

COMPARAÇÃO DO EFEITO ANESTÉSICO LOCAL DO TRAMADOL AO DA LIDOCAÍNA PARA BIÓPSIA DE PELE EM EQUÍNOS

(COMPARISON OF LOCAL ANAESTHETIC EFFECTS OF TRAMADOL AND LIDOCAINE FOR SKIN BIOPSY IN EQUINES)

(COMPARACIÓN DEL EFECTO ANESTÉSICO LOCAL DEL TRAMADOL Y DE LA LIDOCAÍNA PARA BIOPSI DE PIEL EN EQUINOS)

R. N. CASSU¹, F. R. BARBÚGLIO², R. R. DUARTE³, L. F. F. AZEVEDO², SANCHES, O. C.⁴

RESUMO

Com este estudo objetivou-se avaliar o potencial anestésico do tramadol, após bloqueio infiltrativo, comparativamente ao da lidocaína, para realização de biópsia de pele em equínos. Oito cavalos, adultos, foram submetidos à biópsia de pele, após bloqueio infiltrativo com tramadol 2,5% (GT), ou com lidocaína 1% (GL). Atributos estudados: período de latência (PL), duração do bloqueio (DB), ocorrência de alterações de pele (AP), qualidade da anestesia (QA), frequências cardíaca (FC) e respiratória (f) e temperatura retal (TR). Momentos estudados: FC, f e TR: antes do bloqueio local e a cada 15 minutos, até o término da anestesia. PL: imediatamente após a infiltração dos fármacos até a perda da resposta sensitiva. DB: a partir do início do efeito anestésico, até o restabelecimento da sensibilidade. O teste de sensibilidade foi realizado a cada 10 minutos, mediante estímulo nociceptivo mecânico. A estatística foi realizada com análise de variância, teste de Tukey, teste t não pareado e teste de Mann-Whitney. Não foram constatadas diferenças significativas na FC, TR e na QA entre os grupos nos diferentes momentos. A f foi significativamente inferior durante o procedimento cirúrgico, em relação aos valores basais e aos valores observados ao término do procedimento cirúrgico, em ambos os grupos. O PL foi significativamente maior para o GT. A DB não diferiu entre os grupos. Nenhuma AP foi identificada. Conclui-se que a administração local do opióide, tramadol 2,5%, proporcionou qualidade anestésica semelhante à obtida pela infiltração do anestésico local, lidocaína 1%, para realização de biópsia de pele em equínos.

PALAVRAS-CHAVE: Anestesia Local. Tramadol. Lidocaína. Equínos.

SUMMARY

This study was aimed at comparing the local anesthetic effect of tramadol and lidocaine for skin biopsy in equines. Eight mature horses underwent skin biopsy after infiltration with either 2.5% tramadol (GT) or 1% lidocaine (GL). The following parameters were evaluated: the onset, duration of block (DB), skin alteration (SA), quality of block (QB), heart rate (HR), respiratory rate (RR) and rectal temperature (T). HR, RR and T were measured before the local blockade and every 15 minutes until the end of the anaesthesia. The onset: immediately after the infiltration of the drugs until sensory blockade. DB: immediately after sensory blockade until reappearance of sensibility. The sensibility test was accomplished every 10 minutes with mechanical nociceptive stimuli. Statistical analysis was done using Tukey's analysis of variance, t

¹ Médica Veterinária. Prof.^a. Dr.^a. do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias, Curso de Medicina Veterinária, UNOESTE, Rod. Raposo Tavares, km 572, Campus II, Bairro Limoeiro, CEP.19067-175, Presidente Prudente-SP. End.Eletrôn.: renavarro@uol.com.br

² Acadêmico do Curso de Medicina Veterinária, UNOESTE.

³ Médico Veterinário. Prof. do Departamento de Cirurgia de Grandes Animais, Curso de Medicina Veterinária, UNOESTE.

⁴ Médico Veterinário. Prof. Msc. do Departamento de Anatomia Patológica, Curso de Medicina Veterinária, UNOESTE.

test, and Mann-Whitney test. There was no statistical significance in the HR, T and in the QB between the groups. The RR was significantly lower during the surgery, when compared with basal values and the end of the procedure in the both groups. The onset was significantly superior to GT in relation to GL. Any SA was registered. 2.5% Tramadol was concluded to have a local anaesthetic effect similar to 1% lidocaine when used infiltratively for equine skin biopsy.

KEY-WORDS: Local Anesthesia. Tramadol. Lidocaine. Horses.

