

Cortisol sérico e glicemia em cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia

Serum cortisol and blood glucose in bitches treated with tramadol and submitted to ovariectomy

Fátima Maria Caetano Caldeira¹ Humberto Pereira Oliveira²
Eliane Gonçalves Melo² Claudia Martins³ Marilisa Souza Vieira⁴
Cristiano Nicomedes da Silva⁴

RESUMO

O tramadol é um analgésico opióide usado em medicina veterinária, embora existam poucos estudos sobre este fármaco. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito analgésico promovido pela administração do tramadol, mensurando o cortisol sérico e a glicemia de cadelas. Para isso, foram utilizadas 15 fêmeas, submetidas a ovariectomia sob anestesia geral com isoflurano. Os animais foram divididos em três grupos. Grupo 1 (Tep) receberam tramadol pela via epidural (1,0mg kg⁻¹ diluído em água bidestilada ao volume final de 3,0mL) e, após 15 minutos, 3,0mL de água bidestilada pela via intravenosa. No grupo 2 (Tiv), foi administrado 3,0mL de água bidestilada pela via epidural e, após 15 minutos, tramadol pela via intravenosa (1,0mg kg⁻¹ diluído em água bidestilada ao volume final de 3,0mL). No grupo 3 (CT), os animais receberam 3,0mL de água bidestilada pela via epidural e, após 15 minutos, 3,0mL de água bidestilada pela via intravenosa. A eficácia de cada regime analgésico foi avaliada durante 12 horas após a administração da injeção epidural. Não houve diferença significativa entre os grupos experimentais para as variáveis estudadas (P>0,05). Foram observadas diferenças significativas dentro de cada tratamento. No grupo Tep houve aumento do cortisol sérico aos 25 minutos do trans-operatório (M3), em relação ao valor obtido imediatamente após a indução anestésica (M2) (P>0,05). Nos tratamentos Tiv e CT, verificou-se elevação das variáveis duas (M4) e quatro (M5) horas da injeção epidural (P<0,05), quando comparadas ao pré-tratamento (M1). Nesses períodos, as variáveis estudadas no tratamento Tep foram estatisticamente semelhantes ao pré-

tratamento (M1). Com base nos resultados, conclui-se que: 1) a metodologia empregada foi sensível para determinar os momentos de maior estresse cirúrgico, dentre os estudados e 2) o tramadol por via epidural produz analgesia mais duradoura quando comparado à administração intravenosa.

Palavras – chave: cortisol sérico, glicemia, tramadol, epidural, intravenoso, cão, analgesia, anestesia, ovariectomia.

ABSTRACT

Tramadol is an opiate analgesic used in veterinary medicine, although few studies exist on this drug. The objective of this work was to evaluate the analgesic effect promoted by the administration of tramadol, determined the serum cortisol and blood glucose concentrations of female dogs. For that, 15 animals were used, submitted to the ovariectomy under general anesthesia with isoflurane. The animals were assigned into three groups. Group 1 (Tep): received epidural tramadol (1.0mg kg⁻¹ diluted in bi-distilled water at 3.0mL final volume), followed by 3.0mL of bi-distilled water applied intravenously fifteen minutes later. Group 2: (Tiv) 3.0mL of bi-distilled water applied via epidural, following intravenous tramadol (1.0mg kg⁻¹ diluted in bi-distilled water at 3.0mL final volume) applied fifteen minutes later. Group 3 (CT): 3.0mL of bi-distilled water applied via epidural, followed by 3.0mL of bi-distilled water applied intravenously fifteen minutes later. The efficacy of each analgesia regimen was evaluated for 12 hours after epidural. There were no significant differences among the experimental groups to the studied variables (P(0.05). Significant differences

¹Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras (UFLA), CEP: 37200-000, Lavras, MG, Brasil. E-mail: caldeirafat@yahoo.com.br. Autor para correspondência

²Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

³Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC), Betim, MG, Brasil.

⁴Autônomo, Belo Horizonte, MG, Brasil.

were observed in each treatment. In the Tep group, there was a serum cortisol increase in the 25 minutes of the transoperative (M3), in relation to the obtained value right after the anesthesia induction (M2) ($P < 0.05$). In the Tiv and CT groups, we could check an elevation of the variables two (M4) and four (M5) hours of the epidural injection, when compared to the pretreatment (M1) ($P < 0.05$). In these periods, the variables that were studied in the Tep treatment were statistically similar to the pretreatment (M1). According to the results it can be concluded that 1) used methods were sensitive to determine the most stressful surgical moments as well as and, 2) epidural tramadol seems to produce longer analgesia when compared to the intravenous administration.

