

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

DIANE JAQUELINE WASCHBURGER

**PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS E HEMATOLÓGICOS EM CÃES
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO E TRAMADOL, PRÉ-MEDICADOS COM
CLONIDINA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Uruguiana
2014**

DIANE JAQUELINE WASCHBURGER

**PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS E HEMATOLÓGICOS EM CÃES
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO E TRAMADOL, PRÉ-MEDICADOS COM
CLONIDINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Sanidade Animal.

Orientador: Roberto Thiesen

**Uruguaiiana
2014**

DIANE JAQUELINE WASCHBURGER

**PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS E HEMATOLÓGICOS EM CÃES
ANESTESIADOS COM ISOFLUORANO E TRAMADOL, PRÉ-MEDICADOS COM
CLONIDINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciência Animal.

Área de concentração: Sanidade Animal.

Dissertação defendida e aprovada em: 19 de março de 2014.

Banca examinadora

Prof. Dr. Roberto Thiesen
Orientador
(UNIPAMPA – campus Uruguaiiana)

Prof. Dra. Mirela Noro
(UNIPAMPA – campus Uruguaiiana)

Prof. Dr. Diego Vilibaldo Beckmann
(UNIPAMPA – campus Uruguaiiana)

AGRADECIMENTOS

À minha família, por entender o meu afastamento e distância.

Às pessoas que foram incentivadoras para essa etapa na minha vida, principalmente Flávio Barroso Vieira que sempre colaborou para que meus objetivos fossem alcançados.

À meu orientador, Roberto Thiesen, pela confiança em mim depositada quando aceitou me orientar, por todos os ensinamentos passados.

Ao Prof. Dr. Luiz Henkes por ter sido tão compreensivo e me ajudado nos momentos mais difíceis.

À minha amiga e colega de mestrado Vanessa Zanchi Sarturi por todo incentivo e ajuda.

À toda equipe da clínica AmigoPet que foi de fundamental ajuda para que eu pudesse permanecer e cumprir os requisitos do mestrado em Uruguaiana.

Às minhas colegas de apartamento pela oportunidade de convivência e pela paciência durante os dias ruins.

Aos veterinários do HUVet e colegas de pós - graduação, que muitas vezes depositaram confiança em mim e me proporcionaram conhecimento.

Ao Laboratório de Análises Clínicas da UNIPAMPA e sua equipe.

A professora Mirela Noro pela atenção dada e realização da estatística.

Aos funcionários Davi e Felipe pela constante ajuda no cuidado com os cães.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da UNIPAMPA, pela oportunidade de realizar meu mestrado.

À CAPES, pela bolsa cedida para que pudesse realizar meu trabalho.

Aos animais que foram utilizados nesse estudo sem os quais o mesmo não teria sido possível.

MUITO OBRIGADA!

“O Conhecimento nos faz responsáveis”.

Che Guevara

RESUMO

Com o presente estudo, propôs-se avaliar os efeitos da clonidina como medicação pré-anestésica, sobre parâmetros cardiorrespiratórios e hematimétricos em cães anestesiados com isoflurano, associada à infusão contínua de tramadol. Para isso, foram utilizados 8 cães sem raça definida, adultos, hígidos, com peso médio de $15,3 \pm 3,7$ kg, oriundos do canil da Universidade Federal do Pampa mediante doação. Cada animal foi anestesiado em duas ocasiões, com intervalo mínimo de um mês. Os animais foram distribuídos em dois grupos aleatórios: grupo Clonidina (GCL; pré-medicados com clonidina, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) e grupo Controle (GC; pré-medicados com solução salina). Passados 15 minutos da MPA, os animais foram induzidos à anestesia geral pela administração de propofol 8mg/kg e mantidos com isoflurano à 1 CAM. Após período de estabilização, foi realizada a aplicação do *bolus* de tramadol (2 mg/kg) seguido pela infusão contínua do mesmo (1,5 mg/kg/h). Foram mensurados temperatura ($^{\circ}\text{C}$), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), eletrocardiografia, pressões arteriais sistólica, diastólica e média (PAS/PAD/PAM), pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (EtCO_2), saturação de oxigênio (SpO_2), hemograma, leucograma, glicemia, e lactacemia, dose de indução, tempo de extubação e qualidade da recuperação anestésica. As mensurações foram realizadas nos seguintes períodos: antes da MPA, antes da indução, antes do bolus de tramadol e após início das infusões, a cada 10 minutos até se completarem 60 minutos das mesmas. Os parâmetros hematológicos, glicemia e lactacemia foram mensurados nas amostras de sangue coletadas antes da aplicação da medicação pré-anestésica, antes da indução, antes do bolus do tramadol e aos 30 e 60 minutos após início das infusões. A avaliação estatística dos resultados foi realizada utilizando-se teste de ANOVA seguido pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Houve diferenças na frequência cardíaca e nas demais variáveis as diferenças não foram significativas

ao longo do período experimental. A associação demonstrou-se segura em animais hígdos, sendo necessário mais estudos quanto à doses, vias de aplicação e antinocicepção na espécie.

Palavras Chaves: Tramadol, associação, clonidina, cão, infusão contínua

ABSTRACT

With this study, the effects of premedication with clonidine over cardiorespiratory and hematimetry in dogs anesthetized with isoflurane and receiving continuous infusion of tramadol, were evaluated. Eight crossbreeding healthy adult dogs, weighting $15,3\pm 3,7$ kg, provided from Federal University of Pampa kennel, were used. Animals were randomly anesthetized twice with a month interval and allocated in two groups (n=8), Clonidine (CLG) and Control (CG). Animals in CLG received a $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ bolus of Clonidine diluted in 1mL as premed, while animals in CG received an injection of 1 mL of saline. Anesthesia was acquired with propofol 8 mg kg^{-1} and maintained with isoflurane (1MAC). After a stabilization period, animals received a bolus of tramadol (2 mg kg^{-1}) followed by a continuous rate infusion of $1.5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}$ of the same drug. Parameters evaluated were: body temperature ($^{\circ}\text{C}$), heart rate (HR), respiratory frequency (f), electrocardiography, systolic, diastolic and median arterial blood pressure (SAP, DAP and MAP, respectively), end-tidal carbon dioxide (EtCO_2), hemoglobin saturation (SpO_2), hematimetric, leucocitary, glucose, lactate, propofol consumption, time of extubation and recovery quality. Data were collected before premed, before induction, before tramadol bolus, and each 10 minutes after CRI was initiated, until a 60 minutes period was achieved. Blood samples were performed before premed, before induction, before tramadol bolus and 30 and 60 minutes after CRI was initiated. Data were evaluated with ANOVA followed by Tukey's test ($p<0.05$). It was observed a significant decrease in HR, while other variables showed no differences throughout the experimental period. It was concluded that the association has been shown to be safe for use in healthy animals. Further studies are necessary to determinate if this drug could enhance antinociceptive effect of tramadol in dogs.

Keywords: Tramadol, association, clonidine, dog, continuous infusion

LISTA DE TABELAS**Artigo**

Tabela 1 – Valores médios (\pm epm) da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), temperatura retal (TEMP) e da a frequência respiratória (FR).....	37
Tabela 2 – Valores médios (\pm epm) da contagem de eritrócitos (RBC), hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), contagem de leucócitos (WBC), Proteínas plasmáticas totais (PPT), glicose e lactato.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT – Serotonina
O₂ – Oxigênio
κ - Kappa
δ – Delta
μ - Mi
(+) - Positivo
(-) – Negativo
> - maior
°C – graus Celsius
μg- microgramas
(K⁺) – íon potássio
(Ca²⁺) - íons cálcio
CAM – Concentração alveolar mínima
ETCO₂ – fração expirada de gás-carbônico
FC – Frequência Cardíaca
f – frequência respiratória
h – hora
IV – intravenoso
kg – quilogramas
M1 – O-desmetitramadol
mL – mililitros
min – minutos
mg - miligramas
mm – milímetros
mmHg - milímetros de mercúrio
mmol/L – milimols por litro
MPA – medicação pré-anestésica
PA – pressão arterial
PAD – Pressão Arterial Diastólica
PAM – Pressão Arterial Média
PAS – Pressão Arterial Sistólica
SNC – Sistema Nervoso central
SNP – Sistema Nervoso Periférico
SPO₂ – saturação de oxigênio na hemoglobina

SUMÁRIO

RESUMO.....	VI
ABSTRACT	VIII
LISTA DE TABELAS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	X
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivos gerais	14
2.2. Objetivos específicos.....	14
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.1 Associações de agonistas alfa-2 adrenérgicos e opioides.....	15
3.2 Clonidina	16
3.3 Cloridrato de tramadol	19
4. ARTIGO CIENTÍFICO.....	22
4.1 Introdução.....	24
4.2 Material e métodos.....	26
4.3 Resultados e discussão.....	29
4.4 Conclusão.....	32
4.5 Comitê de ética e biossegurança.....	32
4.6 Referências.....	32
5. CONCLUSÃO.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXO A - Termo de doação.....	46

1 INTRODUÇÃO

A escolha de fármacos pré-anestésicos é fundamental nos protocolos de anestesia em pequenos animais, visto que, a maioria produz alterações fisiológicas que podem comprometer animais saudáveis e principalmente aqueles com doenças prévias. A busca por técnicas anestésicas capazes de atender as necessidades, quanto à sedação e analgesia, com redução dos efeitos colaterais e aos conceitos de analgesia preventiva e multimodal, aliado ao crescente uso dos derivados opioides para essas finalidades, tem motivado os pesquisadores à procura pelos fármacos para a associação ideal.

