

**EFFECTOS CARDIORESPIRATORIOS Y REQUERIMIENTOS DE ISOFLUORANO
EN CONEJOS SOMETIDOS A CIRUGÍA OFTALMOLÓGICA TRATADOS
CON TRAMADOL PRE, INTRA Y POSTOPERATORIO**

***Cardiorespiratory Effects and Isoflurane Requirements in Rabbits Subjected
to Ophthalmologic Surgery Treated with Tramadol Pre-, Intra- or Postoperatively***

Ricardo A. Ramirez U.^{1*}, Bianca C. Martins*, Juliana V. Moro*, Emilio A. Belmonte*,
Daniele A. Pereira* y Newton Nunes*

**Programa de Pos graduación en Cirugía Veterinaria, Departamento de Clínica y Cirugía Veterinaria,
Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Univ. Estadual Paulista,
FCAV-UNESP, Jaboticabal, SP, Brasil.*

Correo-E: ramirezuscategui@hotmail.com

Recibido: 18/03/13 - Aprobado: 11/07/13

RESUMEN

Para evaluar los efectos cardiorespiratorios y los requerimientos de isofluorano en conejos sometidos a cirugía oftálmica tratados en diferentes momentos con tramadol, fue realizado un estudio prospectivo experimental de tipo ciego en 24 conejos distribuidos aleatoriamente en tres grupos de ocho individuos cada uno: grupo tramadol preoperatorio (Tpre), grupo tramadol transoperatorio (Ttrans) y grupo tramadol postoperatorio (Tpos). Cada animal recibió tres inyecciones intramusculares de igual volumen en los periodos pre, intra y postoperatorio, conteniendo tramadol (4mg/kg) o NaCl 0,9%, de acuerdo al momento indicado para cada grupo. La inducción y mantenimiento anestésico fueron realizados con isofluorano en FiO₂ 1,0. Una vez estabilizado el plano anestésico, fue iniciado el procedimiento quirúrgico. Se evaluaron: frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), frecuencia respiratoria (*f*), presión de CO₂ al final de la espiración (EtCO₂), saturación parcial de oxihemoglobina (SpO₂) y concentración de isofluorano al final de la espiración (EtISO). Las variables fueron medidas después de la estabilización anestésica (m1) y cada 10 min desde el inicio de la cirugía, hasta el final del experimento (m10 a m40). La FC, SpO₂, *f*, EtCO₂ y EtISO

ABSTRACT

To evaluate the cardiorespiratory effects and isoflurane requirements of tramadol applied at different times during ophthalmic surgery, a blind prospective study was made in 24 rabbits, randomly divided into three groups of eight subjects each: pre-operative tramadol group (Tpre), trans-operative tramadol group (Ttrans) and post-operative tramadol group (Tpos), which received three intramuscular injections of equal volume, in the pre, intra and post-operative period, containing tramadol hydrochloride (4 mg/kg) or NaCl 0,9%, according to each group. Anesthetic induction and maintenance was made with isoflurane diluted FiO₂ 1.0. Once the anesthetic plane was stabilized, surgical procedure was started. Were evaluated heart rate (HR), medium arterial pressure (MAP), respiratory rate (*f*), end tidal CO₂ (EtCO₂), Oxihemoglobin saturation (SpO₂) and end tidal isoflurane (EtISO). Variables were measured after anesthesia stabilization (m1) and every 10 min after onset of surgery, until the end of experimental protocol (m10 to m40). HR, SpO₂, *f*, EtCO₂ and EtISO were similar among groups at all times. MAP were significantly higher ($p < 0.01$) in m1 than in other moments and Tpre group showed lower ($p = 0.04$) values than the

¹ A quien debe dirigirse la correspondencia (To whom correspondence should be addressed)

fueron similares entre grupos durante todo el tiempo. La PAM fue significativamente mayor ($p < 0,01$) durante m1 comparada con el resto del tiempo y el grupo Tpre mostró valores inferiores ($p = 0,04$) de este parámetro durante m1 con relación a los demás grupos. El clorhidrato de tramadol promueve la reducción transitoria de la presión arterial en conejos anestesiados con isoflurano y sometidos a cirugía oftálmica. La administración preoperatoria del fármaco no disminuye el requerimiento anestésico y resulta en hipotensión más pronunciada. Adicionalmente, la anestesia con isoflurano, asociada al reflejo oculo-cardíaco, generan hipotensión arterial, fenómeno que debe tenerse en cuenta durante cirugías oftalmológicas.