Key words: serum cortisol, blood glucose, tramadol, epidural, intravenous, dog, analgesia, anaesthesia, and ovariohysterectomy.

INTRODUÇÃO

O tramadol (1-m-metilfenil-2-dimetilaminoetil-ciclohexan-1-01) é um analgésico opióide de ação central que estimula a liberação de serotonina, inibe a recaptação deste neurotransmissor e de noradrenalina, além de apresentar moderada afinidade pelo receptor opióide μ (KAYSER et al., 1991; LEE et al., 1993; RAFFA et al., 1993). Os mecanismos não opióides deste fármaco podem potencializar a analgesia, sem acarretar depressão respiratória e cardíaca (VICKERS et al., 1992; BARAKA et al., 1993), como a observada com outros opióides (ETCHES et al., 1989; SAWYER et al., 1992).

Este fármaco foi licenciado em 1977 para uso na medicina humana, demonstrando ter eficácia similar à morfina, como mencionado por VICKERS et al. (1992) e BARAKA et al. (1993). Informação similar foi verificada em cães por MASTROCINQUE & FANTONI (2003). Apesar da utilização crescente do tramadol na rotina hospitalar veterinária, são incipientes os estudos farmacológicos em animais, aspecto este que torna relevante o desenvolvimento de pesquisas nessa área (KUKANICH & PAPICH, 2004).

A avaliação da eficácia analgésica dos fármacos vem sendo demonstrada a partir de alterações fisiológicas. A mensuração sérica de cortisol mostrou-se interessante em vários estudos, uma vez que esta variável clínica tende a apresentar incrementos significativos, decorrentes do procedimento cirúrgico e principalmente da dor pós-operatória (UDELSMAN et al., 1987; POPILSKIS et al., 1993; FOX et al., 1994; CONZEMIUS et al., 1997; HANSEN et al., 1997; FOX et al., 1998; KO et al. 2000; MASTROCINQUE, 2000). A elevação do cortisol determina ainda aumento da gliconeogênese hepática e hiperglicemia (BREAZILE, 1987; LAMONT et al., 2000). Assim, a mensuração da glicemia permite identificar momentos de maior estresse

fisiológico facilitando, em conjunto com a avaliação do cortisol sérico, estudar a eficácia analgésica de fármacos.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito analgésico promovido pela administração do tramadol, mensurando o cortisol sérico e a glicemia de cadelas submetidas à ovário-histerectomia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 15 fêmeas da espécie canina, clinicamente sadias, sem raça definida, com idade entre dois e cinco anos e peso médio de 15kg. Os animais foram recebidos no Hospital Veterinário da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais e, com a autorização dos proprietários, foram submetidos ao experimento. Após a avaliação clínica geral, foram realizados exames laboratoriais, incluindo hemograma completo e bioquímica sérica (glicose e creatinina).

Os animais, por meio de sorteio aleatório antes do início do estudo, foram separados entre três grupos. No grupo 1 (Tep), administrou-se tramadol pela via epidural, na dose de $1,0\text{mg kg}^{-1}$, diluído em água bidestilada ao volume final de 3,0mL. Após 15 minutos, administraram-se 3,0mL de água bidestilada pela via intravenosa. No grupo 2 (Tiv), administraram-se 3,0mL de água bidestilada pela via epidural e, após 15 minutos, $1,0\text{mg kg}^{-1}$ de tramadol pela via intravenosa, diluído em água bidestilada ao volume final de 3,0mL. No grupo 3 (CT), administraram-se 3,0mL de água bidestilada pela via epidural e, após 15 minutos, 3,0mL de água bidestilada pela via intravenosa.

Como medicação pré-anestésica (MPA), foi administrado o maleato de acepromazina, na dose de $0,1\text{mg kg}^{-1}$, pela via intramuscular. Após 30 minutos, a indução anestésica foi realizada com a administração de tiopental sódico a 2,5%, pela via intravenosa, em dose suficiente para permitir a intubação oro-traqueal.