As infusões de baixas doses de opioides ou de suas associações se mostram efetivas na redução do consumo de agentes inalatórios. A administração de fármacos analgésicos de forma preventiva na anestesia inalatória, tem se mostrado útil no controle da analgesia trans e pós-operatória (BEDNARSKI, 2013). A associação de agonistas alfa-2 e opioides prolonga a analgesia em cães e gatos (HELLYER et al., 2013).

Os agonistas alfa-2 são fármacos sedativos amplamente utilizados na medicina veterinária (LEMKE, 2013). Eles produzem sedação, analgesia, relaxamento muscular e redução no requerimento anestésico injetável e/ou inalatório, porém, quando utilizados isoladamente em doses normais, produzem várias alterações principalmente para o paciente debilitado ou com doenças pré-existentes (OLESKOVICZ; CORRÊA, 2011). O seu uso é considerado uma boa excelente opção em protocolos anestésicos com analgesia multimodal, estes atuam como analgésicos adjuvantes e permitem a redução da dose devido à associação com outras drogas de classe farmacológica diferenciadas (SINCLAIR, 2003).

A clonidina pertence ao grupo dos agonistas alfa-2, é um composto imidazolinico, utilizado inicialmente como descongestionante nasal (SIMONETTI et al., 1997). Porém, como apresenta efeitos colaterais como diminuição da pressão arterial, sedação, hipnose e analgesia, passou a ser utilizado como anti-hipertensivo em humanos, vindo, logo após, a despertar o interesse dos anestesiológicos, por ser uma opção de medicação pré-anestésica (SMANIA; GARCIA, 2005).

O tramadol é um opioide atípico que possui ação semelhante aos analgésicos opioides com mecanismos de ação diferenciada, Os agentes opioides, em sua grande maioria, provocam efeitos adversos; no entanto este possui atividade analgésica com menor ocorrência de efeitos adversos (RAFFA et al., 1992).

A associação de tramadol ao fármaco clonidina já demonstrou potencialização do efeito de antinocicepção em ratos com poucos efeitos adversos (ANDURKAR et al., 2012;

PINARDI et al., 1998) e pode ser uma boa opção em protocolos de anestesia multimodal em cães.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Avaliar os parâmetros cardiorrespiratórios e hematológicos em cães anestesiados com isoflurano e tramadol, pré-medicados com clonidina, verificando se a associação da pré-medicação oferece interação e estabilidade cardiorrespiratória ao paciente. Determinar se os fármacos anestésicos utilizados são seguros para animais hígidos, justificando através dos resultados, seu emprego ou não em procedimentos de rotina.

2.2 Objetivos Específicos

Com a finalidade de verificar novas opções para o anestesiológico veterinário, com o estudo proposto:

- Observar e registrar as possíveis alterações cardiorrespiratórias e eletrocardiográficas decorrentes da aplicação do protocolo proposto;
- Verificar alterações no hemograma, glicemia e lactacemia;
- Tempo de extubação;
- Dose requerida do agente indutor;
- Qualidade da recuperação anestésica.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Associações de agonistas alfa-2 adrenérgicos e opioides

Os fármacos alfa-2 agonistas ativam os receptores α -2 pré-sinápticos inibindo a liberação de noradrenalina na fenda sináptica, modulando assim, a atividade das células eferoras do sistema nervoso autônomo simpático. O tronco cerebral é a região com maior presença de células noradrenérgicas, concentradas bilateralmente em um núcleo neural; o *Locus coeruleus*. Sendo considerado importante modulador do estado de alerta, é o principal local de ação dos agonistas adrenérgicos α -2 (MURRELL; HELLEBREKERS, 2005). Esta interação dos fármacos alfa-2 agonistas com os receptores adrenérgicos α -2 promove sedação, analgesia e alterações cardiovasculares, dose dependentes (SOUZA et al., 2011).

Os opioides são analgésicos derivados da purificação do ópio. A ligação dos receptores opioides ativa vários tipos de proteínas G, que podem inibir a atividade da adenilato ciclase, ativa receptores por correntes de íon potássio (K^+) e suprime as correntes em canais dependentes de íons cálcio (Ca^{2+}). Na porção pré-sináptica, a diminuição do influxo de Ca^{2+} reduz a liberação de neurotransmissores, como a substância P, nas fibras aferentes do corno dorsal da medula espinhal, inibe a transmissão sináptica e o influxo nociceptivo. A analgesia é mediada pela interação com os receptores opioides tipo μ , porém os receptores κ e δ possuem participação (LAMONT; MATHEWS, 2013).

A anestesia multimodal tem se tornado uma prática útil em medicina veterinária e consiste na utilização de dois ou mais fármacos ou técnicas analgésicas, em que cada agente contribui com determinado efeito farmacológico, proporcionando menor depressão cardiovascular e respiratória (POSSO; ASHMAWI, 2012). A analgesia preemptiva (ou seja, o uso de drogas analgésicas antes da indução da dor), tem como benefícios a redução da dose de agentes anestésicos e analgésicos necessários para produzir plano anestésico adequado, bem como controle da dor no pós-operatório (MUIR III, 2002).

Como vantagens das associações, obtém-se sedação e analgesia eficientes com menores efeitos colaterais, como depressão respiratória devido à interação ou sinergismo dos agentes empregados (GORDH et al., 1989). Os alfa-2 adrenérgicos são uma opção para potencializar o efeito analgésico de opioides e anestésicos locais (CAUMO, 2012). A combinação de opioides com analgésicos não opiáceos reduz os possíveis efeitos indesejáveis

e através de um mecanismo de ação diferenciado, proporcionam um efeito aditivo ou sinérgico (ELVIR-LAZO; WHITE, 2010).

3.2 Clonidina

A clonidina é classificada quimicamente como uma imidazolina e foi inicialmente sintetizada na década de 1960 (WESTFAL; WESTFAL, 2006), tem seletividade para receptores α_2 e α_1 , porém é 220 vezes mais seletiva para α_2 que para α_1 (VITAL; ACCO, 2011). É utilizada principalmente para tratamento de hipertensão em seres humanos (VITAL; ACCO, 2011, BASKER et al., 2009).

Inicialmente, a clonidina, por apresentar potente atividade vasoconstritora, foi estudada como descongestionante nasal. No decorrer do uso, foram detectados efeitos colaterais como hipotensão arterial, sedação e bradicardia. A partir de então seu uso se tornou rotineiro no tratamento da hipertensão em humanos, neste momento despertou interesse como fármaco a ser utilizado na área de anestesiologia, onde passou a ser usada como medicação pré-anestésica, como anestésico regional e na analgesia pós operatória (SIMONETTI et al., 1997).

Como principais efeitos farmacológicos da clonidina estão à alteração da pressão arterial e da frequência cardíaca (WESTFAL; WESTFAL, 2006). A administração de clonidina pode ser acompanhada de sonolência, boca seca, bradicardia, hipotensão e impotência (BASKER et al., 2009). A retirada abrupta da droga pode levar a hipertensão rebote, resultando em uma crise hipertensiva (MIZIARA, 2012). A clonidina pode aumentar a concentração de glicose no sangue, inibindo a liberação de insulina (BASKER et al., 2009).

O fármaco é metabolizado cerca de 50% no fígado e biotransformado em metabólitos ativos; o restante é eliminado de forma inalterada na urina. A meia-vida de eliminação varia entre 12 a 33h (BASKER et al., 2009), podendo haver aumento da meia-vida em pacientes com insuficiência renal (WESTFAL; WESTFAL, 2006). A clonidina tem sido utilizada em Unidades de terapia intensiva em substituição à morfina em pacientes que se tornaram tolerantes aos opioides ou que apresentam dificuldade de sedação. No bloqueio peridural seu uso possibilita analgesia prolongada (SMANIA; GARCIA, 2005).

O seu mecanismo de ação é predominantemente em receptores periféricos, o estímulo alfa-2 é o responsável pela sua ação hipotensora. O estímulo alfa-adrenérgico no sistema nervoso central, reduz os impulsos simpáticos à periferia (MIZIARA, 2012). A utilização

como pré-anestésico em humanos demonstrou que o fármaco reduz a atividade simpática, a ocorrência de tremores e o consumo de O₂ (GHIGNONE et al., 1987). Em humanos ocorre um fenômeno que merece ênfase por sua importância clínica relacionada com a terapêutica da clonidina, é a possibilidade da hipertensão de rebote, quando se suspende o fármaco abruptamente (MIZIARA, 2012).

A estimulação dos receptores alfa-2 no trato gastrointestinal pode aumentar a absorção de cloreto de sódio e de líquido e inibir a secreção de bicarbonato, sendo útil para reduzir a diarreia em pacientes diabéticos com neuropatia autônoma. Pode ajudar a melhorar parte da atividade nervosa simpática adversa à interrupção de drogas de abuso como narcóticos, álcool e tabaco (WESTFAL; WESTFAL, 2006).