RESUMEN

Con este estudio se buscó evaluar el potencial anestésico conferido por el tramadol después de un bloqueo infiltrativo, en comparación al de la lidocaína, para la realización de biopsia de piel en equinos. Una biopsia de piel fue realizada en ocho caballos, adultos, después de un bloqueo infiltrativo con tramadol 2,5% (GT), o con lidocaína al 1% (GL). Los parámetros estudiados fueron: periodo de latencia (PL), duración del bloqueo (DB), ocurrencia de alteraciones de piel (AP), calidad de la anestesia (QA), frecuencias cardíaca (FC y respiratoria (*f*) y temperatura rectal (TR). Los momentos estudiados fueron: FC, *f* y TR: antes del bloqueo local y a cada 15 minutos, hasta el término de la anestesia. PL: inmediatamente después de la infiltración de los fármacos y hasta la pérdida de la respuesta sensitiva. DB: a partir del inicio del efecto anestésico y hasta el restablecimiento de la sensibilidad. El teste de sensibilidad fue realizado a cada 10 minutos, por medio de estímulo nociceptivo mecánico. La estadística fue realizada con el análisis de variancia, teste de Tukey, teste t no pareado y teste de Mann-Whitney. No fueron constatadas diferencias significativas en la FC, TR y QA entre los grupos en los diferentes momentos. La *f* fue significativamente inferior durante el procedimiento quirúrgico, en comparación con los valores basales y con los valores observados al término del procedimiento quirúrgico en los dos grupos. El PL fue significativamente mayor para el GT. La DB no difirió entre los grupos. Ninguna AP fue identificada. Se concluyó que la administración local de tramadol al 2,5% proporcionó calidad anestésica semejante a la obtenida con la infiltración de lidocaína al 1%, para la realización de biopsia de piel en equinos.

PALABRAS-CLAVE: Anestesia Local. Tramadol. Lidocaína. Equinos.

INTRODUÇÃO

Muitas intervenções cirúrgicas podem ser satisfatoriamente realizadas com a utilização de técnicas anestésicas locais, sobretudo para grandes animais, nos quais, muitas vezes é requerido o posicionamento quadrupedal, a fim de se evitar consequências indesejáveis inerentes à recuperação prolongada, que pode advir de procedimentos anestésicos gerais (HALL e CLARKE, 1991). Os anestésicos locais podem ser utilizados sob diferentes modalidades para cada situação específica, como anestesia tópica, infiltrativa, regional e espinal. Normalmente, são utilizados os anestésicos locais, lidocaína, bupivacaína e ropivacaína, os quais atuam bloqueando a condução do impulso nervoso pela inibição dos canais de Na⁺, de maneira dependente da concentração (MUIR e HUBBELL, 2001).

Outros fármacos, como a cetamina e o opióide meperidina, também atuam inibindo a condução, mediante o bloqueio dos canais de Na⁺ (HUNTER e FRANK, 1979; BRAU et al., 1997). Além da meperidina, estudos clínicos e laboratoriais têm demonstrado ação anestésica local com o uso de outros opióides, como, morfina, fentanil, sufentanil e tramadol (GILLY et al., 1985, GISSEN et al., 1987, POWER et al., 1991, ACALOVSKI et al., 2001).

Altunkaya et al. (2004) relataram efeito anestésico similar à lidocaína 1% com a infiltração subcutânea de tramadol 5% em seres humanos, submetidos aos procedimentos cirúrgicos menores, envolvendo pele e subcutâneo. Em estudo semelhante, o tramadol 5% proporcionou qualidade anestésica similar à prilocaína 2%, após bloqueio infiltrativo intradérmico (ALTUNKAYA et al., 2003).

Tem sido demonstrado que os opióides, além de atuarem em tecidos íntegros, também são capazes de exercerem seus efeitos periféricos na vigência de reação inflamatória (ANTONIJEVIC et al., 1995), sendo esta uma vantagem adicional desses fármacos, quando comparados aos anestésicos locais. Estudos realizados para avaliação da analgesia produzida pela administração periférica de opióides são de grande relevância clínica, pois as doses requeridas para administração local são, relativamente, menores quando comparadas à administração sistêmica, de modo a permitir a redução dos efeitos indesejáveis que podem ser conseqüentes da mesma (STEIN et al., 1995).

Dessa forma, este estudo objetivou avaliar o efeito anestésico local proporcionado pela administração infiltrativa de tramadol, comparativamente, à da lidocaína, para realização de biópsia incisional de pele em equinos.

MATERIAL E MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética, sob o protocolo nº116/04, foram utilizados 8 cavalos, adultos, machos e fêmeas, com peso médio de 349 ± 33 kg, clinicamente saudáveis, avaliados mediante exames físico e laboratoriais (hemograma, bioquímico renal e hepático), provenientes da Fazenda Experimental da Universidade. Os animais foram submetidos à biópsia incisional bilateral de pele, no terço médio da escápula, sendo realizada tricotomia, com posterior administração infiltrativa subcutânea com cloridrato de tramadol⁵ 2,5% no lado esquerdo (GT) e com lidocaína⁶ 1% (GL) sem vasoconstrictor no lado direito. O volume total administrado em cada grupo foi de 8 ml, de modo que 4 ml de tramadol a 5% e 4 ml de lidocaína a 2% foram diluídos em igual volume de solução salina⁷, para os grupos GT e GL, respectivamente. A ausência de resposta sensorial foi constatada, periodicamente, por meio de pinçamento, com o uso de pinça hemostática Kelly, com ranhuras protegidas com borracha, evitando-se lesionar a pele. Os experimentos foram realizados em ocasiões separadas, com intervalo quinzenal para o mesmo animal.

