

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANALGÉSICOS DO TRAMADOL ADMINISTRADO
PELA VIA ORAL E INTRAMUSCULAR NA ESPÉCIE EQUINA (*Equus caballus*)
UTILIZANDO MODELO DE FERRADURA MODIFICADA PARA INDUÇÃO DE
DOR SOLAR.**

BRUNA FAVIEIRO PELLIN DE MOLNAR

PORTO ALEGRE

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA ANIMAL: EQUINOS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ANALGÉSICOS DO TRAMADOL ADMINISTRADO
PELA VIA ORAL E INTRAMUSCULAR NA ESPÉCIE EQUINA (*Equus caballus*)
UTILIZANDO MODELO DE FERRADURA MODIFICADA PARA INDUÇÃO DE
DOR SOLAR.**

Autora: Bruna Favieiro Pellin de Molnar

**Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Animal nas áreas de analgesia e
farmacologia veterinária da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.**

Orientador: Prof. Dr. Cláudio C. Natalini

PORTO ALEGRE

2013

CIP - Catalogação na Publicação

Favieiro Pellin de Molnar, Bruna
Avaliação dos Efeitos Analgésicos do Tramadol
Administrado pela Via Oral e Intramuscular na
Espécie Equina (*Equs caballus*) Utilizando Modelo de
Ferradura Modificada para Indução de Dor Solar. /
Bruna Favieiro Pellin de Molnar. -- 2013.
40 f.

Orientador: Cláudio Córrea Natalini.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária,
Programa de Pós-Graduação em Medicina Animal: Equinos,
Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Tramadol. 2. Equinos. 3. Claudicação. I. Córrea
Natalini, Cláudio, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo a avaliação dos efeitos analgésicos do tramadol na dose de 2mg/kg, administrado pela via oral e intramuscular, em equinos submetidos à claudicação induzida com modelo de ferradura modificada.

Para o modelo experimental, utilizou-se ferradura comercial modificada e adaptada para induzir claudicação nos animais. Os graus de claudicação foram registrados antes e após a administração do fármaco pelas duas vias utilizadas. O primeiro grupo (seis animais) recebeu o cloridrato de tramadol por via oral em cápsulas (grupo PO), através de sonda nasogástrica, na dose de 2mg/kg e o segundo grupo (seis animais) recebeu cloridrato de tramadol na formulação injetável pela via intramuscular profunda na região glútea (grupo IM), na dose de 2mg/kg. Os graus de claudicação foram avaliados no tempo 0 (antes da administração do fármaco) e nos tempos 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 e 360 minutos após a administração do fármaco. Foram avaliados nos mesmos tempos parâmetros fisiológicos como frequência cardíaca, frequência respiratória, motilidade intestinal nos quadrantes superior direito, superior esquerdo, inferior direito e inferior esquerdo, além da temperatura retal. Parâmetros hemogasométricos foram avaliados no tempo 0 (antes da administração do fármaco), 30 e 60 minutos após a administração do fármaco, sendo mensurados pH sanguíneo, paCO_2 , paO_2 , HCO_3^- , Na, Ca, K e glicose. Os animais não apresentaram sinais adversos com a administração do tramadol, pelas vias e dose utilizadas, como disforia, hiperexcitabilidade, aumento na atividade locomotora e hipomotilidade intestinal, porém não houve diminuição significativa no grau de claudicação ($P>0,05$). O modelo de ferradura modificado utilizado para induzir claudicação nos equinos, mostrou-se eficiente como modelo experimental de dor.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the analgesic effects of tramadol the dose of 2mg/kg by oral and intramuscular administration in horses undergoing induced lameness with modified horseshoe model.