(Palabras clave: Presión sanguínea, isoflurano, sistema cardiovascular, reflejo oculo-cardíaco, tramadol)

INTRODUCCIÓN

Los procedimientos quirúrgicos actúan como estímulos nocivos para los tejidos debido a las lesiones que causan en estos (Lamont, 2008). La injuria periférica ocasiona dolor debido a la acción de mediadores químicos que activan y sensibilizan los nociceptores, conduciendo a hiperalgesia y sensibilización central (Kissin, 2000). El control del dolor intra-operatorio es importante, debido a que la anestesia general no suprime los procesos neuronales, que responden al dolor (Johnston, 2005). En este sentido, la aplicación de analgesia preoperatoria o preventiva busca minimizar o inhibir la estimulación nociceptiva, desencadenada por los procedimientos quirúrgicos y consecuentemente la sensibilización central (Wordliczek et al., 2002), convirtiéndose en una estrategia para proporcionar analgesia posquirúrgica eficiente (Moiniche et al., 2002). Esta modalidad analgésica también permite una disminución significativa en el requerimiento anestésico, durante inducción y mantenimiento, minimizando la depresión cardiorespiratoria que estos fármacos inducen (Dyson, 2008).

Diversos estudios experimentales han demostrado que las técnicas antinociceptivas aplicadas antes del estímulo doloroso, son más efectivas al reducir el fenómeno de sensibilización central postoperatoria, comparadas con la administración después de

other groups at this moment. Tramadol hydrochloride promotes transient reduction of blood pressure in isoflurane anesthetized rabbits subjected to ophthalmic surgery. The preoperative administration of the drug does not reduce the anesthetic requirement and results in a more pronounced hypotension. Additionally, isoflurane anesthesia, associated to oculocardiac reflex generates a hypotension phenomenon that must be taken in to consideration during ophthalmologic surgeries.

(Key words: Blood pressure, isoflurane, cardiovascular system, oculocardiac reflex, tramadol)

ser producida la lesión. Sin embargo, los ensayos clínicos muestran resultados divergentes en cuanto a la efectividad de la analgesia preoperatoria (aplicada antes del estímulo doloroso), comparada a la analgesia preventiva (aplicada en el periodo intraoperatorio) y postoperatoria (Moiniche et al., 2002).

La estabilidad cardiorespiratoria y la disminución en los requerimientos anestésicos proporcionada por el tramadol ha sido reportada en ratones, conejos y gatos, afirmando que este fármaco reduce la concentración alveolar mínima (CAM) del isoflurano y sevoflurano, como resultado de su acción opioide (Wolf et al., 1999; Ko et al., 2008; Egger et al., 2009). Igualmente, Mastrocinque y Fantoni (2003) sugirieron una disminución en los requerimientos de isoflurano para la realización de ovario histerectomía en perras. En contrapartida en humanos, caninos y felinos algunos autores sugieren que el tramadol aumenta la actividad del sistema nervioso central (Eggers y Power, 1995; Pypendop e Ilkiw, 2007; Kongara et al., 2010), aunque todavía este fenómeno no ha sido correlacionado con alteraciones en las dosis anestésicas.

El clorhidrato de tramadol es un analgésico, análogo sintético de la codeína, que se presenta como mezcla racémica de los enantiómeros + y - (Bozkurt, 2005). La acción analgésica de este fármaco es producida parcialmente por su efecto agonista μ y por aumento en la actividad de las vías

moduladoras descendentes, resultado de la inhibición en la recaptación de noradrenalina y serotonina liberadas centralmente (Kayser *et al.*, 1992; Raffa *et al.*, 1992; Desmeules *et al.*, 1996). En dosis analgésicas equipotentes, el tramadol presenta menores efectos adversos que la morfina debido a que apenas un tercio de su acción analgésica es producida en los receptores μ (Houmes *et al.*, 1992; Mastrocinque y Fantoni, 2003).

Estudios clínicos han confirmado que el tramadol es un fármaco adecuado para el control del dolor postoperatorio en varias especies (Houmes *et al.*, 1992; Mastrocinque y Fantoni, 2003; Myers, 2005; Souza y Cox, 2011). La analgesia producida por el tramadol ocurre aproximadamente 10 min después de la administración intramuscular, con duración entre 4 y 6 h en la especie humana (Dayer *et al.*, 1997). En conejos, después de la administración intravenosa de 10 mg/kg, el fármaco comienza a desaparecer de la circulación en las siguientes 8 h, observándose además la muerte de dos animales con la aplicación intravenosa de 30 mg/kg (Küçük *et al.*, 2005). La vía intramuscular ha demostrado ser tan efectiva como la vía intravenosa en estudios realizados en perros, caballos y llamas, con una biodisponibilidad entre 92 y 111% y un tiempo para alcanzar la concentración máxima de entre 10 y 20 min (Shilo *et al.*, 2007; Cox *et al.*, 2010; Giorgi *et al.*, 2010).