Após o estabelecimento do bloqueio sensorial, foi realizada biópsia incisional de pele, em forma de retângulo, com aproximadamente 20 cm².

Atributos estudados: período de latência (PL): período compreendido entre a aplicação do fármaco e a ausência de resposta perante o estímulo nociceptivo; duração do bloqueio (DB): período compreendido entre a ausência da resposta perante o estímulo nociceptivo e a recuperação da mesma, perante o mesmo estímulo; ocorrência de alterações de pele (AP): sinais de eritema, prurido; qualidade da anestesia (QA): escore de 0-2, onde 0= insatisfatória, não sendo possível a realização do procedimento de biópsia; 1= razoável, o procedimento foi possível de ser realizado, porém o animal apresentou discreta reação perante o estímulo induzido pelo bisturi, 2= satisfatória, o procedimento foi realizado sem nenhuma reação do animal; frequência cardíaca (FC/ batimentos por minuto), por meio de estetoscópio⁸, frequência respiratória (*f*/ movimentos por minuto), pela inspeção dos movimentos torácicos e temperatura retal (TR/ °C), com termômetro digital⁹.

Momentos estudados: FC, *f* e TR: avaliadas antes do bloqueio local e após, a cada 15 minutos até o restabelecimento da sensibilidade cutânea.

PL: avaliado imediatamente após a infiltração dos fármacos até a perda da resposta sensitiva, perante o estímulo nociceptivo mecânico, com pinçamento. Esse teste foi realizado a cada 60 segundos até a total ausência da sensibilidade da área avaliada.

DB: avaliada a partir do início do efeito anestésico dos fármacos, até restabelecimento da sensibilidade de cada uma das áreas estudadas. A partir da obtenção do

efeito anestésico, deu-se início ao procedimento cirúrgico, durante o qual o estímulo nociceptivo consistiu da própria cirurgia. Ao término do procedimento cirúrgico, a DB passou a ser avaliada mediante estímulo nociceptivo mecânico, por pinçamento, aplicado a cada 10 minutos, até o restabelecimento da sensibilidade cutânea.

No período pós-operatório, todos os animais receberam tratamento tópico com solução fisiológica e pomada antibiótica¹⁰, até a total cicatrização tecidual.

A estatística foi realizada por meio de análise de variância e teste de Tukey, nas variáveis mensuradas ao longo do tempo dentro de cada grupo. Na comparação de médias de grupos em cada momento, utilizou-se o teste *t* não pareado. Para as medianas de escore entre grupos, foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney. Em todos os testes empregados, foi considerado nível de 5% de significância ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Não houve diferença significativa na FC e TR entre os grupos ou entre momentos para um mesmo grupo. A *f* não diferiu entre os grupos, porém redução significativa foi observada 15 minutos após a administração dos fármacos (durante o procedimento cirúrgico) em ambos os grupos (Tabela 1).

Não foram constatadas diferenças na qualidade da anestesia entre os grupos, graduando-se com escore 02 todos os animais avaliados. O período de latência foi significativamente superior no GT, com períodos de $9,5 \pm 1,4$ e $6,12 \pm 2$ minutos no GT e GL, respectivamente. A duração do bloqueio foi de 60 ± 2 e 57 ± 1 minutos no GL e GT, respectivamente, sem diferença significativa entre eles (Figura 1).

Nenhuma alteração de pele, como prurido e eritema, foi identificada.

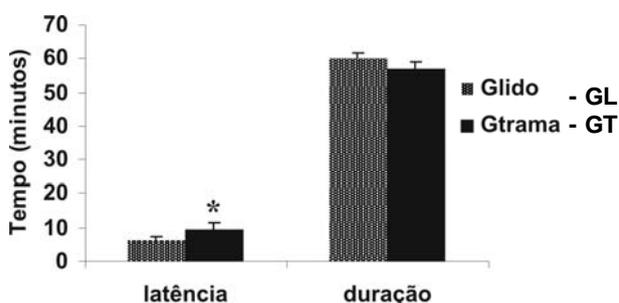


Figura 1 - Valores médios e desvio padrão do período de latência e duração do bloqueio após administração infiltrativa subcutânea de lidocaína (GL) ou tramadol (GT) em cavalos submetidos à biópsia de pele.

* $p < 0,05$.

Tabela 1 - Valores médios e desvio padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f) e temperatura retal (TR) após administração infiltrativa subcutânea de lidocaína (GL) ou tramadol (GT) em cavalos submetidos à biópsia de pele.