For the experimental model we used commercial horseshoe modified and adapted for inducing lameness in animals. The degrees of lameness were recorded before and after drug administration for the two routes used. The first group (six animals) received tramadol hydrochloride orally in capsules (group PO) via a nasogastric tube at a dose of 2mg/kg and the second group (six animals) received tramadol hydrochloride in the formulation by intramuscular injection deep in the gluteal region (group IM) at a dose of 2mg/kg. The degrees of lameness were evaluated at time 0 (before drug administration) and at times 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 and 360 minutes after drug administration. Were assessed at the same times physiological parameters such as heart rate, respiratory rate, intestinal motility in the upper right quadrant, upper left, lower right and lower left and rectal temperature. Blood gas parameters were evaluated at time 0 (before drug administration), 30 and 60 minutes after drug administration, and measured blood pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, Na, K, Ca and glucose. The animals showed no adverse signs with the administration of tramadol, by routes and dose used, such as dysphoria, hyperexcitability, increased locomotor activity and intestinal hypomotility, but there was no significant decrease in lameness (P> .05). The modified horseshoe model used to induce lameness in horses was effective as an experimental model of pain.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Conversão do estímulo nocivo em estímulo elétrico.....	13
Figura 2	Escada Analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS).....	20
Figura 3	Fórmula estrutural dos enantiômeros do Cloridrato de Tramadol (1R,2R)- & (1S,2S)-.....	22
Figura A	Modelo de ferradura com barra soldada e orifícios para colocação dos parafusos.....	30
Figura B	Modelo de ferradura modificada para indução de dor colocada no membro anterior do equino, barra sob a região da nanilha e orifícios para parafusos sob a região da sola.....	30
Gráfico 1	Média dos valores de claudicação nos grupos IM e PO.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros avaliados e tempo das avaliações após a administração do Tramadol nos grupo Oral e Intramuscular.....	31
Tabela 2	Parâmetros fisiológicos. Valores das médias e desvio padrão nos grupos Tramadol Intramuscular e Tramadol Oral.....	33
Tabela 3	Valores hemogasométricos. Valores das médias e desvio padrão nos grupos Tramadol Intramuscular e Tramadol Oral.....	33

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Percentual
δ	Delta
κ	Kappa
μ	Mu
AAEP	American Association of Equine Practitioners
bpm	Batimentos Por Minuto
Ca	Cálcio
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
C_{máx}	Concentração Plasmática Máxima
DP	Desvio Padrão
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
h	Horas
HCO₃	Bicarbonato
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
ID	Inferior Direito
IE	Inferior Esquerdo
IM	Intramuscular
IUPHAR	International Union of Basic and Clinical Pharmacology
IV	Intravenoso
K	Potássio
Kg	Quilograma
L	Litro

[Type text]

mg	Miligrama
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
mmol	Milimolar
Na	Sódio
ng	Nanograma
NGF	Fatores de Crescimento de Neutrófilos
NMDA	Receptor N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaCO2	Pressão arterial de Dióxido de Carbono
PaO2	Pressão arterial de Oxigênio
PO	Via Oral
SD	Superior Direito
SE	Superior Esquerdo
SNC	Sistema Nervoso Central
sO2	Saturação de Oxigênio
t°	Temperatura
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1	Analgesia em Equinos.....	12
2.1.1	Mecanismos da dor.....	12
2.1.2	Diagnóstico e tratamento da dor na espécie equina.....	15
2.2	Analgésicos Opióides.....	18
2.2.1	Mecanismos de ação.....	18
2.2.2	Efeitos farmacológicos.....	20
2.2.3	Tramadol.....	21
2.3	Modelo de Dor na Espécie Equina.....	23
2.3.1	Modelo da ferradura modificada.....	23
2.3.2	Claudicação em equinos.....	24
3	ARTIGO.....	26
	REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

Os opióides interagem em receptores distribuídos por todo o organismo, mas possuem importância primária como analgésicos, quando atuam como agonistas no sistema nervoso central. São fármacos amplamente utilizados na medicina humana, como adjuvantes na anestesia, na terapia pós-operatória e no controle da dor severa (CLUTTON, 2010). Embora possuam alta eficácia e relativa segurança, as diferenças nas respostas farmacológicas entre espécies diminuem seu uso em equinos, por promoverem efeitos fisiológicos e comportamentais indesejados, além de analgesia inadequada ou de curta duração (MASON, 2004).