El clorhidrato de tramadol posee ventajas cuando se compara con otros opioides y antiinflamatorios, puesto que no promueve la liberación de histamina, no altera la síntesis de prostaglandinas, ni induce sangramientos gastrointestinales, lesión renal, broncoespasmo ni disminuye la acción plaquetaria (Close, 2005). No conlleva a inmunosupresión (Sacerdote *et al.*, 2000) y los parámetros cardiorespiratorios son poco alterados por la acción del compuesto (Radbruch *et al.*, 1996, Grond y Sablotzki, 2004).

Por los efectos positivos del tramadol y de la aplicación preventiva de fármacos analgésicos, se presume que la aplicación preoperatoria de tramadol permita disminuir los requerimientos anestésicos y consecuentemente propicie una menor depresión cardiorespiratoria durante el procedimiento anestésico-quirúrgico, por lo que el objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos cardiovasculares, respiratorios y los requerimientos de isoflurano, resultantes de la aplicación pre, intra o postoperatoria

de clorhidrato de tramadol, en conejos sometidos a trasplante de cornea no perforante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por la comisión de ética para la experimentación en animales vivos (CEUA) de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias de la Universidad Estadual Paulista (FCAV-UNESP), Brasil.

Se utilizaron 24 conejos adultos de ambos sexos (12 machos y 12 hembras), de la raza Nueva Zelanda blanco, con un peso medio de $3,1 \pm 0,5$ kg, distribuidos aleatoriamente en tres grupos de ocho individuos cada uno y denominados: grupo tramadol preoperatorio (Tpre), grupo tramadol transoperatorio (Ttrans) y grupo tramadol postoperatorio (Tpos), considerado grupo control sin efecto trans-operatorio del fármaco. Cada uno de los animales recibió tres dosis del mismo volumen por la vía intramuscular (IM), en los periodos pre, intra y postoperatorios; una de estas inyecciones contenía 4 mg/kg de clorhidrato de tramadol según el grupo designado (Tramadon®, Cristália productos químicos farmacéuticos Ltda. São Paulo, Brasil) y las otras dos 0,08 mL/kg de solución salina como tratamiento placebo, siendo el aplicador y evaluador ciegos para el tratamiento. No fue realizado ayuno en los animales por las características de la especie.

Los animales del grupo Tpre recibieron tramadol diez min antes de la inducción anestésica y los demás, el tratamiento placebo. La inducción anestésica se realizó con isoflurano (Vetflurano®, Virbac, São Paulo, Brasil) 5% volumen diluido en 1 L/min de oxígeno al 100%, administrado por medio de máscara naso-oral sellada, acoplada en un circuito sin re-inhalación de gases. Una vez constatada la pérdida de los reflejos palpebrales, los animales fueron intubados con sonda de Magill de 3,0 mm de diámetro, conectada al circuito anestésico, reajustándose el vaporizador de isoflurano para la concentración mínima que permitiera un plano anestésico quirúrgico adecuado, evaluado por los parámetros clásicos de Guedel (centralización del globo ocular y pérdida de los reflejos protectores).

Los animales fueron posicionados en decúbito lateral derecho, sobre un colchón térmico activo (T pump®, Gaymar, Orchard Park, NY, EUA), donde permanecieron durante todo el periodo

experimental, manteniendo una temperatura corporal de $38,9 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$. La vena marginal auricular izquierda fue cateterizada y por esta vía se realizó fluido-terapia de mantenimiento con NaCl 0,9% en una tasa de infusión de 10mL/kg/h. La arteria auricular caudal también fue cateterizada por punción percutánea para la medición de la presión arterial por modo invasivo.

Una vez estabilizado el plano anestésico, según los parámetros clínicos, plano III de Guedel y la aproximación entre el porcentaje de isoflurano inspirado y expirado, se inició al trasplante de cornea no perforante, realizado siempre por el mismo cirujano en un tiempo medio de 33 ± 3 min. Los animales del grupo Ttrans recibieron tramadol 15 min después del inicio del procedimiento y los individuos del grupo Tpos recibieron el tratamiento al final de la cirugía (los demás animales recibieron placebo), esperando 10 min para cesar la administración de gas anestésico y garantizar la analgesia postoperatoria.