FC (bat.min)	antes	15 min	30 min	45 min
GL	38±1,4 ^{Aa}	37±1,3 ^{Aa}	39±0,8 ^{Aa}	38±0,9 ^{Aa}
GT	38±1,4 ^{Aa}	38±1,3 ^{Aa}	39±0,7± ^{Aa}	39±1 ^{Aa}
<i>f</i> (mov.min)				
GL	18±1 ^{Aa}	16±1 ^{Ba}	18±0,8 ^{Aa}	18±0,7 ^{Aa}
GT	18±1,1 ^{Aa}	16±0,8 ^{Ba}	18±0,7 ^{Aa}	18±1 ^{Aa}
TR (C)				
GL	38±0,2 ^{Aa}	38±0,1 ^{Aa}	38±0,1 ^{Aa}	38±0,1 ^{Aa}
GT	38±0,1 ^{Aa}	38±0,1 ^{Aa}	38±0,1 ^{Aa}	38±0,1 ^{Aa}

antes = antes do início do procedimento cirúrgico/ 15 min, 30 min e 45 min, após o bloqueio anestésico.

Nas linhas: médias de momentos seguidas de letras maiúsculas iguais não diferem entre si. Nas colunas: médias de grupos seguidas de letras minúsculas iguais não diferem entre si.

DISCUSSÃO

Durante muito tempo, acreditou-se que os opióides exerciam seus efeitos, exclusivamente, modulando a percepção dos sinais ascendentes nociceptivos, no córtex cerebral, no entanto a atuação sobre as vias nociceptivas na medula espinhal, bem como o efeito analgésico periférico desses analgésicos têm sido demonstrados clínica e experimentalmente (CALVILLO et al., 1974, WANG et al., 1979, JORIS et al., 1987, ANTONIJERIC et al., 1995). O bloqueio da condução neural mediado por opióides, na raiz dorsal dos axônios, pode ser resultado de mecanismos específicos induzidos pela interação dos opióides aos seus respectivos receptores, bem como de efeitos não específicos, de membrana (JAFFE e ROWE, 1996).

Alguns estudos têm demonstrado que determinados opióides, como morfina, fentanil, meperidina e sufentanil, exercem efeitos anestésicos locais *in vitro* (GILLY et al., 1985, GISSEN et al., 1987, POWER et al., 1991, JAFFE e ROWE, 1996). Clinicamente, há relatos de que a anestesia local induzida por opióides nem sempre é totalmente revertida pela naloxona, sugerindo o envolvimento de outros mecanismos de ação, não relacionados aos receptores opióides (POWER et al., 1991, TSAI et al., 2001). Em estudo *in vivo*, foi sugerido que a morfina exerce ação direta sobre os nervos periféricos (ERCIYES et al., 1995). Paralelamente, a aplicação direta do tramadol sobre o nervo ciático de ratos resultou em efeito anestésico local reversível e dose-dependente, sem sinais de toxicidade neurológica. Porém, a administração prévia de naloxona, não inibiu o bloqueio anestésico conferido pelo tramadol, sugerindo que a atuação desse fármaco nos nervos periféricos não seja mediada por receptores opióides (TSAI et al., 2001). Adicionalmente, o tramadol tem sido empregado com sucesso em associação a anestésicos locais para bloqueio de plexo braquial

(KAPRAL et al. 1999, ANTONUCCI, 2001, ROBAUX et al., 2004). Kapral et al. (1999) relataram que a adição de 100 mg de tramadol à mepivacaína resultou em aumento significativo na duração do bloqueio motor e sensitivo, sugerindo que esse opióide é capaz de promover efeito analgésico específico nas fibras nervosas periféricas, representando uma possível alternativa à epinefrina e clonidina, como adjuvante da anestesia do plexo braquial em seres humanos.

O tramadol é estruturalmente relacionado à morfina e à codeína (SCOTT e PERRY, 2000). Trata-se de um agente opióide agonista puro, com seletividade para o receptor μ (μ), ligando-se, fracamente, nos receptores kappa (κ) e delta (δ). A afinidade do tramadol para o receptor μ é, aproximadamente, 6000 vezes inferior à da morfina e 10 vezes inferior à da codeína (BAMIGBADE e LANGFORD, 1998). A composição desse analgésico é feita de uma mistura racêmica de 2 estereo-isômeros. O isômero (+) possui afinidade moderada pelo receptor opióide μ , sendo mais elevada do que a apresentada pelo isômero (-). Ademais, o isômero (+) promove a liberação da serotonina e inibe a recaptção dela, enquanto o isômero (-) inibe a recaptção da noradrenalina (MURTHY et al., 2000), aumentando a atividade da via descendente inibitória da medula espinhal (KAYSER et al., 1992, RAFFA et al., 1992). Essas propriedades complementares entre os dois isômeros resultam em efeito antinociceptivo sinérgico (MURTHY et al., 2000).