Em animais a atividade analgésica da clonidina foi comprovada quando administrada por via sistêmica (PAALZOW, 1974). A clonidina como outros fármacos alfa-2 agonistas, induz sedação com o dobro do tempo da analgesia (CULLEN, 1996). Após a administração sistêmica, a clonidina aumenta os efeitos analgésicos dos agentes anti-inflamatórios e possui efeitos antinociceptivos. É um analgésico e sedativo eficaz em combinação com AINEs, opioides e cetamina (TRYBA; GEHLING, 2002).

A clonidina diminui as descargas nas fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplâncnico, bem como nas fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos. Esses efeitos podem ser bloqueados com administração de antagonista alfa-2 seletivo como a iombina. Ela também estimula o efluxo parassimpático, o que pode contribuir para redução da frequência cardíaca em consequência do aumento do tônus vagal e da diminuição do impulso simpático (WESTFAL; WESTFAL, 2006).

Os estudos hemodinâmicos realizados indicam que a redução de pressão arterial pela clonidina decorre de uma diminuição do débito cardíaco, devido à frequência cardíaca diminuída e ao relaxamento dos vasos de capacitância, com redução da resistência vascular periférica (BENOWITZ, 2006). Os efeitos da clonidina podem ser revertidos através do seu antagonista atipamezole (SCHEININ et al., 1998).

Entre outros usos da clonidina em humanos estão incluídos a fibrilação atrial, transtorno do déficit de atenção, o atraso no crescimento de crianças, síndrome de tourette, a hiperidrose, a neuralgia pós-hepática, a psicose, a síndrome das pernas inquietas, a colite ulcerativa e as reações inflamatórias induzidas por alergia em pacientes com asma extrínseca. É útil em pacientes selecionados que recebem anestesia, visto que pode diminuir a necessidade de anestésico e aumentar a estabilidade hemodinâmica. Outros benefícios na

anestesia incluem a sedação e ação ansiolítica pré-operatória, ressecamento das secreções e analgesia (WESTFAL; WESTFAL, 2006).

Recentemente em estudo em humanos a clonidina fornecida por via intravenosa na dosagem de 3µg/kg em humanos, forneceu analgesia eficiente e diminui a necessidade de morfina no período peri-operatório (BHARTI et al., 2013). O uso da clonidina intravenosa reduziu a concentração alveolar mínima (CAM) do halotano quando empregado em animais de experimentação (SIMONETTI et al., 1997). Em crianças quando utilizado a clonidina como medicação pré-anestésica se obteve menor alterações hemodinâmicas durante a intubação orotraqueal (NISHINA et al., 1997).

A clonidina na dose de 10µg/kg associada à lidocaína na anestesia epidural em cães se obteve bloqueio mais cranial, com bradicardia e sem incremento de tempo na duração do bloqueio (CASSU et al., 2010). Em outro estudo recente a clonidina foi associada à bupivacaína para bloqueio de plexo braquial em humanos, onde ocorreu maior duração do bloqueio, sedação e analgesia pós-operatória, sem alterações hemodinâmicas significativas, quando comparada ao uso da bupivacaína sem associação (KOHLI et al., 2013). A clonidina por via epidural em animais vem sendo utilizada e em estudo demonstrou analgesia intra-operatória com redução da necessidade de anestésico volátil (NATALINI et al., 2011). Pohl et al (2012) testou a clonidina por via epidural associada a lidocaína na tentativa de realizar ovário histerectomia em cadelas sem agente inalatório, no entanto, não se mostrou eficiente para o procedimento.

Tryba e Gehling (2002) demonstraram que a dose de 4µg/kg administrado por via sistêmica diminui o requerimento de opioides em humanos sem alterações cardiovasculares significativas. Em humanos quando utilizado a clonidina por via oral na dose de 5µg/kg em pacientes anestesiados em infusão contínua de propofol e epidural com morfina, tiveram melhor eficácia analgésica da morfina, sem efeitos adversos secundários (GOYAGI et al., 1999).

De Rossi et al., (2007) ao administrar clonidina como pré-anestésico em diferentes doses 6µg/kg, 8µg/kg e 10µg/kg por via intravenosa, em cães saudáveis, anestesiados com etomidato-halotano, reduziu a dose de etomidato e as variáveis cardiorrespiratórias permaneceram em níveis satisfatórios. Outro estudo avaliou o efeito sedativo e alterações fisiológicas na aplicação de clonidina por via intramuscular nas dosagens de 5µg/kg, 15µg/kg e 30µg/kg, onde obtiveram sedação de leve a moderada e alterações cardiorrespiratórias em animais hígidos (CRUZ et al., 2011).

3.3 Cloridrato de Tramadol

O tramadol vem ganhando atenção significativa como analgésico para cães, apesar de ter seu uso em humanos desde 1977 na Europa (McMILLAN et al., 2008), entretanto ainda é utilizado em menor extensão na medicina veterinária (VETTORATO et al., 2010). A importância clínica deste fármaco está relacionada a menores efeitos colaterais do que outros opioides que ocasionam prurido, náuseas, vômitos (BUDD; LANGFORD, 1999).

O tramadol é estruturalmente relacionado à morfina e à codeína (SCOTT; PERRY, 2000). Trata-se de um agente opioide agonista puro, com seletividade para o receptor mu (μ), 25 vezes maior do que para κ (kappa) e δ (delta) (BAMIGBADE; LANGFORD, 1998). A afinidade do tramadol para o receptor μ é, aproximadamente, 6000 vezes inferior à da morfina e 10 vezes inferior à da codeína (BOZKURT, 2005).

O cloridrato de tramadol é um análogo sintético da codeína (LAMONT; MATHEW, 2013), derivado do metoxifenilciclohexanol, apresentado como uma mistura racêmica de seus enantiômeros (+) e (-). Sua ação ocorre por dois mecanismos distintos, porém complementares. O primeiro resulta da ligação em receptores μ pelo enantiômero (+) no receptor de 5-HT. O segundo mecanismo atua inibindo a recaptção neuronal de noradrenalina e serotonina pelo enantiômero (-) (BOZKURT, 2005).

O tramadol é um analgésico de ação central, cujo mecanismo de ação baseia-se predominantemente em aumento da neurotransmissão serotoninérgica. Assim, sua eficácia analgésica pode ser bloqueada pela co-administração do antagonista do receptor de serotonina (5HT), ondansetron. O tramadol também inibe a função transportadora da noradrenalina e atua como agonista fraco dos receptores μ (SHUMACHER et al., 2006), o que promove analgesia via bloqueio de impulsos da medula espinhal (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010; RAFFA et al., 1992).

É parcialmente antagonizado pela naloxona (SHUMACHER et al., 2006), indicando que existem outros mecanismos de ação, não somente os opiáceos estão envolvidos em sua atividade analgésica. Também ocorre interação com receptores adrenérgicos e serotoninérgicos, sendo considerado um opioide atípico e único (KUKANICH; PAPICH, 2004; RAFFA et al., 1992). A administração de iombina e ondansetrona, que são, respectivamente, antagonistas de receptores adrenérgicos do tipo α -2 e serotoninérgicos ocorre diminuição de seus efeitos antinoceptivos, comprovando um segundo mecanismo de ação (MCMILLAN et al., 2008).

O fármaco é contraindicado para pacientes com histórico de epilepsia ou em crises convulsivas (LAMONT; MATHEWS, 2013). O uso contínuo em cães pode resultar em constipação ou diarreia (GAYNOR, 2009). Não existem efeitos clínicos relevantes sobre a respiração ou o sistema cardiovascular (SHUMACHER et al., 2006). É considerado tão eficiente quanto à morfina e a meperidina quando administrado em doses equipotentes (GUNSTEIN; AKIL, 2006). Entretanto para o tratamento de dor aguda, é menos efetivo (LEWIS; HAN, 1996). Tem recomendação para uso em pacientes com doença renal avançada e que não possam receber anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), para o manejo de dor aguda e crônica, de intensidade moderada a razoavelmente grave associada a condições como: fibromialgia, dor neuropática, artrite e dor perioperatória em humanos (LAMONT; MATHEWS, 2013).

Tem biodisponibilidade de 68% após uma única dose por via oral e de 100% quando administrado por via intramuscular. O composto sofre metabolização hepática e excreção renal, com meia vida de eliminação de 6h para o tramadol e 7,5h para os seus metabólitos ativos. A analgesia surge em até 1h após a dose oral e chega ao pico dentro de 2 a 3h. A duração da analgesia é de cerca de 6h em humanos (GUNSTEIN; AKIL, 2006).

Em animais também é metabolizado no fígado, sendo a principal via a utilização do citocromo P450 (CYP 260) e produz como principais metabólitos o M1 (O-desmetitramadol) (BUDD; LANGFORD, 1999). Ao contrário do homem que possui alta concentração do metabólito M1, os cães após administração oral de tramadol tiveram detectadas maiores concentrações plasmática de M2 e M5, dessa forma o M1 não parece ser o principal metabólito produzido pelos cães (GIORGI et al., 2009).