Las variables evaluadas fueron: frecuencia cardiaca (FC; obtenida de la pulso oximetría), presión arterial media (PAM), frecuencia respiratoria (f ; obtenida de la capnografía), tensión de dióxido de carbono al final de la expiración (EtCO_2), porcentaje de hemoglobina saturada por oxígeno (SpO_2) y porcentaje de isoflurano expirado (EtISO), obtenidos por medio de monitor multiparámetros (DX2010®, Dixtal Philips Healthcare, Barueri, Brasil). Los valores para estas variables fueron obtenidos, una vez estabilizado el plano anestésico (m1) y cada 10 min hasta el final del procedimiento experimental (m10 a m40).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SAS® (SAS Institute, Cary, NC, EUA),

por medio de análisis de varianza paramétrico en un delineamiento de parcelas subdivididas, probando el factor tratamiento (tres niveles) en las parcelas y el factor tiempo (cinco niveles) en las sub-parcelas, con 24 repeticiones (bloques-animal; $n=8$). Las comparaciones fueron realizadas usando el test de Tukey ($p<0,05$). Los valores de EtISO considerados datos no paramétricos fueron analizados con ayuda del método *Kruskal-Wallis* ($p<0,05$) y pos-test de Dunns. Para un nivel de confianza del 95%, el tamaño de la muestra ($n=24$) se refleja en un poder estadístico de 80% (error máximo 0,2).

RESULTADOS

Variables cardiovasculares

La FC fue similar para todos los tratamientos y momentos evaluados. La PAM fue significativamente mayor ($p<0,01$) en el momento m1 comparado con los demás momentos evaluados siendo que el grupo Tpre ($57,6 \pm 12,5$ mmHg), durante ese mismo momento, presentó valores inferiores ($p=0,04$) que los grupos Ttrans y Tpos ($70,9 \pm 15,5$ y $66,1 \pm 13,6$ mmHg, respectivamente; Figura 1).

Variables respiratorias

La SpO_2 , la f y la EtCO_2 evidenciaron valores similares entre los grupos durante todos los momentos evaluados (Figura 2).

Requerimiento Anestésico

El porcentaje de isoflurano expirado necesario, para mantener un plano anestésico adecuado (EtISO), fue similar para todos los tratamientos y tiempos evaluados (Figura 3).

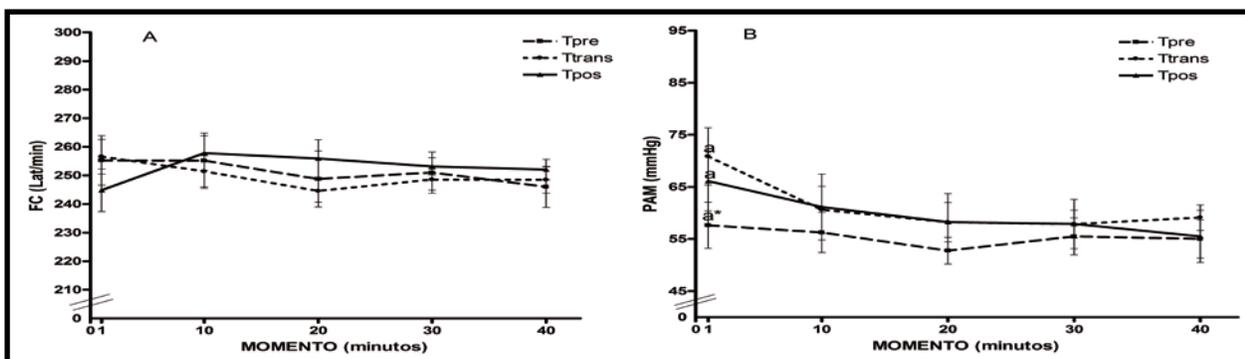


Figura 1. Representación gráfica de las medias \pm error estándar de frecuencia cardiaca (A) y presión arterial media (B), para los tratamientos pre (Tpre), trans (Ttrans) y postoperatorio (Tpos) con tramadol en conejos sometidos a cirugía oftálmica y anestesiados con isoflurano. Letras indican diferencia estadística entre los momentos y * entre los tratamientos ($P<0,05$)

