segundo pedículo ovariano (MP2), no pinçamento do coto uterino (MCU), ao início da sutura de cavidade abdominal (MIS) e ao final da sutura (MFS).

PAS (mmHg)									
Animal	Acordado	MB	MAE	MIC	MP1	MP2	MCU	MIS	MFS
1	100	130	140	115	200	160	210	85	80
2	130	170	150	140	200	270	210	210	150

**Tabela 4.** Resultados parciais da necessidade de resgate analgésico de fentanil, de duas gatas saudáveis nos momentos acordada, antes da anestesia epidural (MB), após a anestesia epidural (MAE), no início da incisão cirúrgica (MIC), no pinçamento do primeiro pedículo ovariano (MP1), no pinçamento do segundo pedículo ovariano (MP2), no pinçamento do coto uterino (MCU), ao início da sutura de cavidade abdominal (MIS) e ao final da sutura (MFS).

Necessidade de Resgate de Fentanil 2 mg/kg									
Animal	Acordado	MB	MAE	MIC	MP1	MP2	MCU	MIS	MFS
1	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO
2	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados parciais sugerem que o tramadol por via epidural possa não ser suficiente para a manutenção da analgesia transoperatória durante a ovariectomia eletiva de felinos. Contudo, somente ao término do estudo, por

meio da análise estatística, será possível realizar com maior propriedade essa inferência.

## REFERÊNCIAS

- BENITO, L. S.; MARTINEZ, A. M. A.; BERMEJO, L. F. et al. Anestesia y analgesia epidural. **Argos: Informativo veterinario**, n. 98, p. 40-41, 2008.
- BOSCH, L.; RIVERA DEL ALAMO, M. M.; ANDALUZ, A. et al. Effects of ovariohysterectomy on intra-abdominal pressure and abdominal perfusion pressure in cats. **Veterinary Research**, v. 171, n. 24, p. 622, 2012.
- CASTRO, D. S.; SILVA, M. F. A.; SHIH, A. C. et al. Comparison between the analgesic effects of morphine and tramadol delivered epidurally in cats receiving a standardized noxious stimulation. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 11, n. 12, p. 948-953, 2009.
- GRAPHPAD Prism 6.01. GraphPad Software Inc., 2012.
- HERMETO, L. C.; DEROSI, R.; MARQUES, B. C. et al. Potentiation of epidural lidocaine by co-administering tramadol by either intramuscular or epidural route in cats. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 79, n. 3, p. 214-220, 2015.
- INGWERSEN, W.; FOX, R.; CUNNINGHAM, G. et al. Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic For Feline onychectomy and sterilization. **Canadian Veterinary Journal**, v. 53, n. 3, p. 257-264, 2012.
- JONES, R. S. Epidural analgesia in the dog and cat. **The Veterinary Journal**, v. 161, n. 2, p. 123-131, 2001.
- KUKANICH, B.; WIESE, A. J. Opioids. In: Grimm, K. A.; Lamont, L. A.; Tranquilli, W.J. et al. **Veterinary anesthesia and analgesia**, 5. Ed. Ames: Wiley Blackwell, 2015. p. 11-22.
- LAMONT, L. A. Feline perioperative pain management. **Veterinary Clinic of North America Small Animals Practice**, v. 32, n. 4, p. 747-763, 2002.
- LAWAL, F. M.; ADETUNJI, A. A comparison of epidural anaesthesia with lignocaine, bupivacaine and a lignocaine-bupivacaine mixture in cats. **Journal of South Africa Veterinary Association**, v. 80, n. 4, p. 243-246, 2009.
- OLIVA, V. N. L. S, ALBUQUERQUE, V. B.; FLORIANO, B. P.; ABIMUSSI, C. J. X.; FERREIRA, J. Z.; WAGATSUMA, J. T.; LARANJEIRA, M. G.; SANTOS, P. S. P. Different rates of tramadol infusion for peri and postoperative analgesia in dogs undergoing orthopedic surgery. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec**, v. 71, n. 1, p. 127-136, 2018.
- PIRES, J. S.; CAMPELLO, R. A. V.; FARIA, R. X. Anestesia por infusão contínua de propofol em cães pré-medicados com acepromazina e fentanil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 5, p. 829-834, 2000.



POLSON, S.; TAYLOR, P. M.; YATES, D. Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofen or meloxicam: a prospective, randomised clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 8, p. 553-559, 2012.

VALVERDE, A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. **Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1205-1230, 2008.