A biotransformação do tramadol é hepática e a excreção é feita, principalmente, por via renal (aproximadamente 90%), sendo o remanescente excretado pelas fezes e via biliar (LEE et al., 1993). A meia vida de eliminação é de aproximadamente 5 a 6 horas (POULSEN et al., 1996).

O tramadol pode ser administrado por diferentes vias, sendo, rapidamente, absorvido após administração

oral ou parenteral. A analgesia máxima ocorre com 1 a 2 horas após administração intravenosa (LEE et al., 1993). Em crianças, comparando-se diferentes vias de administração, demonstrou-se que a curva de concentração plasmática foi apenas 17% mais baixa após a administração epidural em relação à administração intravenosa, confirmando extensa absorção sistêmica do tramadol por essa via de administração (LINTZ et al., 1999). O efeito antinociceptivo do tramadol é inibido, parcialmente, pela naloxona (30%) (COLLART et al., 1993), tanto em animais como no homem, sendo antagonizado, completamente, pela associação da naloxona à ioimbina (KAYSER et al., 1992, DESMEULES et al., 1996).

Estudos realizados no homem têm constatado ação anestésica local, após administração intradérmica do analgésico opióide tramadol 5%, similar à atribuída à lidocaína 1%, sendo este agente capaz de induzir total bloqueio sensorial aos estímulos de pinçamento, toque e frio (PANG et al., 1998, ATEs et al., 1999). Neste estudo, resultado semelhante foi observado, com inibição da resposta ao estímulo nociceptivo mecânico, por meio de pinçamento, bem como a realização do procedimento de biópsia incisional, com o uso de tramadol a 2,5%, de maneira similar ao observado com o uso da lidocaína a 1%. O mecanismo de ação do tramadol, sobre a condução nervosa periférica, não está totalmente elucidado. Algumas hipóteses buscam esclarecer o efeito anestésico local do tramadol (PANG et al., 1998, ARCIONI et al., 2002). Jou et al. (2003) sugerem que o tramadol afeta a condução nervosa sensitiva e motora mediante mecanismo semelhante ao da lidocaína, de modo a atuar nos canais de sódio, promovendo bloqueio axonal. Por outro lado, Mert et al. (2002) demonstraram *in vitro* que o tramadol apresenta atividade anestésica local similar ou discretamente inferior à da lidocaína com mecanismo de ação, provavelmente, distinto entre os fármacos na condução dos bloqueios. Nesse estudo foi demonstrado que a variação da concentração de Ca^{2+} nas soluções testes utilizadas promoveu alteração no bloqueio anestésico conduzido pela lidocaína e tramadol. Em altas concentrações de Ca^{2+} ocorreu redução do bloqueio de condução proporcionado pela lidocaína, enquanto que foi observado aumento com o uso do tramadol. A ausência de Ca^{2+} na solução teste resultou em efeitos contrários, de modo a aumentar o bloqueio proporcionado pela lidocaína e diminuir a ação do tramadol (MERT et al., 2002). A presença de Ca^{2+} livre na solução provoca aumento na excitabilidade da membrana, além de aumentar a inativação dos canais de Na^+ , devido maior tendência da manutenção desses em estado aberto (SAITO et al., 1984). Na ausência de Ca^{2+} , a ação mais intensa da lidocaína poderia ser atribuída pela maior extensão de canais de Na^+ bloqueados por atuação desse anestésico, gerando bloqueio mais efetivo, portanto o efeito contrário observado com o uso do tramadol sugere que esse fármaco atue de forma distinta ao da lidocaína

(MERT et al., 2002). Foi demonstrado que o analgésico opióide meperidina inibe de forma mais evidente os canais de K^+ em relação aos canais de Na^+ (BRAU et al., 1997), podendo-se sugerir esse como possível mecanismo de ação ao tramadol, no concernente ao bloqueio periférico da condução nervosa (MERT et al., 2002). Dessa forma, muitos estudos relataram o efeito anestésico local do tramadol, tanto clinicamente, como *in vitro*, porém o exato mecanismo de ação desse fármaco sobre a condução nervosa periférica, ainda se mantém incerto.