Os parâmetros hemodinâmicos se mostram pouco alterados quando administrado o tramadol por via sistêmica como demonstrou McMillan et al. (2008), na aplicação intravenosa de tramadol em cães em diferentes doses (1mg/kg, 2mg/kg e 4 mg/kg), o perfil farmacocinético foi avaliado e observaram que a meia-vida de eliminação é rápida, assim como Kukanich e Papich (2004), que ao aplicar por via intravenosa a eliminação perdurou 1,28 horas para 1 mg/kg; 2,04 horas para 2 mg/kg e 1,36 horas para 4mg/kg. E quando avaliado o metabólito M1, este apresentou meia - vida de eliminação mais rápida (2,2 horas) do que quando comparado em humanos (6,7 horas) (MCMILLAN et al., 2008).

Como efeitos colaterais em humanos são comuns náuseas, vômitos, tonturas, boca seca, sedação e cefaleia. A depressão respiratória é menos comum, podem ocorrer convulsões em pacientes com predisposição (GUNSTEIN; AKIL, 2006).

Mastrocinque e Fantoni (2003) em estudo comparativo com tramadol e morfina demonstraram que o uso profilático de tramadol na dose de 2 mg/kg/ IV, proporciona analgesia semelhante àquela produzida pela morfina em dose equipotente, após ovariectomia (OSH). Além disso, esse estudo mostrou que ambos os agentes reduzem as concentrações de isoflurano expirada e modulam a resposta neuroendócrina à dor, diminuindo picos de catecolaminas ou cortisol. Em estudo recente Neves et al. (2012), compararam a eficiência analgésica da morfina e do tramadol por via peridural, no pós-operatório de cadelas submetidas a OSH e obtiveram como resultados analgesia adequada e de longa duração .

A infusão contínua de tramadol juntamente com haloperidol, via subcutâneo, pode ser recomendada para alívio da dor em pacientes humanos com câncer em fase terminal (NEGRO et al., 2005). Também pode ser utilizada no pós-operatório e, em especial, no pós-operatório de recém-nascidos numa taxa de 0,1-0,2 mg/kg/h via intravenosa combinada com *bolus* de 1 a 2 mg/kg (MIKHEL SON VA et al., 2003). Mildh et al. (1999) ao administrar 2,1 mg/kg de tramadol via *bolus*, seguida de infusão contínua na taxa de 0,02 mg/kg/min não observaram alterações significativa em pressão arterial e frequência cardíaca.

Com a administração de *bolus* único de tramadol na dose de 4 mg/kg em cães anestesiados com sevoflurano, estes apresentaram constrição vascular periférica prolongada, sem apresentar alterações significativas em frequência cardíaca e pressão arterial (ITAMI et al., 2011) e redução significativa da CAM do sevoflurano (ITAMI et al., 2013), assim como quando administrado por infusão contínua (SEDDIGH et al., 2009).

O tramadol tem sido prescrito isoladamente ou em associação com analgésicos adjuvantes para dores oncológicas de origem moderada (CAUMO, 2012). Existem diversos métodos de infusão contínua de fármacos, todos objetivando manter as concentrações plasmáticas estáveis e suficientes. A infusão substitui a quantidade de fármaco depurado pelo organismo e desta forma mantém um equilíbrio intercompartmental inicialmente através de *bolus*, seguida de infusão contínua (AGUIAR, 2009).

4 ARTIGO CIENTÍFICO

Os resultados desta dissertação estão apresentados sob a forma de artigo científico. As seções Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Referências Bibliográficas encontram-se no manuscrito a seguir. O manuscrito está formatado de acordo com as normas da Revista Ciência Rural, ao qual será submetido.

Efeito da pré-medicação com clonidina sobre parâmetros cardiorrespiratórios e hematológicos em cães tratados com tramadol

Effects of clonidine premed over cardiorespiratory and rbc in dogs treated with tramadol

Diane Jaqueline Waschburger¹ Roberto Thiesen^{1*} Vanessa Zanchi Sarturi¹ Sandro Ferrão¹ Thomas Normanton Guim¹

RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar os parâmetros cardiorrespiratórios e hematológicos em cães anestesiados com isoflurano e tramadol, pré-medicados com clonidina. Para o proposto, foram avaliadas através as seguintes variáveis: temperatura, frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂), saturação de oxihemoglobina (SpO₂), concentração de isofluorano ao final da expiração (EtISO), hemograma, bioquímicos sanguíneos, consumo do agente indutor e qualidade da recuperação anestésica. Utilizaram-se oito animais submetidos a duas anestésias com intervalo de 1 mês, formando dois grupos: grupo controle (GC, n=8) e grupo clonidina (GCL, n=8). Os animais foram pré-medicados com clonidina diluída em solução salina na dose de 5µg/kg até completar 1 mL (GCL) ou solução salina no mesmo volume (GC), induzidos a anestesia geral com propofol (8mg/kg) e mantidos com isofluorano (1 CAM). Após estabilização, foi realizado o *bolus* de tramadol (2mg/kg), seguido pela infusão contínua do

¹Programa de Pós-graduação em Ciência Animal. Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Cep 97500-970, Uruguaiana – RS Brasil. E-mail: robertothiesen@unipampa.edu.br. Autor para correspondência.

mesmo (1,5 mg/kg/h). Os dados foram submetidos à análise de variância seguida pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). Houve diferenças na frequência cardíaca e as demais variáveis não apresentaram diferenças ao longo do período experimental. Concluiu-se que a associação se demonstrou segura em animais hígidos.

Palavras-chave: Clonidina, pré-medicação, cães, infusão contínua, tramadol

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the effects of premedication with clonidine dogs anesthetized with isoflurane and treated with tramadol. For this, the following variables were evaluated: temperature, heart rate, blood pressure, respiratory rate, ETCO₂, SpO₂, end-tidal isoflurane concentration, red blood cells, leucocytes, biochemical, consumption-inducing agent and anesthetic recovery quality. Eight animals were submitted to two anesthetic procedures with 1-month interval, forming two groups (n = 8): control group (CG) and clonidine group (CLG). Animals from CLG were pre-medicated with clonidine (5µg/kg) diluted in saline to complete 1mL of final volume, or saline (CG) at same volume, induced with propofol (8mg/kg) and maintained on isoflurane (1 MAC). After a stabilization period, a bolus of tramadol (2mg/kg) was administered followed by a continuous rate infusion of the same drug (1.5mg/kg/h). It was observed a significant decrease in heart rate, while other variables showed no differences throughout the experimental period. It was concluded that the association has been shown to be safe for use in healthy animals.

Key words: Clonidine, premedication, dogs, continuous rate infusion, tramadol

INTRODUÇÃO

A associação de opioides à anestesia geral com agentes inalatórios é uma prática comum na veterinária, trazendo, na maioria das vezes, benefícios ao paciente como analgesia

durante o procedimento cirúrgico e redução da necessidade do anestésico. Seddighi et. al (2009), demonstraram que cães tratados com tramadol alcançaram redução média de 30% da concentração alveolar mínima (CAM) do sevoflurano. A abordagem da anestesia com analgesia multimodal, deve ser baseada no conhecimento sobre fisiologia e fisiopatologia, para assim utilizar os fármacos disponíveis de acordo com a necessidade do paciente (LAMONT, 2008).

A associação um agente opioide a um agonista alfa-2 exerce potente efeito aditivo em relação a analgesia e sedação (DRASNER e CAMPOS, 1988). Baixas doses de alfa-2 agonistas associadas à opioides costumam apresentar redução no requerimento anestésico e analgesia superior à utilização isolada do opioide (LAMONT, 2008; OLESKOVICZ e CORRÊA, 2011) e, ainda, apresentam como vantagem, redução dos efeitos colaterais quando comparadas ao tratamento com apenas uma classe de fármacos (LAMONT, 2008).

O tramadol é um fármaco opioide atípico (RAFFA et al., 1992), alternativo ao uso de opioides puros, empregado para tratamento de dores leves a moderadas, sendo um agonista fraco de receptores opioides do tipo μ (μ) e que também inibe a recaptação de noradrenalina e promove a liberação de serotonina nas terminações nervosas das vias descendentes da dor (VITAL e ACCO, 2011). No entanto, seu metabólito ativo O-desmetiltramadol (M1), aparece em quantidades insignificantes no plasma de algumas espécies, incluindo o cão, tendo eficácia variável e limitada (GIORGI et al., 2009).

A clonidina tem seletividade para receptores α_2 e α_1 sendo, porém, 220 vezes mais seletiva para α_2 que α_1 . É utilizada principalmente para tratamento de hipertensão em seres humanos (VITAL e ACCO, 2011). Na medicina veterinária, seu efeito analgésico vem sendo estudado principalmente pela via epidural (POHL, et al. 2012; NATALINI et al., 2011). A aplicação de clonidina por via intramuscular em cães como medicação pré-anestésica (MPA)

na dose de (5µg/kg) foi avaliada por Cruz et al., (2011), tendo demonstrado alterações cardiorrespiratórias mínimas com grau de sedação leve.

Este trabalho teve por objetivo verificar os efeitos da associação de clonidina ao tramadol em cães induzidos por propofol e mantidos no isoflurano sobre as variáveis cardiorrespiratórias, eletrocardiográficas, hemograma, glicemia, lactacemia, tempo de extubação, dose requerida do agente indutor e qualidade da recuperação anestésica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 8 cães, sem raça definida, com peso médio 15,3±3,7 kg, considerados hígidos após a realização de exame físico e exames complementares; hemograma e bioquímicos sanguíneos (hepático e renal). Tais animais foram recebidos através de doação de locais diversos mediante termo de doação.