Até o momento, três famílias de receptores opióides foram identificadas: δ (delta) (OP1), κ (kappa) (OP2) e μ (mu) (OP3) (GÓRNIAK, 2006). Todos os receptores são proteínas complexas localizadas na membrana celular e sua ativação está ligada à presença do agonista (MASON, 2004). Os opióides atuam na maioria das células nervosas, promovendo hiperpolarização, inibição da deflagração do potencial de ação e inibição pré-sináptica da liberação de neurotransmissores (GÓRNIAK, 2006), também inibem canais de cálcio voltagem dependentes (MASON, 2004).

Os receptores opióides estão distribuídos em diferentes áreas do cérebro, além da medula espinhal e plexo mioentérico e sua ativação está diretamente ligada às respostas fisiológicas observadas na administração dos opióides (MASON, 2004). O efeito farmacológico mais importante é a analgesia sem a perda da consciência, porém sinais de depressão do SNC são observados nos humanos, caninos e primatas não-humanos, enquanto equinos, felinos, suínos e ruminantes podem apresentar disforia e hiperexcitabilidade (GÓRNIAK, 2006).

O tramadol é considerado um fraco agonista do receptor opióide μ (OP3) e possui efeitos relativos à inibição da recaptação de noradrenalina e liberação de serotonina das vesículas nas terminações nervosas, o que aumenta o seu efeito analgésico, embora em animais pareça existir apenas o efeito opióide (GÓRNIAK, 2006). O tramadol é amplamente utilizado no tratamento de dor crônica em pacientes humanos e caninos com câncer ou traumas ortopédicos. Possui mínimo efeito na motilidade gastrointestinal e não causa efeitos adversos no sistema cardiovascular e respiratório (SCOTT & PERRY, 2000).

Para a avaliação da analgesia de diferentes fármacos em equinos, diversos modelos experimentais de dor podem ser utilizados, entre os quais os relacionados à claudicação são os mais frequentes (SCHUMACHER et al., 1999; ALVES et al., 2001; XIE, 2001). A indução de claudicação através da pressão solar mostrou-se um método seguro e confiável e tem sido utilizado em diversos estudos (XIE, 2001; SCHUMACHER et al., 1999; ESCODRO, 2004). A dor solar é induzida pela colocação de ferraduras com porcas ou barras soldadas na borda interna, onde são colocados parafusos, que fazem pressão na sola dos cascos dos equinos (XIE, 2001; SCHUMACHER et al., 1999), pressão progressiva é aplicada até que a claudicação seja notada (ESCODRO, 2004).

O presente estudo teve como objetivo a avaliação dos efeitos analgésicos do tramadol na dose de 2mg/kg, administrado pela via oral e intramuscular, em equinos submetidos à claudicação induzida com modelo de ferradura modificada.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Analgesia em Equinos

2.1.1 Mecanismos da dor

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é definida como “uma experiência emocional e sensorial desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial”, porém em animais as partes emocional e psicológica são de difícil definição, visto que não ocorre a expressão verbal da sensação (POLYDORO, 2006). Uma definição mais apropriada para dor em animais afirma: “a dor em animais é uma experiência sensorial e emocional aversiva, representando uma tomada de consciência pelo mesmo o dano ou ameaça à integridade de seus tecidos; ocorre a mudança da fisiologia e do comportamento para reduzir ou evitar danos, para reduzir a probabilidade de recorrência e para promover a recuperação; dor desnecessária ocorre quando a intensidade ou duração da experiência é inapropriada ou quando as respostas fisiológicas e comportamentais não conseguem aliviá-la” (MOLONY & KENT, 1997). Em alguns casos, a dor persiste ou é recorrente por muito tempo após a remoção do estímulo doloroso, resultando na dor como uma doença com pouca ou nenhuma causa conhecida (MUIR, 2010).

Segundo Latremoliere & Woolf (2009) a geração e a persistência da dor podem ser desencadeadas por mecanismos neurais que, não só ativam ou exacerbam a atividade excitatória (hipersensibilidade, sensibilização), como também por mecanismos que diminuem a atividade inibitória. Dor persistente, por exemplo, possui capacidade de modificar a fisiologia e anatomia do sistema nervoso, o que leva à conclusão de que o sistema nervoso é maleável ou plástico e que a dor por si só pode ser considerada uma doença.