As características funcionais de um anestésico local são determinadas pelo pka, lipossolubilidade e ligação às proteínas. O pka é o pH no qual a solução do anestésico local encontra-se em equilíbrio, com metade na forma de base neutra e a outra metade em estado ionizado. Uma vez que a forma de base neutra é mais lipofílica, esta pode penetrar mais facilmente as membranas biológicas. A maioria dos anestésicos locais apresenta pka superior a 7,4. Quanto maior for o pka do anestésico local, maior será a porcentagem na forma ionizada, e, assim, o período de latência para a ocorrência do bloqueio anestésico será mais lento (BUCKENMAIER e BLECKNER, 2005). O tramadol apresenta pka de 9,41 (GROND e SABLÖTZKI, 2004) e a lidocaína de 7,7 (LANGHAM e HARRISON, 1992). No atual estudo, o período de latência foi significativamente superior nos animais anestesiados com tramadol em relação à lidocaína, provavelmente em função da diferença do pKa dos fármacos, porém esse resultado não apresentou relevância clínica. A lipossolubilidade determina a potência dos anestésicos locais. Fármacos mais lipossolúveis atravessam a membrana celular mais rapidamente e apresentam maior potencial anestésico (BRAU et al., 1998). Neste estudo, a qualidade da anestesia não variou entre os grupos, sendo atribuído escore 02 para todos os animais. Tanto a lidocaína como o tramadol apresentam solubilidade moderada em água e soluções lipídicas (LANGHAM e HARRISON, 1992, GROND e SABLÖTZKI, 2004). A duração do bloqueio é determinada pela ligação do fármaco às proteínas. Os anestésicos, com alta afinidade protéica, ficam ligados às membranas nervosas por períodos mais longos, determinando maior duração do bloqueio (BUCKENMAIER e BLECKNER, 2005). O tramadol apresenta ligação às proteínas de aproximadamente 20% (GROND e SABLÖTZKI, 2004), enquanto a lidocaína, de 66% (BUCKENMAIER e BLECKNER, 2005). No atual estudo, discreta redução na duração do bloqueio foi observada com a utilização do tramadol em relação à lidocaína, porém essa diferença não foi significativa, corroborando resultados previamente relatados no homem (PANG et al., 1998, ALTUNKAYA et al., 2003).

Estudos clínicos realizados no homem têm demonstrado a ocorrência de alterações cutâneas, como sensação de ardor, eritema e prurido após a aplicação local

de tramadol (ACALOVSKI et al., 2001, ALTUNKAYA et al., 2003, PANG et al., 1998), sugerindo liberação histamínica (ACALOVSKI et al., 2001). No entanto, neste estudo, tais alterações não foram constatadas em nenhum dos animais avaliados. A divergência entre os resultados pode ser consequência da diluição do tramadol, utilizado em concentração de 2,5%, na atual pesquisa, enquanto que, nos referidos estudos clínicos, a concentração utilizada foi de 5%. Ademais, a sensibilidade cutânea pode ser variável nas diferentes espécies estudadas.

As variáveis cardiorrespiratórias mantiveram-se estáveis durante todo o procedimento, sugerindo que o bloqueio anestésico foi satisfatório, pois sinais de estímulo simpático, como taquicardia ou taquipnéia, não foram evidenciadas. Ao contrário, discreta redução da frequência respiratória foi observada durante o procedimento cirúrgico em ambos os grupos, porém os valores mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie, não apresentando relevância clínica. Paralelamente, durante a realização do procedimento, não ocorreram alterações comportamentais que pudessem ser sugestivas de sensação dolorosa, sendo possível a observação de que todos os animais apresentaram-se pouco reativos ao ambiente, com comportamento calmo e tendência à sonolência.

No presente estudo, o efeito anestésico local atribuído ao tramadol foi demonstrado em tecido íntegro, no entanto algumas pesquisas têm sugerido que a inflamação pode aumentar a interação dos opióides aos seus respectivos receptores, favorecendo-lhes o efeito anestésico local (ANTONIJEVIC et al., 1995, STEIN et al., 1991). Em tecidos que não apresentam reação inflamatória, os receptores opióides parecem estar protegidos pela barreira perineural (ANTONIJEVIC et al., 1995), enquanto que na vigência da inflamação ocorre maior interação entre os receptores e os opióides, em função da ruptura do perineuro, favorecendo a difusão de substâncias hidrofílicas e de alto peso molecular, de modo a facilitar o acesso à membrana neuronal de agonistas, como a morfina e outros peptídeos opióides (STEIN et al., 1988). Adicionalmente, o número de terminações nervosas sensoriais periféricas apresenta-se mais elevado no tecido inflamado. A inflamação estimula o transporte axonal de receptores opióides para a periferia, de modo a aumentar-lhes o número nas terminações nervosas periféricas (STEIN et al., 1993). Alguns estudos têm relatado efeito antinociceptivo mais evidente com a administração periférica de opióides em tecidos inflamados, quando comparado aos tecidos sem inflamação (STEIN et al., 1991, STEIN et al., 1993, ANTONIJEVIC et al., 1995). No entanto, resultados divergentes foram relatados com o emprego de opióides administrados pela via intradérmica em tecidos inflamados de seres humanos, de modo a não ser observado efeito analgésico com o uso do sufentanil isolado, sem a detecção de aumento na duração ou na

intensidade do bloqueio, quando esse opióide foi associado à lidocaína (HARTMANNGRUBER et al., 2003). Em estudo similar, o uso periférico da morfina em associação à lidocaína em tecidos inflamados, além de não melhorar a qualidade da anestesia local, induziu resposta de hiperalgesia e prurido, provavelmente em função da liberação histamínica (ATANASSOFF et al., 1997). Dessa forma, faz-se de grande valia a realização de estudos futuros que possam avaliar a eficiência do tramadol em tecidos inflamados, visando elucidar a viabilidade deste fármaco em promover bloqueio sensitivo nas fibras nervosas periféricas, em áreas onde os anestésicos locais apresentariam efeito limitado.