Os animais passaram por período de adaptação de no mínimo uma semana ao ambiente experimental, onde permanecerão em baias individuais, alimentados com ração comercial e água “*ad libitum*”. Foram vacinados, vermifugados e receberam coleira de permetrina antes da fase inicial do experimento.

Os animais foram anestesiado em duas ocasiões, com intervalo mínimo de um mês. Com a utilização dos mesmos animais para ambos os grupos, visou-se reduzir o número total de animais no experimento e ainda reduzir possíveis variações individuais que poderiam afetar os resultados do estudo.

Estes então submetidos a jejum alimentar prévio de 12 horas e hídrico de duas horas. Estes foram distribuídos em dois grupos: grupo GCL (Grupo Clonidina) e grupo GC (Grupo Controle). A ordem das anestésias foi randomizada e os avaliadores não estavam cientes do protocolo utilizado. No GCL, a MPA foi realizada com clonidina (5 µg/kg) diluída em

solução salina até o volume de 1 mL e, no GC, com NaCl 0,9% no mesmo volume, sendo ambas aplicadas por via intramuscular.

Após 15 minutos da aplicação da medicação pré-anestésica, os cães foram induzidos à anestesia geral pela administração intravenosa de propofol, na dose de 8mg/kg, ou aquela necessária para permitir a intubação orotraqueal e posicionados em decúbito lateral direito, sobre o colchão térmico ativo, onde permaneceram durante todo período experimental. A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano a 1 CAM (aproximadamente 1,41%), sendo os animais mantidos em ventilação espontânea. Foi utilizado analisador de gases anestésicos para assegurar as concentrações anestésicas adequadas.

Foi aguardado o período de estabilização de 20 minutos, durante o qual, foi introduzido cateter na artéria metatársica superficial, sendo este utilizado posteriormente para a mensuração dos valores de pressão arterial. Um cateter foi posicionado na veia cefálica para a administração dos tratamentos de cada grupo e foram posicionados os eletrodos para o registro da eletrocardiografia.

O bolus de tramadol foi aplicado em 1 minuto, na dose de 2 mg/kg, seguido pela infusão contínua do mesmo na taxa de 1,5 mg/kg/h, utilizando-se para tal, bomba de infusão contínua de seringa.

A partir de então, a cada 10 minutos após o início das infusões, até se completarem 60 minutos das mesmas, os valores das variáveis estudadas foram obtidos e registrados. Exceto os parâmetros hematológicos, glicose e lactato, os quais foram mensurados em amostras sanguíneas coletadas antes da aplicação da MPA, antes da indução, após a indução e após o período de estabilização e, então, em intervalos de 30 minutos durante 60 minutos.

A frequência cardíaca foi obtida, em batimentos/minuto, por leitura direta dos valores registrados pelos eletrodos eletrocardiográficos previamente posicionados.

O traçado eletrocardiográfico foi monitorado e registrado em derivação DII, com emprego de aparelho de eletrocardiografia digital. Foi avaliado o traçado eletrocardiográfico quanto à amplitude e duração da onda P, intervalo P-R, amplitude e duração do complexo QRS, amplitude da onda T e presença de figuras eletrocardiográficas anormais.

As pressões foram aferidas continuamente por método invasivo com o uso de monitor multiparamétrico, cujo transdutor foi calibrado à altura aproximada do coração e conectado ao cateter arterial. A leitura foi obtida no monitor multiparamétrico, em mmHg.

A frequência respiratória teve sua mensuração obtida em movimentos por minuto (mov/min), no monitor multiparamétrico, sendo empregado o dispositivo tipo “side stream”.

Os valores referentes a oximetria de pulso (SPO₂) foram obtidas por meio de sensor posicionado na língua do animal, cujos valores apresentados em porcentagem no monitor multiparamétrico.

A pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração (ETCO₂) foi aferida através de sensor do tipo “side stream”, posicionado entre a extremidade do tubo endotraqueal, e o circuito anestésico, sendo os registros obtidos em mmHg. A concentração de isoflurano ao final da expiração (E_TISO%) foi medida por analisador de gases.

As mensurações de temperatura, em graus Celsius (°C), foram obtidas por via retal. A qualidade da recuperação anestésica foi avaliada segundo escala proposta por Pinho modificada (2000), classificada em: 1. excelente – se o animal se levanta após a primeira tentativa e não observam ataxia e excitação; 2. boa – se levanta após uma ou duas tentativas, com pouca ataxia mas sem excitação; 3. satisfatória - se levanta após uma a três tentativas, há ataxia prolongada e sem excitação; 4. moderada – se ocorrem múltiplas tentativas para se levantar, há ataxia significativa e pouca excitação. 5. ruim – se há múltiplas tentativas para se levantar com evidente excitação. Foi avaliado também o tempo necessário para a extubação após interromper do fornecimento do anestésico volátil.

As amostras de sangue (3 mL cada amostra) foram coletadas da veia jugular em seringas contendo fluoreto de sódio/EDTA, para realização de hemograma e bioquímicos. Os testes bioquímicos realizados foram glicose, proteína total e lactato determinados através de kits bioquímicos específicos. A primeira amostra foi colhida antes da aplicação da MPA e, as demais, nos momentos supradescritos. Imediatamente após a colheita, o sangue foi submetido a estudos laboratoriais, sendo obtidos os resultados do eritrograma, leucograma e plaquetograma, obtidos no analisador hematológico i-Poch Diff. A contagem diferencial dos leucócitos foi realizada em esfregaços sanguíneos corados com panótico.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa IBM SPSS 19.0. As variáveis foram analisadas para normalidade (Shapiro-Wilk) e homocedasticidade (Bartlett) paramétricas (frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxihemoglobina, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, temperatura, concentração de isoflurano ao final da expiração, pressão parcial de dióxido de carbono ao final da expiração, eletrocardiograma, hemograma e bioquímicos) utilizou-se análise de variância de duas vias ($Y_{ij} = \mu + T_i + D_j + TD_{ij} + \varepsilon_{ij}$, onde: Y_{ij} = efeito calculado, μ = média, G_i = efeito i-ésimo do grupo, C_j = efeito do j-ésimo da colheita, GC_{ij} = interação do grupo e da colheita e ε_{ij} = erro) e suas médias contrastadas pelo teste de Tukey. O tempo de extubação e dose do agente indutor foram avaliados pelo teste T. A qualidade da recuperação anestésica foi avaliada pelo teste de Qui-Quadrado. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O propofol foi definido como agente indutor por sua característica de início rápido, curta duração e recuperação tranquila (ILKIW et al., 1991). No presente estudo a dose utilizada como agente indutor foi similar para os dois grupos (8 mg/kg) e de acordo ao

recomendado para cães não pré-medicados (BRANSON, 2013). Segundo Lemke (2013), o requerimento de propofol pode diminuir até 50% quando administrado xilazina na dose de 0,8mg/kg por via intramuscular.

Foi observada redução significativa na frequência cardíaca no GCL (Tabela 1), nos momentos T0, T1, T4 em relação ao basal. A clonidina ocasiona estímulo do fluxo parassimpático, o que pode ocasionar redução da frequência cardíaca em consequência do aumento do tônus vagal (VITAL e ACCO, 2011). De acordo com Cullem (1999), cães e gatos tratados com medetomidina e xilazina apresentam bradicardia, com redução de até 60% da frequência cardíaca basal e perdurando por até uma hora.

No GCL foram observados valores menores das pressões PAS, PAD E PAM em relação ao GC (Tabela 1), no entanto, tais diferenças não foram significativas. Segundo Vital e Acco (2011), este achado é resultado da ação em receptores α_2 presentes em centros cardiovasculares no SNC, pois a clonidina reduz as descargas nas fibras pré-ganglionares simpáticas do nervo esplâncnico e nas fibras pós-ganglionares dos nervos cardíacos (VITAL; ACCO, 2011).

A glicose sanguínea foi avaliada em cinco tempos, após MPA, após indução, T2 e T5, no entanto não houve diferenças significativas (Tabela 2), o que foi atribuído à baixa dose utilizada. A hiperglicemia é comumente induzida após administração de fármacos agonistas alfa-2, tendo a intensidade dose-dependente. A inibição da liberação de insulina é mediada por ativação de receptores alfa-2 nas células beta-pancreáticas, aumentando consequentemente a glicemia (LEMKE, 2013).

Não houve diferenças significativas nas concentrações plasmáticas de lactato em nenhum dos grupos (Tabela 2), indicando que ambos protocolos forneceram similar perfusão tecidual (ZAVARIZ et al., 2006). Williger (2003), avaliando cães sobre o efeito de

dexdetomidina, encontrou 48% dos animais com redução de lactato, sugerindo que fármacos da classe alfa-2 agonistas não prejudicam a perfusão e oxigenação tecidual.

Quanto aos resultados do hemograma, não foram observadas diferenças entre os grupos (Tabela 2). Entretanto, em ambos os grupos houve decréscimo dos parâmetros hematimétricos (contagem de hemácias, hemoglobina, hematócrito) e contagem de leucócitos; achados atribuídos a associação de propofol e tramadol, conforme demonstrado por Costa et al. (2009). Os agonistas alfa 2-adrenérgicos atuam periféricamente em receptores alfa-1 adrenérgicos pós-sinápticos, resultando na migração de células sanguíneas para periferia e consequente alterações em parâmetros hematológicos (KULLMANN et al., 2011).