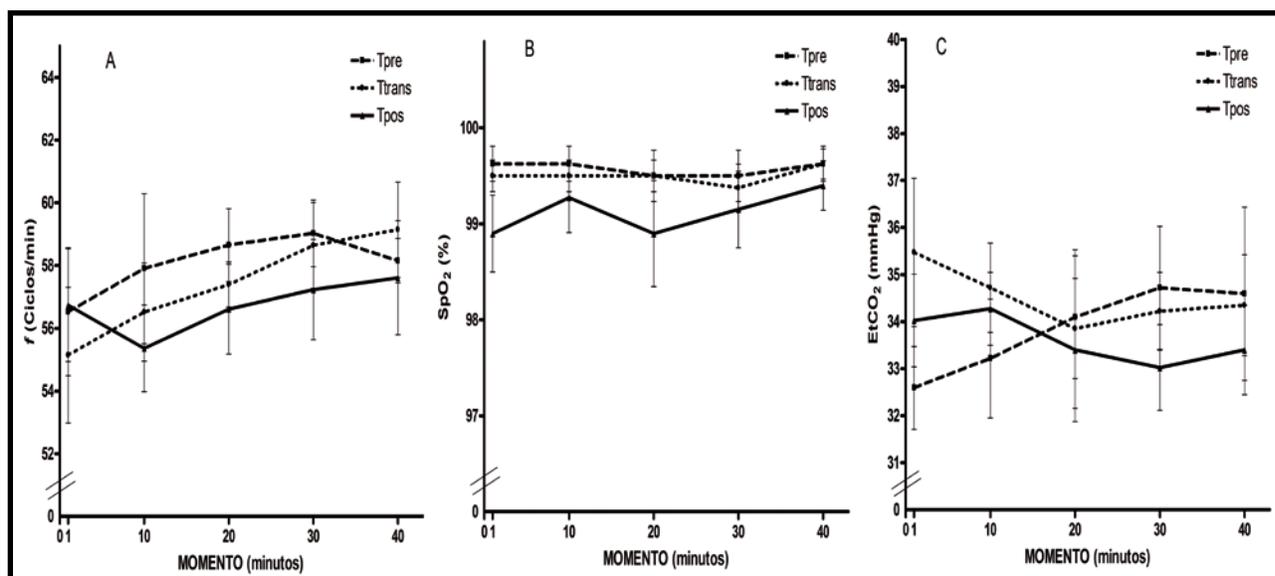


Figura 2. Representación gráfica de las medias \pm error estándar de frecuencia respiratoria (A), porcentaje de hemoglobina saturada por oxígeno (B) y tensión de dióxido de carbono al final de la expiración (C), para el tratamiento pre (Tpre), trans (Ttrans) y postoperatorio (Tpos) con tramadol en conejos sometidos a cirugía oftálmica y anestesiados con isoflurano

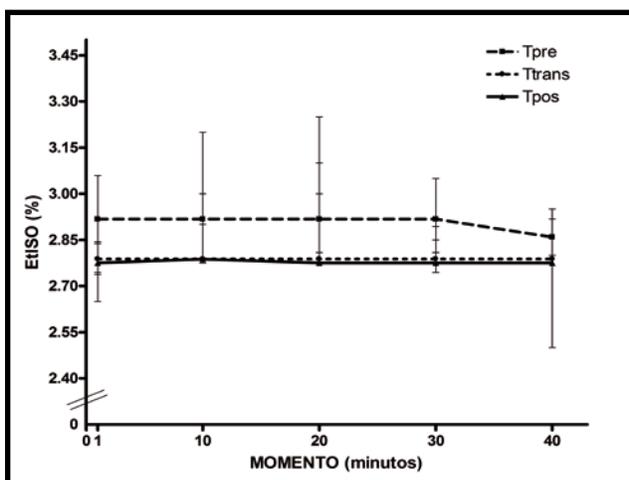


Figura 3. Representación gráfica de las medianas \pm error estándar de concentración de isoflurano expirado (%), para el tratamiento pre (Tpre), trans (Ttrans) y postoperatorio (Tpos) con tramadol en conejos sometidos a cirugía oftálmica y anestesiados con isoflurano

DISCUSIÓN

Cabe resaltar que durante el presente estudio, los parámetros fisiológicos evaluados, se mantuvieron dentro los valores normales para la especie en cuestión, con excepción de la PAM, que en el grupo Tpre presentó valores de $55,4 \pm 15,1$ (media \pm DE) durante todo el periodo experimental, considerándose inferior al valor reportado para conejos anestesiados (Dominguez, 1927; Conway, 1955; Blake *et al.*,

1991). En los grupos Ttrans y Tpos también fue evidenciada hipotensión desde el momento m20 hasta el final del periodo experimental (57,8 y 58,2 mmHg en media desde m20 hasta m40, respectivamente). Los bajos valores de presión arterial evidenciados en este estudio, pueden ser atribuidos al efecto hipotensor dosis dependiente relacionado con el isoflurano en esta especie en la que se ha encontrado reducción significativa de la PAM en 12,8% cuando los animales recibieron 2,7 V% de isoflurano (1,5 CAM; Marano *et al.*, 1996), lo que corrobora los resultados obtenidos ya que el mantenimiento anestésico de los conejos se logró con 2,84 V% en media de isoflurano (1,58 CAM). Un estudio similar obtuvo resultados semejantes, aseverando que el isoflurano administrado inclusive a 1,3 CAM, resulta en una disminución de la PAM en 19% (Blake *et al.*, 1991).