Os animais foram mantidos em plano cirúrgico com isoflurano diluído em 100% de oxigênio, utilizando-se aparelho de anestesia inalatória em circuito semifechado. Com o animal sob anestesia geral e em decúbito ventral, foi administrada a solução (tramadol ou água bidestilada) por via epidural utilizando-se uma agulha epidural 20G, com cerca de 0,5mL de solução salina. A adequada colocação da agulha no espaço lombossacro foi verificada quando, por efeito da pressão negativa, a solução salina se deslocou para o interior do canal medular.

Aproximadamente após 15 minutos da aplicação epidural, iniciou-se a ovário-histerectomia, momento em que foi administrado o conteúdo (tramadol

ou água bidestilada) por via intravenosa. O procedimento cirúrgico foi realizado sempre pela mesma equipe e basicamente consistiu do posicionamento de três pinças (STONE et al., 1998). Em média, o tempo necessário para realização do procedimento cirúrgico foi de 60 minutos.

A quimioprofilaxia antibiótica foi realizada com a administração de cefalotina sódica, em dose única de 30,0mg kg⁻¹ pela via intravenosa, 30 minutos antes da incisão cutânea. Durante o período trans-cirúrgico, cada animal recebeu cerca de 10,0mL kg⁻¹ h⁻¹ de solução de Ringer lactato, pela via intravenosa. Ao término da intervenção cirúrgica, interrompeu-se a administração de isoflurano, mantendo-se a oxigenação por mais cinco minutos. Após a extubação, os animais foram mantidos em canis individuais (com piso de cimento e coberto com material isolante), onde foram realizadas as avaliações pós-operatórias.

As amostras de sangue venoso foram colhidas antes da pré-anestesia, imediatamente após a indução anestésica, aos 25 minutos do trans-operatório, duas, quatro, oito e 12 horas da injeção epidural. As etapas foram denominadas, respectivamente, M1, M2, M3, M4, M5, M6 e M7. Ao término do período de avaliação pós-operatório, foi prescrito flunixin meglumine na dose de 1,1mgkg⁻¹, por via oral, a cada 24 horas, durante três dias consecutivos.

Após a colheita, as amostras foram processadas em período inferior a 20 minutos. Para dosar o cortisol, 2,0mL da amostra total de sangue foram acondicionados em tubo e a seguir centrifugados a 1500rpm durante 10 minutos. A amostra de soro obtida foi congelada a -20°C e processada em período inferior a dois meses. A concentração sérica do cortisol foi determinada pela técnica de radioimunoensaio de fase sólida utilizando-se reagente comercial específico para a dosagem de cortisol. Antes do início das análises, os reagentes, tubos de ensaio e amostras de cortisol foram mantidos em temperatura ambiente, aproximadamente por 30 minutos ou até o completo descongelamento das amostras.

Para dosar a glicose, foi acondicionado 1,0mL da amostra total de sangue em tubo contendo fluoreto de sódio e oxalato de potássio, e a seguir centrifugado a 1500rpm durante 10 minutos, para separação do plasma e determinação da concentração de glicose pela técnica enzimática glicose oxidase.

A análise estatística foi realizada a partir do delineamento inteiramente ao acaso em parcela subdividida no tempo. Os resultados foram analisados para verificar-se a normalidade dos resíduos e homogeneidade das variâncias, sendo a seguir submetidos à análise de variância. As variáveis

significativas pelo teste F foram submetidas à comparação de médias pelo teste Duncan, segundo SAMPAIO (2002), adotando-se como nível de significância 5%. Utilizou-se para as análises o programa computacional SISVAR (Versão 4.0), segundo FERREIRA (2000).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores médios do cortisol sérico e da glicemia estão apresentados na tabela 1. Os dados da concentração do cortisol sérico não apresentaram distribuição normal, sendo submetidos à transformação logarítmica (Log X). Para ambas as variáveis, não houve diferença estatística entre os tratamentos (P>0,05).

Os dados apresentaram diferenças significativas dentro de cada tratamento. No grupo Tep houve aumento do cortisol sérico aos 25 minutos do trans-operatório (M3), em relação ao valor obtido imediatamente após a indução anestésica (M2) (P<0,05). No tratamento Tiv, houve elevação das variáveis em M3, embora diferenças significativas ocorressem apenas duas (M4) e quatro (M5) horas da injeção epidural (P<0,05), quando comparadas ao pré-tratamento (M1). Comportamento semelhante a esse, foi verificado no grupo controle (P<0,05).