CONCLUSÕES

Perante as condições experimentais deste trabalho, pode-se concluir que a administração local por infiltração do analgésico opióide, tramadol 2,5%, proporcionou qualidade anestésica semelhante à obtida pela infiltração do anestésico local, lidocaína 1% sem vasoconstrictor, para realização de biópsia incisional de pele em eqüinos.

ARTIGO RECEBIDO: Março / 2005
APROVADO: Agosto / 2005

REFERÊNCIAS

- ACALOVSKI, I., CRISTEA, T., MARGARIT, S., GAVRUS, R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v.92, n.1, p.209-214, 2001.
- ALTUNKAYA, H., OZER, Y., KARGI, E., BABUCCU, O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. **British Journal of Anaesthesia**, v.90, n.3, p.320-322, 2003.
- ALTUNKAYA, H., OZER, Y., KARGI, E., OZKOCAC, I., HOSNUTER, M., DEMIREL, C.B., BABUCCU, O. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. **Anesthesia and Analgesia**, v. 99, n.5, p.1461-4, 2004.
- ANTONIJEVIC, I., MOUSA, S.A., SCHAFER, M., STEIN, C. Perineurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. **Journal Neuroscience**, v.15, p.165-72, 1995.
- ANTONUCCI, S. Adjuvants in the axillary brachial plexus blockade. Comparison between clonidine, sufentanil and tramadol. **Minerva Anestesiologica**, v. 67, p.23-7, 2001.

- ARCIONI, R., DELLA ROCCA, M., ROMANO, S., ROMANO, R., PIETROPAOLI, P., GASPARETTO, A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. **Anesthesia and Analgesia**, v.94, n.6, p.1553-7, 2002.
- ATANASSOFF, P.G., BRULL, S.J., PRINTSEV, Y., SILVERMAN, D.G. The effect of intradermal administration of lidocaine and morphine on the response to thermal stimulation. **Anesthesia and Analgesia**, v.84, n.6, p.1340-3, 1997.
- ATES, Y., OKTEN, F., TUZUNER, F. Local anesthetic effect of tramadol and metoclopramide. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 24, n.5, p.482-3, 1999.
- BAMIGBADE, T.A., LANGFORD, R.M. Tramadol hydrochloride: an overview of current use. **Hospital Medicine**, v.59, n. 5, p.373-6, 1998.
- BRAU, M.E., SANDER, F., VOGEL, W., HEMPELMANN, G. Blocking mechanisms of ketamine and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. **Anesthesiology**, v.86, n.2, p.394-404, 1997.
- BRAU, M.E., VOGEL, W., HEMPELMANN, G. Fundamental properties of local anesthetics: half-maximal blocking concentrations for tonic block of Na⁺ and K⁺ channels in peripheral nerve. **Anesthesia and Analgesia**, v.87, n.4, p.885-9, 1998.
- BUCKENMAIER, C.C. 3RD, BLECKNER, L.L. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: a North American perspective. **Drugs**, v.65, n.6, p.745-59, 2005.
- CALVILLO, H., HENRY, J.L., NEUMAN, R.S. Effects of morphine and naloxone on dorsal horn neurons in the cat. **Canadian Journal of Pharmacology**, v.52, p.1207-11, 1974.
- COLLART, L., LUTHY, C., FAVARIO-CONSTANTIN, C., DAYER, P. Duality of the analgesic effect of tramadol in humans. **Schweizerische Medizinische Wochenschrift**, v.123, p.2241-3, 1993.
- DESMEULES, J., PIGUET, V., COLLART, L. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.41, p.7-12, 1996.
- ERCIYES, N., AKTURK, G., SOLAK, M., DOHMAN, D. Morphine/prilocaine combination for intravenous regional anesthesia. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 39, n.6, p.845-6, 1995.
- GILLY, H., KRAMER, R., ZAHOROVSKY, I. Local anesthetic effects of morphine and naloxone. **Der Anaesthetist**, v. 34, n.11, p.619-26, 1985.
- GISSSEN, A.J., GUGINO, L.D., DATTA, S., MILLER, J., COVINO, B.G. Effects of fentanyl and sufentanil on peripheral mammalian nerves. **Anesthesia and Analgesia**, v.66, n.12, p.1272-6, 1987.
- GROND, S., SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clinical Pharmacokinetics**, v.43, n.13, p.879-923, 2004.
- HALL, L.W., CLARKE, K.W. Anaesthesia of the horse. In: HALL, L.W., CLARKE, K.W (ed). **Veterinary Anaesthesia**. Londres: Baillière Tindall, 1991. p.196-202.
- HARTMANNGRUBER, M.W., ATANASSOFF, P.G., BUDDE, A., BRULL, S.J., KAIN, Z.N., SILVERMAN, D.G. Intradermal sufentanil does not improve lidocaine-induced local anesthesia. **Canadian Journal of Anaesthesia**, v.50, n.2, p.153-8, 2003.
- HUNTER EG, FRANK GB. An opiate receptor on frog sciatic nerve axons. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.57, n.10, p.1171-1174, 1979.
- JAFFE, R.A., ROWE, M.A. A comparison of the local anesthetic effects of meperidine, fentanyl, and sufentanil on dorsal root axons. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, n.4, p.776-81, 1996.
- JORIS, J.L., DUBNER, R., HARGREAVES, K.M. Opioid analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation? **Anesthesia and Analgesia**, v.66, n.12, p.1277-81, 1987.
- JOU, I.M., CHU, K.S., CHEN, H.H., CHANG, P.J., TSAI, Y.C. The effects of intrathecal tramadol on spinal somatosensory-evoked potentials and motor-evoked responses in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v.96, n.3, p.783-8, 2003.
- KAPRAL, S., GOLLMANN, G., WALTL, B., LIKAR, R., SLADEN, R.N., WEINSTABL, C., LEHOFER, F. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. **Anesthesia and Analgesia**, v.88, n. 4, p.853-856, 1999.
- KAYSER, V., BESSON, J.M., GUILBAUD, G. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 224, p. 83-8, 1992.