Por otro lado la caída en la PAM evidenciada desde el momento m10 en todos los grupos, puede relacionarse también con el reflejo trigémino-cardíaco (Khurana *et al.*, 1992; Gharabaghi *et al.*, 2006; Schaller *et al.*, 2009), una vez que, en este momento todos los animales se encontraban expuestos al estímulo quirúrgico oftálmico hasta el momento m30. De acuerdo a Blanc *et al.* (1983), este reflejo se debe a la estimulación de la rama sensible del nervio trigémino por manipulación, presión o tracción del globo ocular, que se traduce en una respuesta motora

del nervio vago y, consecuentemente deprime la función del miocardio. También es conocido como el reflejo óculo-cardíaco, estudios en diferentes especies, incluyendo los conejos, relacionaron este reflejo con hipotensión arterial (Blanc *et al.*, 1983; Khurana *et al.*, 2006).

La disminución significativa de la PAM durante el momento m1 evidenciada para el grupo Tpre, podría relacionarse con el clorhidrato de tramadol, con una deducción de 16% cuando se compara con los grupos que no se encontraban bajo efecto de este fármaco. De manera semejante, en los momentos m20 y m40, es decir, 10 min después de los grupos Ttrans y tTpos recibieron el tratamiento, la curva de presión arterial se inclinó negativamente, sin ser estos valores significativos, probablemente por la interacción con el isofluorano, la manipulación quirúrgica y el intervalo de evaluación. Resultados similares ya fueron descritos para esta especie por Egger *et al.* (2009) quienes encontraron que posterior a la aplicación de 4,4 mg/kg de tramadol en conejos la presión arterial sistólica (PAS) decaía de 93 a 87 mmHg en los primeros 10 min, manteniéndose esta variable en 83 mmHg en los momentos subsecuentes, sin estos resultados ser estadísticamente significativos. Adicionalmente, los mismos autores refieren una caída abrupta de la PAS en 50% de los animales en los primeros 5 min ulteriores a la administración del fármaco. Este fenómeno no fue evidenciado en los animales estudiados en esta experimentación.

No obstante, Müller y Wilsmann (1984) reportan como efectos cardiovasculares del clorhidrato de tramadol en conejos anestesiados, aumento en la PAM y FC con la administración de dosis entre 1 y 4,64 mg/kg, lo que difiere de los resultados aquí presentados; sin embargo, en la misma investigación los autores reportan disminución significativa de la PA con dosis de 10 mg/kg, siendo este resultado similar al que se describe en el presente trabajo.

Los efectos del tramadol sobre la PA son explicados por la interacción dinámica del fármaco con las catecolaminas que a dosis bajas generan cronotropismo positivo. Ya en dosis superiores a 5 mg/kg (Raimundo *et al.*, 2006; Egger *et al.*, 2009) se reporta disminución transitoria de la PA, debido al efecto vasodilatador localizado, provocado por el aumento en la liberación de óxido nítrico en el endotelio vascular que el enantiómero positivo (+)-tramadol produce, el cual es un efecto dosis

dependiente que se evidencia *in vitro* e *in vivo* (Raimundo *et al.*, 2006).

En la especie estudiada, reportes indican que la administración intravenosa de 4,4 mg/kg de tramadol, resulta en una disminución transitoria de la FC (Egger *et al.*, 2009), lo que ocurre de forma similar en ratones (Nagaoka *et al.*, 2002). Estos resultados discrepan de las observaciones del presente trabajo, y se asemejan a los reportados en los humanos, caninos y gatos en los cuales no fueron observadas variaciones en la FC usando diferentes dosis del fármaco (Mildh, 2007).

En cuanto a los parámetros respiratorios, no fue observada ninguna alteración con los tratamientos propuestos, demostrando la estabilidad respiratoria propiciada con la aplicación del tramadol que ha sido descrita (Shipton, 2000; Carpenter, 2004), corroborando también los resultados de Egger *et al.* (2009) en conejos.

Estudios experimentales afirman que el clorhidrato de tramadol, reduce la CAM del isofluorano y sevofluorano, como resultado de la acción agonista sobre los receptores opioides (Wolf *et al.*, 1999; Ko *et al.*, 2008; Egger *et al.*, 2009), incluso Mastrocinque y Fantoni (2003) sugirieron disminución en los requerimientos de isofluorano para la realización de ovario histerectomías en perras. Pese a toda esta evidencia, los requerimientos de isofluorano en los animales estudiados y que eran sometidos a cirugía oftalmológica fueron similares en todos los grupos independientemente del tratamiento aplicado. Este resultado corrobora las afirmaciones de Guedes *et al.* (2005), en caninos sometidos a cirugía ortopédica y puede ser consecuencia del nivel algido que los procedimientos infringen a los pacientes y la profundidad anestésica necesaria para la realización de los mismos. Esta observación se correlaciona con la alta concentración de isofluorano utilizada en el presente trabajo (1,58 CAM).