O fato de não terem sido observados valores elevados na concentração sérica de cortisol e de glicose, no pré-tratamento (M1) e após a indução anestésica (M2) (Tabela 1), pode indicar que o manejo dos animais, incluindo a restrição física, venopunção e administração dos medicamentos, não interferiu sobremaneira na função neuroendócrina e metabólica. CHURCH et al. (1994) também observaram que o protocolo anestésico em cães não determinou alterações significativas na concentração plasmática de cortisol, quando comparado a diferentes abordagens cirúrgicas. Esta variável clínica, segundo KNOL et al. (1992), tende a apresentar elevações plasmáticas significativas em um minuto, após exposição ao agente agressor.

Aos 25 minutos do trans-cirúrgico (M3), estas variáveis apresentaram incrementos nos três grupos estudados, embora tenham sido significativas apenas em Tep. Essa elevação provavelmente ocorreu por efeito da sensibilização nociceptiva em áreas não suprimidas pela anestesia geral, como na medula espinhal e no tronco cerebral, com base nas informações de THURMON et al. (1996); LASCELLES (1999) e KO et al. (2000). O tipo de intervenção cirúrgica adotada pode ter contribuído para o incremento observado, sendo a manipulação de órgãos abdominais, principalmente a tração e a ligadura dos pedículos

Tabela 1 - Valores da concentração do cortisol sérico e da glicemia no pré, trans e pós-operatório de cadelas tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia-histerectomia.

| Característica | Momento | Tratamento (n=5) | | |
|------------------------------------|---------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | Tep | Tiv | CT |
| Cortisol ($\mu\text{g dL}^{-1}$) | M1 | 4,52 \pm 3,09 ^{Aab} | 4,68 \pm 3,41 ^{Aa} | 4,18 \pm 2,26 ^{Aa} |
| | M2 | 4,26 \pm 3,76 ^{Aa} | 5,39 \pm 5,48 ^{Aa} | 2,98 \pm 1,53 ^{Aa} |
| | M3 | 10,56 \pm 5,08 ^{Ab} | 8,18 \pm 3,55 ^{Aab} | 8,95 \pm 3,19 ^{Abc} |
| | M4 | 7,82 \pm 3,92 ^{Aab} | 14,28 \pm 5,21 ^{Ab} | 12,90 \pm 4,60 ^{Ac} |
| | M5 | 5,30 \pm 2,50 ^{Aab} | 15,84 \pm 7,80 ^{Ab} | 9,76 \pm 7,37 ^{Abc} |
| | M6 | 4,32 \pm 2,84 ^{Aa} | 7,10 \pm 3,97 ^{Aab} | 6,34 \pm 3,11 ^{Aabc} |
| | M7 | 3,40 \pm 2,73 ^{Aa} | 3,64 \pm 1,57 ^{Aa} | 3,45 \pm 2,20 ^{Aa} |
| Glicemia (mg dL^{-1}) | M1 | 77,0 \pm 6,4 ^{Aab} | 85,0 \pm 7,0 ^{Aa} | 83,9 \pm 11,7 ^{Aa} |
| | M2 | 97,2 \pm 11,7 ^{Aa} | 97,5 \pm 4,3 ^{Aa} | 89,1 \pm 9,1 ^{Aa} |
| | M3 | 112,1 \pm 13,5 ^{Ab} | 127,5 \pm 29,6 ^{Aab} | 131,7 \pm 17,5 ^{Abc} |
| | M4 | 118,0 \pm 14,0 ^{Aab} | 134,4 \pm 33,7 ^{Ab} | 148,4 \pm 64,9 ^{Ac} |
| | M5 | 103,1 \pm 7,4 ^{Aab} | 121,9 \pm 34,1 ^{Ab} | 129,2 \pm 41,9 ^{Abc} |
| | M6 | 94,8 \pm 8,5 ^{Aa} | 112,5 \pm 23,9 ^{Aab} | 95,6 \pm 14,7 ^{Aabc} |
| | M7 | 83,0 \pm 9,6 ^{Aa} | 94,9 \pm 10,4 ^{Aa} | 89,1 \pm 13,4 ^{Aa} |

Tep-tramadol epidural; Tiv-tramadol intravenoso; CT-controle.

Valores expressos em média \pm desvio padrão.

Pré-operatório: M1(pré-tratamento) e M2(pós-indução); trans-operatório: M3(25min); pós-operatório: M4(duas), M5(quatro), M6(oito), M7(12) horas após a injeção epidural.