Nociceção é o termo utilizado para descrever os processos neuronais para a transdução (detecção), transmissão, modulação, projeção e processamento central de

estímulos reais ou potencialmente prejudiciais aos tecidos. A nocicepção começa na periferia e é dependente da sensibilidade e atividade dos nociceptores, neurônios nocicetivos e SNC (medula espinhal e cérebro). Em circunstâncias normais, estímulos nocivos (mecânicos, químicos, térmicos, elétricos) ativam uma variedade de nociceptores polimodais de elevado limiar em todo o corpo (MUIR, 2010).

Estímulos nocivos são convertidos (transdução) em impulsos elétricos pelos nociceptores (Figura1). Os sinais elétricos (potenciais de ação) são transmitidos para a medula espinhal através de fibras sensitivas finas mielinizadas ($A\delta$) e de primeira ordem amielínicas (C) dos nervos sensitivos. Fibras $A\delta$ transmitem impulsos nervosos elétricos mais rápido que fibras C e são responsáveis pelo início rápido da dor aguda e o desencadeamento da aversão e reação de afastamento do estímulo. Ativação de fibras C resulta em dor de início mais lento que em humanos é associada com a sensação de queimação. A dor visceral é transmitida exclusivamente por fibras C, o que pode explicar a resposta exagerada (taquicardia, hiperpnéia, hipertensão, sudorese) associada à dor visceral em casos de cólica em equinos (SENGUPTA, 2009).

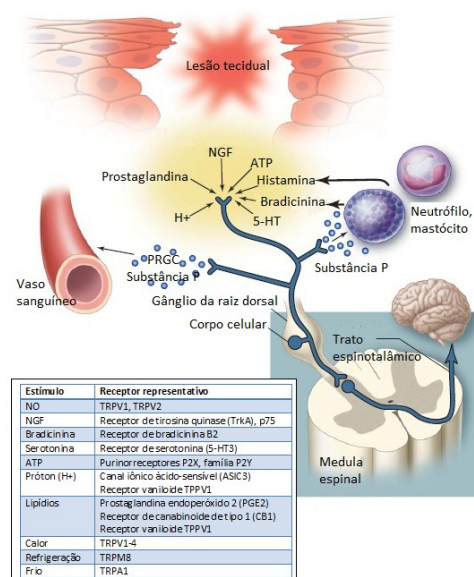


Figura 1 – Conversão do estímulo nocivo em estímulo elétrico.

Fonte: OAKLANDER, [2012].

As fibras nervosas de primeira ordem terminam e se ligam às fibras nervosas de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal. Os neurônios de segunda ordem e os interneurônios seguem por vias nociceptivas até o cérebro. A dor nociceptiva (fisiológica) é produzida por um estímulo doloroso que ativa os nociceptores de alto limiar e continua ocorrendo enquanto o estímulo nocivo é mantido, servindo como sistema de alerta para proteção tecidual. Quando o estímulo é suficientemente intenso para causar lesão tecidual e resposta inflamatória, a dor persiste e o sistema nervoso sensorial sofre mudanças adaptativas ou mal adaptativas dependendo da causa e severidade do estímulo doloroso (COSTIGAN et al., 2009). Em outras palavras, o sistema nervoso sensorial é plástico, adaptando-se para minimizar ou prevenir lesão tecidual e posteriormente, com mecanismos que protegem e ajudam na cicatrização e reparação da parte afetada (MUIR, 2010).

Substâncias químicas (prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina, fatores de crescimento de nervos e histamina) produzidas pela lesão tecidual e inflamação ativam e sensibilizam os nociceptores, resultando em sensibilização periférica e resposta exagerada e prolongada aos estímulos dolorosos (hiperalgesia) e sensação de dor por estímulos normalmente inócuos (alodinia). A dor mal adaptativa é desacoplada do estímulo nocivo ou da cura, pode ser espontânea ou recorrente, e resulta de uma função anormal do sistema nervoso, levando à dor como doença (MUIR, 2010).