En conclusión estos resultados sugieren que el clorhidrato de tramadol promueve una reducción transitoria de la presión arterial en conejos anestesiados con isofluorano y sometidos a trasplante de cornea no perforante. La administración preoperatoria del fármaco no disminuye el requerimiento anestésico y resulta en hipotensión más pronunciada. Adicionalmente, la anestesia con isofluorano, asociada al reflejo óculo-cardíaco, generan hipotensión arterial, fenómeno que debe tenerse en cuenta durante cirugías oftalmológicas.

REFERENCIAS

- Blake, D.W.; Way, D.; Trigg, L.; Langton, D.; McGrath, B.P. 1991. Cardiovascular effects of volatile anesthesia in rabbits: influence of chronic heart failure and enalamilat treatment. *Anesth. Analg.*, 73:441-448.
- Blanc, V.F.; Hardy, J.F.; Milot, J.; Jacob, J.L. 1983. The oculocardiac reflex: a graphic and statistical analysis in infants and children. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 30:360-369.
- Bozkurt, P. 2005. Use of tramadol in children. *Ped. Anesthesia*, 15:1041-1047.
- Carpenter, J.W. 2004. Rabbits. En: Exotic Animal Formulary (J.W. Carpenter, ed.). 3^{era} ed. Saunders, St. Louis, USA, 496 p.
- Close, B.R. 2005. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? *Emerg. Med. Australas.*, 17:73-83.
- Conway, J. 1955. The behaviour of the blood pressure in normal and hypertensive rabbits in response to l-noradrenaline and to ganglion block by hexa- or pentamethonium. *J. Physiol.*, 127:69-80.
- Cox, S.; Martin-jimenez, T.; Van amstel, S. 2010. Pharmacokinetics of intravenous and intramuscular tramadol in Llamas. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 34: 259-264.
- Dayer, P.; Desmeules, J.; Collart, L. 1997. Pharmacology of tramadol. *Drugs*, 53(Supl. 2):18-24.
- Desmeules, J.; Piguet, V.; Collart, L.; Dayer, P. 1996. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 41:7-12.
- Dominguez, R. 1927. The systolic blood pressure of the normal rabbit measured by a slightly modified van leersum method final report. *J. Exp. Med.*, 46:443-461.
- Dyson, D.H. 2008. Perioperative pain management in veterinary patients. *Vet. Clin. Small Anim.*, 38:1309-1327.
- Egger, C.M.; Souza, M.J.; Greenacre, C.B.; Cox, S.K.; Rohrbach, B.W. 2009. Effect of intravenous administration of tramadol hydrochloride on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rabbits. *Am. J. Vet. Res.*, 70:945-949.
- Eggers, K.A.; Power, I. 1995. Tramadol. *Br. J. Anaesth.*, 74:247-249.
- Giorgi, M.; Del Carlo, S.; Lebkowska-wieruszewska, B. 2010. Pharmacokinetics of tramadol and metabolites after injective administrations in dogs. *Pol. J. Vet. Sci.*, 13:639-644.
- Gharabaghi, A.; Koerbel, A.; Samii, A.; Kaminsky, J.; Von Goesseln, H.; Tatagiba, M.; Samii, M. 2006. The impact of hypotension due to the trigeminocardiac reflex on auditory function in vestibular schwannoma surgery. *J. Neurosurg.*, 104:369-375.
- Grond, S.; Sablotzki, A. 2004. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin. Pharmacokinet.* 43:879-923.
- Guedes, A.G.P.; Natalini, C.C.; Rude, E.P.; Faria, R.X. 2005. Comparison of tramadol and morphine for pre-medication of dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. *Vet. Anaesth. Analg.*, 34:1.
- Houmes, R.J.; Voets, M.A.; Verkaaik, A.; Erdmann, W.; Lachmann, B. 1992. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth. Analg.*, 74:510-514.
- Johnston, M.S. 2005. Clinical approaches to analgesia in Ferrets and Rabbits. *Semin. Avian and Exot. Pets.*, 14:229-235.
- Kayser, V.; Besson, J.M.; Guilbaud, G. 1992. Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 224:83-88.
- Khurana, I.; Khurana, A.K.; Singh, P.I.; Gombhar, K.K. 1992. Changes in arterial blood pressure during traction of extra-ocular muscles. A study in rabbits. *Anaesthesia*, 47:574-578.
- Khurana, I.; Sharma, R.; Khurana, A.K. 2006. Experimental study of oculocardiac reflex (Ocr) with graded stimuli. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 50:152-156.
- Kissin, I. 2000. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*, 93:1138-1143.
- Ko, J.C.; Abbo, L.A.; Weil, A.B.; Johnson, B.M.; Inoue, T.; Payton, M.E. 2008. Effect of orally administered tramadol alone or with an intravenously administered opioid on minimum alveolar concentration of sevoflurane in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 232:1834-1840.
- Kongara, K.; Chambers, J.P.; Johnson, C.B. 2010. Electroencephalographic responses of tramadol, parecoxib and morphine to acute noxious electrical stimulation in anaesthetised dogs. *Res. Vet. Sci.*, 88:127-133.
- Küçük, A.; Kadioglu, Y.; Celebi, F. 2005. Investigation of the pharmacokinetics and determination of tramadol in rabbit plasma by a high-performance liquid chromatography-diode array detector method using liquid-liquid extraction. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 816:203-208.
- Lamont, L.A. 2008. Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Vet. Clin. Small Anim.*, 38:1187-1203.
- Marano, G.; Grigioni, M.; Tiburzi, F.; Vergari, A.; Zanghi, F. 1996. Effects of Isoflurane on