A temperatura retal manteve-se sem variações entre os grupos e dentro dos grupos durante o período da avaliação (Tabela 1). Sinclair (2003) relata que pode haver hipotermia causada pelos agonistas alfa-2 resultante de sua atuação no hipotálamo e pela diminuição da atividade muscular. A diminuição da temperatura corporal ocorre durante a sedação e os animais devem ser aquecidos durante e após o procedimento (GRANHOLM et al., 2007).

Observou-se bloqueio átrio-ventricular de segundo grau Mobitz tipo II, em 3 dos animais do GCL durante o bolus de tramadol, sendo transitório e cessado após término do bolus. Este bloqueio é esperado conforme Tilley e Burtnick (2004) quando se utilizam fármacos da classe da xilazina, como é o caso da clonidina. Foi demonstrado que doses relativamente baixas de medetomidina ou a associação à opioides podem estar relacionadas a bradiarritmias ocasionais, como bradicardia sinusal e BAV, no entanto, a incidência de complicações anestésicas é relativamente baixa (MUIR III et al., 1999). Já De Rossi et al. (2007) descreveram bloqueios atrioventriculares de primeiro grau na aplicação de clonidina como MPA por via intravenosa. Quanto aos traçados eletrocardiográficos, não foram observadas outras alterações significativas em nenhum dos grupos.

Em relação a frequência respiratória (Tabela 1) e o tempo de extubação, as médias não apresentaram diferenças entre os grupos, corroborando outro estudo o qual não verificou influência da clonidina na frequência respiratória, no volume minuto e no volume corrente (BENHAMOU et al., 1991). Quanto à SpO₂ e à qualidade da recuperação anestésica, ambas mantiveram-se similares entre os grupos.

CONCLUSÃO

Nas condições do seguinte trabalho, conclui-se que a associação de clonidina e tramadol na dosagem supracitada promove alteração em frequência cardíaca e pode ocasionar bloqueio atrioventricular de segundo grau. No entanto, o parâmetro frequência cardíaca permaneceu dentro dos valores limítrofes para a espécie estudada. Portanto, o protocolo demonstrou ser seguro para uso na espécie estudada, em relação às variáveis cardiorrespiratórias. Sugere-se novos estudos da associação com outras doses e vias; e também avaliação do potencial antinociceptivo desta associação em cães.

COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

O presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Pampa, número de protocolo 004/2013.

REFERÊNCIAS

BENHAMOU, D. et al. Ventilatory effects of premedication with clonidine. **Anesth Analg**, v.73, p.799-803, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1952181>>.

Acesso em 20 dez. 2013

BRANSON, K. R. Anestesia injetável e Técnicas Alternativas. In: TRANQUILLI W. J., THURMON, J. C., KURT, A. G. **Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ed. Ed. Roca. 2013, p.767-779.

COSTA, P. F. et al. Parâmetros ventilométricos e índice biespectral em cães anestesiados com infusão contínua de propofol, associado ou não ao tramadol. **Rev. Portug. Cienc. Veter.** V. 110, p.75-79, 2011. Disponível em <http://www.fmv.utl.pt/spcv/PDF/pdf12_2011/75-79.pdf>. Acesso em: 08 out. 2013.

CRUZ, F. S. F et al. Efeito sedativo e alterações fisiológicas da administração de clonidina por via intramuscular em cães. *Acta Scientiae Veterinariae*. V.39(3), p.979, 2011. Disponível em <<http://www.ufrgs.br/actavet/39-3/PUB%20979.pdf>>. Acesso em 05. mar. 2013.

CULLEM, L. K. Xylazine and medetomidina in small animals: these drugs should be used carefully. **Australian Veterinary Journal**. V.77, n.11, p.722-723, 1999. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-0813.1999.tb12908.x/abstract>>. Acesso 10. dez. 2013. DOI: 10.1111/j.1751-0813.1999.tb12908.x

DE ROSSI et al. Clonidine premedication before etomidate-halothane anaesthesia in dogs. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, V.6(5), p728-734, 2007. Disponível em <<http://docsdrive.com/pdfs/medwelljournals/javaa/2007/728-734.pdf>>. Acesso 15 dez. 2013. doi:javaa.2007.728.734.

DRASNER K.; FIELDS, H.L. Synergy between the antinociceptive effects of intrathecal clonidine and systemic morphine in the rat. **Pain**. V.32, p.309–312, 1988. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90042-5](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(88)90042-5)>. Acesso 15. Dez. 2013.

GIORGI, M. et al. Biopharmaceutical profile of tramadol in the dog. **Veterinary Research Communications**. V.33, p.189S192, 2009. Disponível em: <<http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs11259-009-9278-4#page-1>>. Acesso 2 dez. 2013.

GRANHOLM, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. **Veterinary Record**. V.160, p. 891-897, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602104>> DOI:10.1136/vr.160.26.891. Acesso 8 dez. 2013.

ILKIW, J. E et al. Comparative study of the pharmacokinetics of alfentanil in rabbits, sheep, and dogs. **Am J Vet Res**. V.4, p.581-4, 1992. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2053728>>. Acesso 22 nov. 2013.

KULLMANN, A. et al. Effects of xylazine, romifidine and detomidine on haematology, biochemistry and splenic size in horses. **Journal Veterinary Emergency Critical Care**. v. 21, suppl. 1, p. 16, 2011. Disponível em <<http://hdl.handle.net/2263/29981>> Acesso 7 dez. 2013.

LAMONT LA. Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. **Vet Clin Small Anim**. V.38, p.1173–1186. 2008b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.005>> Acesso 5 dez. 2013.

MUIR, W. W III et al. Effects of intramuscular administration of low doses of medetomidine and medetomidine-butorphanol in middle-aged and old dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.215(8), p.1116-1120, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10530324>> Acesso 25 nov. 2013.

NATALINI et al. Analgesia epidural com clonidina ou sufentanil epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia geral inalatória. **Acta Scientiae Veterinariae**. V.39(4), p.1-9, 2011. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/actavet/39-4/PUB%20992.pdf>> Acesso 10 jul. 2013.

OLESKOVICS N.; CORRÊA A.L. α_2 -Agonistas no controle da dor. IN: FANTONE, D. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. Roca. P. 215-223. 2011.

PINHO, M.P. **Emprego da xilazina ou romifidina associadas à cetamina-midazolam na contenção química de veados catingueiros**. 2000. 127f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de ciências agrárias e veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, SP.

POHL et al. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **The Canadian Journal of Veterinary Research**. V.76, p.215–220, 2012. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23277701>>. Acesso 23 nov. 2013.

RAFFA, R.B. et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ‘atypical’ opioid analgesic. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. V.260, p.275–285. 1992. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309873>> acesso 20 out. 2013.

SEDDIGHI, M.R et al. Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. **Vet Anaesth Analg**. V.36(4), p.34-40. 2009. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538570>> DOI:10.1111/j.1467-2995.2009.00468.x. Acesso 15 set. 2013.

SINCLAIR, M. A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **Can Vet J**. v.44, p.885-897, 2003. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC385445/>> Acesso 20 nov. 2013.

TILLEY, L.P.; BURTNICK, N.L. ECG Eletrocardiografia para o clínico de pequenos animais. São Paulo: Roca, 2004. 99p.

ZAVARIZ, S. M. et al. Laboratory markers of the septic shock. **Sci. Med**.V.16(1), p.20-37, 2006.

WILLIGERS, H. M. et al. Dexmedetomidine decreases perioperative myocardial lactate release in dogs. **Anesth Anal**. v.96, p.657-664, 2003. Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12598239>> DOI:10.1213/01.ANE.0000048708.75957.

FF. Acesso 20 dez. 2013.

Tabela 1 - Valores médios (\pm epm) da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), temperatura retal (TEMP) e da a frequência respiratória (FR), em cães anestesiados com isoflurano, induzidos por propofol, tratados com tramadol, pré-medicados ou não com clonidina.

Variável	Grupo	Basal	Após MPA	Após IND	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PAS	GC	-	-	77,8	81,8	84,3	83,8	86,8	88,7	92,1
	epm			$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$
PAD	GCL	-	-	78,3	81,9	78,6	80,6	81,8	84,2	86,7
	epm			$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$	$\pm 3,23$
PAM	GC	-	-	57,9	56,8	59,6	62,4	60,7	63,3	64,4
	epm			$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$
FC	GCL	-	-	55,7	55,9	54,9	57,6	61,7	62,8	62,4
	epm			$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$	$\pm 2,63$
TEMP	GC	-	-	65,6	68,9	70,9	72,1	71,8	74,4	76,3
	epm			$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$
FR	GCL	-	-	64,2	66,0	63,7	67,0	69,1	70,0	71,6
	epm			$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$	$\pm 2,42$
FC	GC	108,1	101,0	99,6	89,3	90,7	88,3	88,1	93,6	92,5
	epm	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$
TEMP	GCL	101,8a	88,9	84,5	69,8b	72,3b	75,0	76,5	74,5b	77,4
	epm	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$	$\pm 5,50$
FR	GC	38,7	38,7	37,9	37,6	37,5	37,5	37,5	37,4	37,5
	epm	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$
FR	GCL	38,6	38,6	38,0	37,8	37,7	37,7	37,7	37,8	37,8
	epm	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$	$\pm 0,33$
FR	GC	35,3	48,2	17,7	21,3	22,7	22,5	24,4	24,2	25,8
	epm	$\pm 8,55$	$\pm 8,55$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$
FR	GCL	33,8	34,3	16,5	24,0	31,3	29,0	25,7	28,2	24,6
	epm	$\pm 8,55$	$\pm 9,37$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$	$\pm 7,41$

a,b nas colunas significa diferença dentro do mesmo grupo ($P < 0,05$).