Sensibilização, envolvendo o sistema nervoso central ou periférico, pode ser induzida pela produção e distribuição dos subprodutos dos tecidos danificados ou infectados (linfócitos, neutrófilos, mastócitos, macrófagos). Trauma tecidual libera prostaglandinas, bradicinina e fatores de crescimento de neutrófilos (NGF) e íons (H^+ e K^+) na área lesionada e são responsáveis pela sensibilização periférica e a hiperalgesia e alodinia primárias. A ativação de células imunes aumenta a produção de citocinas (Interleucina 1 e 6) e fator de

necrose tumoral (TNF- α) que diminuem o limiar e ativam os neurônios sensoriais centrais, ampliando a resposta à dor (MUIR & WOOLF, 2001).

Estimulação repetitiva dos nervos sensoriais periféricos pode produzir respostas prolongadas e exageradas em neurônios sensoriais do corno dorsal da medula, resultando em sensibilização central. Essa sensibilização central pode durar horas ou dias, e é causada pela remoção do bloqueio do magnésio e ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) pelo glutamato, e parece ser responsável pela dor fora da área da lesão tecidual (hiperalgesia secundária) (LATREMOLIERE & WOOLF, 2009). A sensibilização central permite que estímulos de baixa intensidade produzam dor devido a mudanças no processamento sensorial na medula espinhal. Por fim, vias descendentes originárias no cérebro (amígdala e hipotálamo) e retransmitidas através do tronco cerebral e medula ventral rostral da medula espinhal liberam neurotransmissores inibitórios (5-hidroxi triptamina; norepinefrina; opióides endógenos) que fornecem controle inibitório tônico e fásico da entrada nociceptiva (HEINRICHER et al., 2009).

2.1.2 Diagnóstico e tratamento da dor na espécie equina

Em animais, o componente emocional da dor é muitas vezes criado por eventos inesperados, ambientes estranhos e processos que produzem medo. Dor em cavalos é um sinal clínico de grande valia (apreensão, ansiedade, relutância em interagir, claudicação, rolamento) e é, muitas vezes, o primeiro sinal de um problema iminente ou corrente (PRICE et al., 2002).

O sofrimento ocorre quando os animais são obrigados a suportar a imposição de condições dolorosas não tratadas ou crônicas e quando se iniciam respostas neurais e

endócrinas que afetam negativamente as funções homeostáticas, situações críticas ao bem-estar animal (MUIR, 2010)

O reconhecimento e o controle da dor em humanos e pequenos animais avançaram consideravelmente na última década, porém na espécie equina esse avanço não ocorreu. O fato de muitos procedimentos cirúrgicos serem limitados nessa espécie animal (ex.: toracotomia e reconstruções cirúrgicas) pode ser a causa do pouco avanço na área, embora cirurgias de alta complexidade, como cirurgias abdominais sejam realizadas em equinos e, potencialmente, necessitem de controle da dor de maneira efetiva (TAYLOR et al., 2002).

É importante para o diagnóstico da dor em animais levar em consideração a espécie, a raça e as diferenças individuais em resposta à lesão. O limiar da dor é o ponto onde a extensão da lesão tecidual é percebida. Em equinos, os primeiros sinais podem ser a claudicação e queda no desempenho (SHORT, 1998).

Ainda existem muitos argumentos para a não utilização de analgesia na espécie equina, tais como: com a remoção da dor, o animal passaria a utilizar a parte afetada, causando mais danos; os medicamentos podem ter efeitos colaterais; analgesia pode mascarar uma condição de piora na doença; a analgesia possui alto custo nessa espécie. Os argumentos não justificam a não utilização de fármacos analgésicos em equinos, e os benefícios da analgesia são óbvios quando visado o bem-estar animal (TAYLOR et al., 2002).

Em contraste com pacientes humanos adultos que podem descrever a dor, pacientes animais comunicam sua percepção da dor principalmente por alteração nos padrões de comportamento e alterações fisiológicas no sistema neuroendócrino. Alguns sinais comuns à dor aguda incluem olhar fixo e pupilas dilatadas, inquietação, claudicação, alterações no apetite, mudanças na personalidade, aumento ou diminuição da atividade física, automutilação e vocalização (SHORT, 1998).