Médias com letras distintas, minúscula na coluna e maiúscula na linha, diferem entre si, segundo o teste Duncan ($P < 0,05$).

ovarianos os principais responsáveis, como mencionado por SCHMIDT & BOOKER (1982) e CHURCH et al. (1994). Em outro tipo de procedimento cirúrgico, foi verificado por GUEDES et al. (2002) resultados melhores em relação à eficácia do tramadol em cães, utilizando-se a mesma dose da referida pesquisa.

O objetivo da administração de tramadol no período pré-operatório foi minimizar de forma preventiva a sensibilização medular, mas os dados expressos na tabela 1 sugerem que o fármaco, por via epidural, possivelmente não suprimiu a resposta à nocicepção, provavelmente por se encontrar no período de latência, o que justifica a sua administração aproximadamente 40 minutos antes que a injúria cirúrgica seja iniciada. Entretanto, dados referentes a farmacocinética do tramadol por via epidural em cães ainda não foram obtidos, limitando assim a discussão relacionada a esse achado.

A concentração máxima de cortisol e de glicose que ocorreu duas horas após a injeção epidural (M4), nos grupos Tiv e CT, excedeu a variação fisiológica na espécie canina. Conforme FELDMAN & NELSON (1985), o cortisol varia entre 0,5–6,0 $\mu\text{g dL}^{-1}$, pela técnica de radioimunoensaio e a glicose varia entre 70–110 mg dL^{-1} . Os valores médios elevados de cortisol

e de glicose, neste período, podem sugerir que a atividade analgésica do tramadol, na dose testada e por via intravenosa, possa ser inferior a 120 minutos em canídeos. KAYSER et al. (1991), ao avaliarem a eficácia do tramadol em ratos, observaram que a duração da analgesia não excedeu 60 minutos. Em outro estudo, KUKANICH & PAPICH (2004), verificaram meia-vida de eliminação 1,69 + 0,45h em cães tratados com tramadol, na dose de 4,4 mg kg^{-1} , por via intravenosa. Apesar dos resultados, estes autores sugerem a realização de pesquisas farmacocinéticas em cães que identifiquem a concentração plasmática de tramadol necessária para proporcionar analgesia.

O incremento do cortisol sérico e da glicemia também pode sugerir a ocorrência de sensibilização mais intensa dos nociceptores periféricos por substâncias algogênicas, presentes no processo inflamatório da ferida cirúrgica. A alteração da sensibilização periférica por efeito de mediadores químicos também foi referida por SACKMAN (1991); RAFFE (1997) e LAMONT et al. (2000) e podem justificar a exacerbação dos efeitos verificados nos grupos Tiv e CT. Cabe lembrar que, nesse período, as variáveis estudadas no tratamento Tep foram estatisticamente semelhantes ao pré-tratamento (M1). Estes resultados podem sugerir que o tramadol, após ter atingido pico

máximo de sua concentração sérica, possivelmente, passou a exercer analgesia efetiva ao suprimir de forma mais intensa a resposta à injúria cirúrgica, como se pode observar pelos baixos valores do cortisol e da glicemia (Tabela 1).

Os declínios progressivos de cortisol e glicose ocorreram nas mensurações seguintes em ambos os grupos Tiv e CT, mas somente a partir de oito horas da injeção epidural (M6), apresentaram valores estatisticamente iguais aos do pré-tratamento (M1) (Tabela 1). Estes resultados indicaram que a sensibilização central e a reação inflamatória provavelmente diminuíram e, assim, influenciaram de forma menos intensa as respostas neuroendócrinas e metabólicas, sendo mínima em torno de M6. FOX et al. (1994) e FOX et al. (1998) também verificaram que a concentração de cortisol tendeu à normalidade entre cinco e 24 horas em cadelas submetidas à ovariectomia-histerectomia.

Em última análise, as diferenças entre os grupos experimentais poderiam ser mais evidentes com o aumento no número de animais e com variações relativas à dose e ao intervalo de administração do tramadol, bem como em função do tipo de intervenção cirúrgica.

CONCLUSÕES

Nas condições da presente pesquisa e com base nos resultados observados, pode-se concluir que a mensuração do cortisol sérico e da glicemia demonstrou ser um parâmetro adequado e útil na identificação dos momentos de maior estresse cirúrgico em cadelas submetidas à ovariectomia-histerectomia. Os dados também sugerem que o tramadol, na dose testada e administrado por via epidural, apresente ação analgésica mais duradoura quando comparado à administração intravenosa.