Tabela 2 - Valores médios (\pm epm) da contagem de eritrócitos (RBC), hemoglobina (HGB), hematócrito (HCT), contagem de leucócitos (WBC), Proteínas plasmáticas totais (PPT), glicose e lactato em cães anestesiados com isoflurano, induzidos por propofol, tratados com tramadol, pré-medicados ou não com clonidina.

Variável	Grupo	Basal	Após MPA	Após IND	T2	T5
RBC ($\times 10^6$ mL)	GC	6,92 \pm 0,26	6,57 \pm 0,26	5,62 \pm 0,26	5,6 \pm 0,27	5,53 \pm 0,26
	GCL	7,18 \pm 0,26	6,36 \pm 0,21	6,00 \pm 0,29	5,50 \pm 0,26	5,32 \pm 0,26
HGB (g/dL)	GC	15,8 \pm 0,56	14,7 \pm 0,56	12,7 \pm 0,56	12,3 \pm 0,60	12,5 \pm 0,56
	GCL	16,2 \pm 0,56	14,2 \pm 0,56	13,4 \pm 0,65	12,3 \pm 0,56	11,9 \pm 0,56
HCT (%)	GC	39,1 \pm 1,12	35,2 \pm 1,12	32,0 \pm 1,12	31,5 \pm 1,20	31,0 \pm 1,12
	GCL	40,2 \pm 1,12	36,0 \pm 1,12	31,9 \pm 1,29	32,0 \pm 1,12	30,7 \pm 1,12
WBC ($\times 10^3$ mL)	GC	10,6 \pm 1,01	10,5 \pm 1,01	8,69 \pm 1,01	8,99 \pm 1,08	8,48 \pm 1,01
	GCL	11,5 \pm 1,01	10,9 \pm 1,01	9,91 \pm 1,17	9,73 \pm 1,01	8,97 \pm 1,01
PPT (g/L)	GC	6,81 \pm 0,21	6,90 \pm 0,21	6,48 \pm 0,21	6,18 \pm 0,21	6,30 \pm 0,23
	GCL	7,03 \pm 0,21	6,73 \pm 0,21	6,47 \pm 0,25	6,35 \pm 0,21	6,28 \pm 0,21
Glicose (mg/dL)	GC	116 \pm 4,64	120 \pm 4,64	119 \pm 4,64	118 \pm 4,64	118 \pm 4,64
	GCL	118 \pm 4,64	128 \pm 4,64	114 \pm 5,36	123 \pm 4,64	135 \pm 4,64
Lactato (mg/dL)	GC	15,1 \pm 3,84	16,4 \pm 3,84	13,9 \pm 3,84	10,1 \pm 3,84	10,4 \pm 3,84
	GCL	12,0 \pm 3,84	11,1 \pm 3,84	12,2 \pm 4,44	10,1 \pm 3,84	20,7 \pm 3,84

Não houve diferenças entre os grupos ($P > 0,05$).

5 CONCLUSÃO

Considerando-se a maneira como a pesquisa fora concebida e levando-se em conta as injunções do meio onde ela fora realizada, é possível admitir que:

- A associação de clonidina e tramadol na dosagem supracitada promove alterações na frequência cardíaca. No entanto, o parâmetro permanece dentro dos valores de referência para a espécie estudada;
- Não foram verificadas diferenças nos parâmetros hematológicos entre os grupos;
- A glicemia não apresentou diferenças em ambos os grupos;
- A lactacidemia foi similar entre grupos;
- O protocolo demonstrou ser seguro para uso na espécie estudada, em relação às variáveis cardiorrespiratórias, justificando através dos resultados, seu emprego em procedimentos de rotina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDURKAR, S. V.; GENDLER, L.; GULATI, A. **Tramadol antinociception is potentiated by clonidine through α 2-adrenergic and I2-imidazoline but not by endothelin ETA receptors in mice**, European Journal of Pharmacology, V.15, p.109-115, 2012.

AGUIAR, A. J. **Anestesia Intravenosa Total** In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. 2 ed., p.275-297, 2010.

BAMIGBADE, T. A., LANGFORD, R. M. **Tramadol hydrochloride: an overview of current use**. Hospital Medicine, v.59, n. 5, p.373-376, 1998.

BHARTI, N.; DONTUKURTHY, S.; BALA, I.; SINGH, G. **Postoperative analgesic effect of intravenous (i.v.) clonidine compared with clonidine administration in wound infiltration for open cholecystectomy**. Br J Anaesth. V.111(4), p.656-61, 2013.

BASKER, S.; SINGH, G.; JACOB, R. **Clonidine In Paediatrics – A Review**. Indian J Anaesth. V.53(3), p.270–280, 2009.

BEDNARSKI, R. M. **Cães e gatos**. In: TRANQUILLI W. J., THURMON, J. C., KURT, A. G. Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4ed., p.767-779, 2013.

BENOWITZ, N. L. **Fármacos anti-hipertensivos**. IN: KATZUNG, B. G. Farmacologia: Básica & Clínica. 9 ed., p.135-154, 2006.

BOZKURT P. **Use of tramadol in children**. Ped. Anesth., v.15, p.1041-1047, 2005.

BUDD, K.; LANGFORD, R. **Tramadol revisited**. Br J Anaesth., v.82, n.4, p.493-495, 1999.

CASSU, R. N.; MELCHERT, A.; MACHADO, G. M.; MEIRELLES, C. C. **Anestesia peridural com lidocaína isolada ou associada à clonidina: efeito cardiorrespiratório e analgésico em cães**. Cienc. Rural [online]. v.40, n.10, p. 2129-2134, 2010.

CAUMO, W. **Fármacos utilizados em dor crônica**. IN: FUCHS, F. L.; WANNMACHER, L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. Guanabara Koogan, p.390-405, 2012.

CULLEN L.K. **Medetomidine sedation in dogs and cats: a review of its pharmacology, antagonism and dose.** British Veterinary Journal. v152, p.519-535, 1996.

CRUZ, F. S. F.; CALLEGARI, F. Z.; PASTÓRIO, G. L.; CRUZ, M. M. F. **Efeito sedativo e alterações fisiológicas da administração de clonidina por via intramuscular em cães.** Acta Scientiae Veterinariae. v.39(3), p.1-7, 2011.

DE ROSSI, R.; FERREIRA, J. Z.; BENITES, A.; HERMETO, L. C.; NEGRINI NETO, J. M. **Clonidine premedication before etomidate-halothane anaesthesia in dogs.** Journal of Animal and Veterinary Advances, v.6(5), p728-734, 2007.

ELVIR-LAZO O. L; WHITE, P. F. **The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery.** Curr Opin Anaesthesiol. v.6, p.697-703, 2010.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. **Fisiologia e controle da dor aguda.** In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. 2 ed. Roca, p.521-544, 2010.

GAYNOR J. S. **Outras drogas utilizadas para o tratamento da dor.** IN: GAYNOR J. S.; MUIR III W. W.. Manual de controle de do rem medicina veterinária. Medvet. 2 ed, p.260-276, 2009.

GHIGNONE, M.; CALVILLO, O.; QUINTIN, L. **Anesthesia and hypertension: the effect of clonidine on preoperative hemodynamics and isoflurane requirements.** Anesthesiology v.67, p.3-10, 1987.

GIORGI, M.; DEL CARLO, S.; SACCOMANNI, G.; LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B.; KOWALSKI, C. J. **Pharmacokinetics of tramadol and its major metabolites following rectal and intravenous administration in dogs.** New Zealand Veterinary Journal, v. 57, p. 146-157, 2009.

GOYAGI, T.; TANAKA, M.; NISHIKAWA, T. **Oral clonidine premedication enhances postoperative analgesia by epidural morphine.** Anesth Analg. p.1487-1491, 1999.

GORDH, T. JR.; JANSSON, I.; HARTVIG, P.; GILLBERG, P. G.; POST, C. **Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing.** Acta Anaesthesiol Scand. v.33(1), p.39-47, 1989.

GUNSTEIN, H. B.; AKIL, H. **Analgésicos Opioides.** IN: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S; PARKER, K. L. Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da Terapêutica. McGraw-Hill Interamericana do Brasil. Cap.21, p.487-526, 2006.

HELLYER, P. W.; ROBERTSON, S. A.; FAILS, A. D **Dor: conceitos e Manejo.**In: TRANQUILLI W. J., THURMON, J. C., KURT, A. G. Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4ed. Ed. Roca. p.38-66, 2013.