- LANGHAM, B.T., HARRISON, D.A. Local anaesthetic: does it really reduce the pain of insertion of all sizes of venous cannula? **Anaesthesia**, v.47, n.10, p.890-1, 1992.
- LEE, C.R., MCTAVISH, D., SORKIN, E.M. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. **Drugs**, v. 46, p.313-40, 1993.
- LINTZ, W.; BEIER, H., GERLOFF, J. Bioavailability of tramadol after i.m. injection in comparison to i.v. infusion. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v.37, n. 4, p. 175-83, 1999.
- MERT, T., GUNES, Y., GUVEN, M., GUNAY, I., OZCENGIZ, D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anesthetic. **European Journal of Pharmacology**, v.29, p.77-81, 2002.
- MUIR III, W.W., HUBBELL, J.A.E. Anesthesia local em equinos. Ins: MUIR III, W.W., HUBBELL, J.A.E., MURTHY, B.V.S.; PANDYA, K.S.; BOOKER, P.D.; MURRAY, A.; LINTZ, W.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of tramadol in children after iv or caudal epidural administration. **British Journal of Anaesthesia**, v.84, n.3, p.346-9, 2000.
- PANG, W.W., MOK, M.S., CHANG, D.P., YANG, T.F., LIN, C.H., HUANG, M.H. Intradermal injection of tramadol has local anesthetic effect: a comparison with lidocaine. **Acta Anaesthesiologica Sinica**, v. 36, n.3, p.133-6, 1998.
- POULSEN, L., ARENDT-NIELSEN, L., BROSEN, K., SINDRUP, S.H. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v.60, p. 636-44, 1996.
- POWER, I., BROWN, D.T., WILDSMITH, J.A. The effect of fentanyl, meperidine and diamorphine on nerve conduction in vitro. **Regional Anesthesia**, v.16, n.4, p.204-8, 1991.
- RAFFA, R.B., FRIDERICHS, E., REIMANN, W. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, and atypical opioid analgesic. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 260, p.275-285, 1992.
- SAITO, H., AKUTAGAWA, T., KITAHATA, L.M., STAGG, D., COLLINS, J.G., SCURLOCK, J.E. Interactions of lidocaine and calcium in blocking the compound action potential of frog sciatic nerve. **Anesthesiology**, v. 60, n.3, p.205-8, 1984.
- SCOTT, L.J., PERRY, C.M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v.60, p.139-76, 2000.
- STEIN, C., COMISEL, K., HAIMERL, E., YASSOURIDIS, A., LEHRBERGER, K., HERZ, A., PETER, K. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. **The New England Journal of Medicine**, v.325, n.16, p.1123-6, 1991.
- STEIN, C., HASSAN, A.H., LEHRBERGER, K., GIEFING, J., YASSOURIDIS, A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. **Lancet**, v.342, p.321-4, 1993.
- STEIN, C., MILLAN, M.J., SHIPPENBERG, T.S., HERZ, A. Peripheral effect of fentanyl upon nociception in inflamed tissue of the rat. **Neuroscience Letters**, v.84, n.2, p.225-8, 1988.
- STEIN, C., SCHAFER, M., HASSAN, A.H. Peripheral opioid receptors. **Annals of medicine**, v.27, n.2, p.219-21, 1995.
- TSAI, Y.C., CHANG, P.J., JOU, I.M. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v.92, n.6, p.1547-51, 2001.
- WANG, J.K., NAUSS, L.A., THOMAS, J.E. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. **Anesthesiology**, v.50, n.2, p.149-51, 1979.