REFERÊNCIAS

BARAKA, A. et al. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. **Can J Anaesth**, v.40, p.308-313, 1993.

BREAZILE, J. Physiologic basis and consequences of distress in animals. **J Am Vet Med Assoc**, v.191, p.1212-1215, 1987.

CONZEMIUS, M.G. et al. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v.210, p.1619-1622, 1997.

CHURCH, D.B. et al. Effect of non-adrenal illness, anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. **Res Vet Sci**, v.56, p.129-131, 1994.

ETCHES, R.C. et al. Respiratory depression and spinal opioids. **Can J Anaesth**, v.36, n.2, p.165-185, 1989.

FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W. The adrenal gland. In: _____. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. Philadelphia: Saunders, 1985. p.187-322.

FERREIRA, D.F. Análises estatísticas por meio do SISVAR para Windows versão 4.0. In: REUNIÃO BRASILEIRA DA SOCIEDADE INTERNACIONAL DE BIOMETRIA 45., 2000, São Carlos, SP. **Anais...** São Carlos: UFSCAR, 2000. p.255-258.

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

FOX, S.M. et al. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. **Res Vet Sci**, v.65, p.125-133, 1998.

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

HANSEN, B.D. et al. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? **Appl Anim Behav Sci**, v.51, p.101-109, 1997.

KAYSER, V. et al. Effects of the analgesic agent tramadol in normal and arthritic rats: comparison with the effects of different opioids, including tolerance and cross-tolerance to morphine. **Eur J Pharmacol**, v.195, p.37-45, 1991.

KNOL, B.W. et al. Effects of methods used for blood collection on plasma concentrations of luteinising hormone, testosterone, and cortisol in male dogs. **Vet Quarterly**, v.14, p.126-129, 1992.

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.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **J Vet Pharmacol Therap**, v.27, p.239-246, 2004.

LAMONT, L.A. et al. Physiology of pain. **Vet Clin North Am: Small Anim Pract**, v.30, p.703-728, 2000.

LASCELLES, B.D. Analgesia preoperatorio - opiáceos y AINES. **Waltham Focus**, v.9, p.2-9, 1999.

LEE, C.R. et al. Tramadol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. **Drugs**, v.46, n.2, p.313-340, 1993.

MASTROCINQUE, S. Estudo comparativo entre tramadol e morfina para controle da dor em cadelas portadoras de piometra submetidas à ovariosalpingohisterectomia. 2000. 97f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) – Curso de Pós-graduação em Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.

- MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Assoc Anaesth Analg**, v.30, p.220-228, 2003.
- POPILSKIS, S. et al. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine post-thoractotomy pain in dogs. **J Vet Anaesth**, v.20, p.21-25, 1993.
- RAFFA, R.B. et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. **J Pharmacol Exp Ther**, v.267, p.331-340, 1993.
- RAFFE, M. Recent advances in our understanding of pain: how should they affect management? **Semin Vet Med Surg (Small Anim)**, v.12, p.75-79, 1997.
- SACKMAN, J.E. Pain: its perception and alleviation in dogs and cats. Part I: The physiologic of pain. **Comp Cont Educ Pract Vet (Small Anim)**, v.13, p.71-79, 1991.
- SAMPAIO, I.B.M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 2002. 265p.
- SAWYER, D.C. et al. Analgesia and behavior responses of dogs given oxymorphone-acepromazine and meperidine-acepromazine after methoxyflurane and halotane anesthesia. **Am J Vet Res**, v.53, n.8, p.1361-1368, 1992.
- SCHMIDT, R.; BOOKER, J.L. Effects of different surgical stresses on hematologic and blood chemistry values in dogs. **J Am Anim Hosp Assoc**, v.18, p.758-762, 1982.
- STONE, E.A. et al. Ovário e útero. In: SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. São Paulo: Manole, 1998. Cap.93, p.1540-1558.
- THURMON, J.C. et al. Perioperative pain and distress. In: _____. **Lumb and Jone's veterinary anaesthesia**. 3.ed. Baltimore: William and Wilkins, 1996. Cap.4, p.40-60.
- UDELSMAN, R. et al. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. **J Clin Endocrinol Metab**, v.64, p.986-994, 1987.
- VICKERS, M.D. et al. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. **Anaesthesia**, v.47, p.291-296, 1992.