- Cardiovascular System and Sympathovagal Balance in New Zealand White Rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 28:513-518.
- Mastrocinque, S.; Fantoni, D. 2003. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet. Anaesth. Analg.*, 30:220-228.
- Mildh, L. 2007. Effects of opioids on ventilation and hemodynamics. 71f. Academic Dissertation. Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine University of Helsinki, Helsinki, Finland.
- Moiniche, S.; Kehlet, H.; Dahl, J.B. 2002. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology*, 96:725-741.
- Müller, B.; Wilsmann, K. 1984. Cardiac and hemodynamic effects of the centrally acting analgesics tramadol and pentazocine in anaesthetized rabbits and isolated guinea-pig atria and papillary muscles. *Arzneimittelforschung*, 34:430-433.
- Myers, D. 2005. Tramadol. *Semin. Avian. and Exot. Pets.*, 14:284-287.
- Nagaoka, E.; Minami, K.; Shiga, Y.; Uezono, Y.; Shiraishi, M.; Aoyama, K.; Shigematsu A. 2002. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow- despite increased serum catecholamine levels- in anesthetized rats: implications for analgesia in renal insufficiency. *Anesth. Analg.*, 94:619-625.
- Pypendop, B.H.; Ilkiw, J.E. 2007. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite o-desmethyl-tramadol, in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 31:52-59.
- Radbruch, L.; Grond, S.; Lehmann, K.A. 1996. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug. Saf.*, 15:8-29.
- Raffa, R.B.; Friderichs, E.; Reimann, W.; Shank, R.P.; Codd, E.E.; Vaught, J.L. 1992. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 260:275-285.
- Raimundo, J.M.; Sudo, R.T.; Pontes, L.B.; Antunes, F.; Trachez, M.M.; Zapata-Sudo, G. 2006. In vitro and in vivo vasodilator activity of racemic tramadol and its enantiomers in Wistar rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 530:117-123.
- Sacerdote, P.; Bianchi, M.; Gaspani, L.; Manfredi, B.; Maucione, A.; Terno, G.; Ammatuna, M.; Panerai, A.E. 2000. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth. Analg.*, 90:1411-1414.
- Schaller, B.; Jan, C. F.; Prabhakar, H.; Koerbel, A.; Gnanalingham, K.; Sandu, N.; Ottaviani, G.; Filis, A.; Buchfelder, M. 2009. The Trigemino-cardiac Reflex: An Update of the Current Knowledge. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 21:187-195.
- Shilo, Y.; Britzi, M.; Eytan, B. 2007. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 31:60-65.
- Souza, M.J.; Cox, S.K. 2011. Tramadol Use in Zoologic Medicine. *Vet. Clin. Exot. Anim.*, 14:117-130.
- Shipton, E.A. 2000. Tramadol – Present and future. *Anaesth. Intensive Care*, 28:363-374.
- Wolff, M.H.; Leather, H.A.; Wouters, P.F. 1999. Effects of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. *Br. J. Anaesth.*, 83:780-783.
- Wordliczek, J.; Banach, M.; Garlicki, J.; Jakowicka-Wordliczek, J.; Dobrogowski, J. 2002. Influence of pre- or intraoperational use of Tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early Postoperative period. *Pol. J. Pharmacol.*, 54:693-697.