ITAMI, T.; KAWASE, K.; TAMARU, N.; ISHIZUKA, T.; TAMURA, J.; MIYOSHI, K.; UMAR, M. A.; INOUE, H.; YAMASHITA, K. **Cardiovascular Effects of Tramadol in Dogs Anesthetized with Sevoflurane.** The journal of veterinary medical science/the Japanese Society of Veterinary Science, v.73, n.12, p.1603-1609, 2011.

ITAMI, T.; KAWASE, K.; TAMARU, N.; ISHIZUKA, T.; TAMURA, J.; MIYOSHI, K.; UMAR, M. A.; INOUE, H.; YAMASHITA, K. **Effects of a single bolus intravenous dose of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs.** The journal of veterinary medical science/the Japanese Society of Veterinary Science, v.75, n.5, p.613-618, 2013.

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

KOHLI S., KAUR, M.; SAHOO, S.; VAJIFDAR, H.M KOHLI, P. **Brachial plexus block: comparison of two diferente doses of clonidine added to bupivacaine.** Journal of Anaesthesiology Clinical Pharamacology. p.491-495, 2013.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. **Opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes** In: TRANQUILLI, W.J. et al. Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia veterinária. 4.ed. Roca, p.270-304, 2013.

LEMKE, K. A. **Anticolinérgicos e sedativos.** In: TRANQUILLI W. J., THURMON, J. C., KURT, A. G. Lumb & Jones' Anestesiologia e Analgesia Veterinária. 4ed. Ed. Roca, p.230-269, 2013.

LEWIS, K. S.; HAN, N. H. **Tramadol: A centrally acting analgesic.** Am J Health-Syst Pharm. V.54, p.643–652, 1996.

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

MCMILLAN, C.J.; LIVINGSTON, A.; CLARK, C. R.; DOWLING, P. M.; TAYLOR, S. M.; DUKE, T.; TERLINDEN, R. **Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs**. Can J Vet Res., v.72(4), p.325-31, 2008.

MILDH, L. H.; LEINO, K. A.; KIRVELÄ, O. A. **Effects of tramadol and meperidine on respiration, plasma catecholamine concentrations, and hemodynamics**. Journal of Clinical Anesthesia, Stoneham, v.11, n.4, p.310-316, 1999.

MIZIARA, J. L. **Adrenérgicos e antiadrenérgicos**. IN:SILVA, P. Farmacologia. 8 ed. Guanabara Koogan, p.253-275, 2012.

MIKHEL'SON, V. A., ZHIRKOVA, I. U., BELIAEVA, I. D., STEPANENKO, S. M. MANEROVA, A. F. BUTYLEVA, O. L. **Postoperative analgesia with tramal in newborn children using the method of continuous intravenous infusion**. Anesteziol. Reanimatol. v. 1, p.24-28, 2003.

MUIR III, W. W. **Physiology and pathophysiology of pain**. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. Handbook of Veterinary Pain Management, 2ed. p.13-41, 2002.

MURRELL, J. C.; HELLEBREKERS, L. J. **Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog**. Veterinary Anaesthesia and Analgesia, Davis, v. 32, n. 3, p.117-127, 2005.

NATALINI, C. C.; DA CRUZ, F. S. F.; BOPP, S. **Analgesia epidural com clonidina ou sulfentanil epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia sob anestesia geral inalatória**. Acta Scientiae Veterinariae, v.39(4), p.1-9, 2011.

NEVES, C. S.; BALANI, J. A. O.; PEREIRA, D. R.; STEVANIN, H.; CASSU, R. N.. **Tramadol peridural comparativamente à morfina para analgesia pós-operatória em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia**. Acta Cirúrgica Brasileira. v27(4), p.312-316, 2012.

NISHINA K, MIKAWA K, SHIGA M, MAEKAWA N, OBARA H. **Oral clonidine premedication reduces minimum alveolar concentration of sevoflurane for tracheal intubation in children**. Anesthesiology. v.87, p.1324–1327, 1997.

NEGRO, S., MARTIN, A., AZUARA, M. L., SANCHEZ, Y., BARCIA, E. **Stability of tramadol and haloperidol for continuous subcutaneous infusion at home**. Journal of Pain and Symptom Management. v.30, p.192-199, 2005.

OLESKOVICZ, N., CORRÊA, A. L. **α 2-Agonistas no controle da dor.** FANTONI, Denise. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. Elsevier. p.215-223, 2011.

PAALZOW, L. **Analgesia produced by clonidine in mice and rats.** J Pharm Pharmacol. v.26(5), p.361-363, 1974.

PINARDI, G., PELISSIER T., MIRANDA, H. F. **Interactions in the antinociceptive effect of tramadol in mice: an isobolographic analysis.** European Journal of Pain. V.2, p.343-350, 1998.

POSSO, I.P.; ASHMAWI, H.A. **Princípios gerais do tratamento da dor.** In: FANTONI, D.T. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. São Paulo: Elsevier, p.29-36. 2012.

SOUZA, J. F. F.; MONTEIRO, E. R.; CAMPAGNOL, D.; RAMOS, R. C.; FRASSON, A. M. F. **Evaluation of nociception, sedation, and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of xylazine alone or in combination with lidocaine in horses.** Journal of Equine Veterinary Science. v.1, p.1-7, 2011.

RAFFA, R.B., FRIDERICHS, E., REIMANN, W., SHANK, R.P., CODD, E.E., VAUGHT, J.L., **Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an ‘atypical’ opioid analgesic.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics v.260, p.275–285, 1992.

RICHMOND, C.E.; BROMLEY, L. M.; WOOLF, C. J.- **Preoperative morphine pre-empts postoperative pain.** Lancet, v.342, p.73-75, 1993.

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

SEDDIGHI, M. R.; EGGER, C. M.; ROHRBACH, B. W.; COX, S. K.; DOHERTY, T. J. **Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.36, p.334-340, 2009.

SIMONETTI, M. P. B.; VALINETTI, E. A.; FERREIRA, F. M. C. **Clonidina: de descongestionante nasal a analgésico potente; considerações históricas e farmacológicas.** Rev. bras. Anestesiol. V47(1), p.37-47, 1997.

SINCLAIR, Melissa. **A review of the physiological effects of α 2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice.** Can Vet J, v.44. p.885-897, 2003.

SMANIA, M. C.; GARCIA, P. C. R. **Clonidina como droga sedativa e analgésica em pediatria**. Scientia Medica, v.15, n.4, p.270-273, 2005.

SCHEININ H, AANTAA R, ANTTILA M, HAKOLA P, HELMINEN A, KARHUVAARA S. **Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha2-adrenoceptor antagonist atipamezole: A pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers**. Anaesthesiology. V.89, p.574, 1998.

SHUMACHER, M. A.; BASBAU, A. I.; WAY, W. L. **Analgésicos e Antagonistas Opioides**. IN: KATZUNG, B. G. Farmacologia: Básica & Clínica. 9 ed. p.416-432, 2006.

TRYBA, M.; GEHLING, M. **“Clonidine a potent analgesic adjuvant”**. Anaesthesiology, v. 15, n.5, p.511-517, 2002.

POHL, V. H.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C.; GEHRCKE, M. I.; MULLER, D. C. M.; GARLET, C. D. **Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic agonist and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches**. The Can. Journal of Vet. Res. v.75, p.215-220, 2012.

VETTORATO, E.; ZONCA, A; ISOLA, M.; VILLA, R.; GALLO, M.; RAVASIO, G.; BECCAGLIA, M.; MONTESISSA, C.; CAGNARDI, P. **Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs**. Vet J. v.183(3), p.310-315, 2010.

VITAL M. A. B. F.; ACCO A. **Agonistas e Antagonistas Adrenérgicos**. In: SPINOSA, H. S. GÓRNIK, S. L. BERNARDI, M. M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. Ed. Guanabara Koogan. p.77-91, 2011.

WESTFALL, T. C.; WESTFAL, D. P. **Agonistas e antagonistas adrenérgicos**. IN: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S; PARKER, K. L. Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da Terapêutica. McGraw-Hill Interamericana do Brasil. p.215-263, 2006.

ANEXO A



Ministério da Educação
 Universidade Federal do Pampa
 Campus de Uruguaiiana
 Hospital Veterinário

Termo de Doação
DOADOR E DONATÁRIO

Nome do Doador: _____
 Nacionalidade: _____
 Profissão: _____ CNPJ/CPF n.º _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ Estado: _____

Doravante denominado DOADOR(A) e o HOSPITAL UNIVERSITÁRIO VETERINÁRIO DA UNIPAMPA, representado neste ATO pelo(a) docente Roberto Thiesen, do Campus Uruguaiiana, sita à BR472, Km 592, nesta cidade, adiante denominada de DONATÁRIO celebram o presente TERMO DE DOAÇÃO, sem encargos nos termos abaixo discriminados.

OBJETO:

O objeto do presente TERMO é a DOAÇÃO, sem nenhum encargo, à DONATÁRIA do(s) seguinte(s) animal(s):
 Animal (espécie e raça)

FINALIDADE:

O(s) animal(is), objeto da presente DOAÇÃO, destina-se a

ACORDO:

E, por estarem justos e acordados, assinam as partes o presente TERMO DE DOAÇÃO em 04 (quatro) vias de igual teor.

Uruguaiiana, 22 de abril de 2013.

 Donatária

 Doador(a)

 Testemunha

 Testemunha