A prevenção e/ou o tratamento da dor podem ser realizados de maneira mais efetiva quando há o diagnóstico correto da distribuição neuroanatômica com base em evidências de disfunção sensorial envolvendo nervo periférico, plexo, raiz nervosa ou via central utilizando diferentes modalidades para o teste sensorial quantitativo. A detecção mais objetiva da dor em animais envolve a avaliação dos sistemas nervoso, endócrino, cardiopulmonar e sistemas metabólicos (SHORT, 1998).

O tratamento da dor pode ser dirigido para o local da lesão, ao longo das vias aferentes na medula espinhal ou no cérebro (SHORT, 1998). A abordagem farmacológica para o tratamento da dor em equinos deve ser baseada no mecanismo de ação e selecionada conforme o propósito (inflamação/lesão neural); conforme a razão (sensibilização central/periférica); conforme a gravidade (leve/grave) e tipo de dor (somática/visceral), além de ser estabelecida para produzir maior sucesso (terapia multimodal, preventiva, resgate). A maioria dos fármacos utilizados para o tratamento de dor em equinos está classificada nas quatro principais categorias, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), anti-inflamatórios esteroidais, analgésicos opióides e agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos (MUIR, 2010). O tratamento com anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais controlam, primariamente, a inflamação e o edema. Opióides e agonistas $\alpha 2$ -adrenérgicos atuam nos receptores específicos no sistema nervoso central, enquanto os anestésicos locais atuam através do bloqueio da transmissão nervosa (SHORT, 1998).

A utilização de analgésicos opióides em cavalos pode ser justificada quando os benefícios da analgesia e propriedades sedativas superam as desvantagens de potenciais efeitos colaterais. No entanto, em relação às propriedades analgésicas os resultados são inconsistentes, pelo menos em condições experimentais. Os achados podem indicar variabilidade biológica entre os animais estudados, efeitos inconsistentes do fármaco e uso de modelos de dor inadequados (CLUTTON, 2010).

2.2 Analgésicos Opióides

2.2.1 Mecanismos de ação

Os opióides são substâncias naturais ou sintéticas que produzem efeitos similares aos da morfina, também denominados analgésicos narcóticos, hipnoanalgésicos, analgésicos fortes ou morfinomiméticos (GÓRNIAK, 2006).

Os opióides interagem com receptores específicos, distribuídos por todo o organismo, mas possuem importância primária no Sistema Nervoso Central (SNC), principalmente tronco encefálico e medula espinhal e fora do SNC, nos tecidos periféricos (STOELTING & HILLIER, 2007). São medicamentos utilizados na medicina humana e animal como adjuvantes na anestesia e no pós-operatório devido à sua capacidade analgésica e relativa segurança, mesmo em pacientes comprometidos (BERTONE & HORSPOOL, 2004).

Os receptores opióides são classificados em três famílias: δ (delta), κ (kappa) e μ (mu), sendo renomeados em 1996 pelo comitê de nomenclatura da International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) com OP1, OP2 e OP3, respectivamente. São pertencentes ao grupo de receptores ligados à proteína guanina (G), sendo estruturas protéicas complexas localizadas na membrana celular, com uma porção extracelular amino-terminal e uma porção intracelular carboxi-terminal, além de sete domínios transmembrana (GÓRNIAK, 2006; BERTONE & HORSPOOL, 2004). Os receptores μ , com afinidade à morfina, são os principais responsáveis pela analgesia supra-espinhal e espinhal (STOELTING & HILLIER, 2007).

Os hipnoanalgésicos mimetizam as ações dos ligantes endógenos (endorfinas, encefalinas e dinorfinas) (GÓRNIAK, 2006), levando à ativação dos sistemas de modulação da dor e ao decréscimo da neurotransmissão. Após a ligação dos agonistas nos receptores ocorre inibição do adenilato ciclase, diminuição da produção de AMP cíclico (BERTONE &

HORSPOOL, 2004), levando ao aumento na condutância de potássio, à hiperpolarização, inativação dos canais de cálcio e diminuição na liberação do neurotransmissor (BERTONE & HORSPOOL, 2004; STOELTING & HILLIER, 2007).

A cascata de efeitos intracelulares produz a variedade de respostas fisiológicas observadas com o uso dos opióides, algumas inibitórias outras excitatórias, devido à ampla distribuição dos receptores pelo organismo (BERTONE & HORSPOOL, 2004). A depressão do SNC é observada nos seres humanos, primatas não-humanos e caninos, enquanto felinos, equinos, suínos e ruminantes apresentam disforia e hiperexcitabilidade. A diferença nas respostas ao uso de opióides é devida, basicamente, à distribuição dos receptores em diferentes regiões do cérebro. Em espécies onde é observada sedação, o número de receptores no cérebro é maior que nas espécies onde é observada excitação (GÓRNIAK, 2006).

A analgesia produzida pelos hipnoanalgésicos é mediada a nível supra-espinhal e espinhal, através da ativação dos três tipos de receptores. No nível espinhal, os opióides inibem a liberação da substância P dos terminais nervosos de fibras aferentes tipo C, presentes na substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal. Ocorre, então, a diminuição da transmissão dos sinais nociceptivos para o trato espinotalâmico, que seriam levados para centros superiores do cérebro (BERTONE & HORSPOOL, 2004).

A analgesia supra-espinhal é mediada em diferentes locais do cérebro, incluindo substância cinzenta periaquedutal, rafe mediana e *locus ceruleus*, onde os opióides agem nos receptores μ e κ inibindo sinalização nociceptiva ascendente via trato espinotalâmico. Além disso, são capazes de ativar fibras eferentes descendentes inibitórias serotoninérgicas e noradrenérgicas (BERTONE & HORSPOOL, 2004).

2.2.2 Efeitos farmacológicos

Os opióides são considerados os medicamentos de escolha para a analgesia (Figura 2). O efeito farmacológico mais importante dos morfino-símiles é a analgesia sem a perda da consciência, sensibilidade e propriocepção (STOELTING & HILLIER, 2007; GÓRNIAK, 2006). O objetivo dos receptores opióides e das endorfinas é agir como sistema endógeno de supressão à dor e estão localizados em regiões envolvidas com a percepção e resposta à dor e a integração dos impulsos dolorosos (STOELTING & HILLIER, 2007).

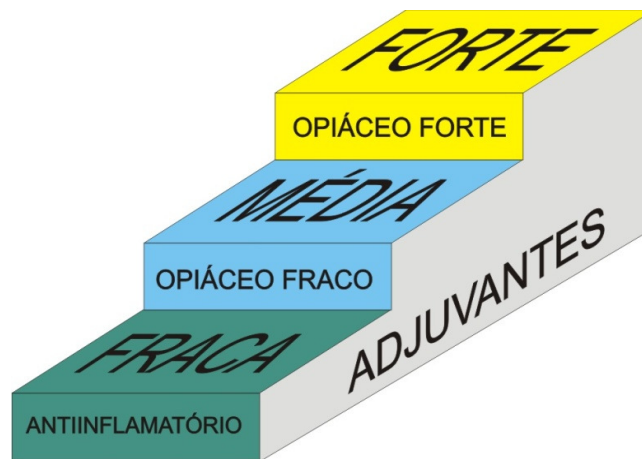


Figura 2 – Escada Analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Fonte: Centro Integrado do Tratamento da Dor, [2012].

O uso de opióides é associado ao surgimento de mudanças comportamentais variáveis entre as espécies. Euforia e sedação dose-dependente são observadas em cães e primatas após a administração de fármacos opióides. A excitação do SNC e disforia são mais observadas nas espécies equina, felina, suína e ruminantes. A excitação e o aumento da atividade locomotora observadas na espécie equina parecem ser causadas pela interação nas vias dopaminérgicas e noradrenérgicas no cérebro, responsáveis pela atividade locomotora e comportamental (BERTONE & HORSPOOL, 2004).

Todos os agonistas opióides produzem depressão ventilatória dose-dependente e gênero-específico pelo efeito agonista nos receptores μ_2 , levando ao efeito depressor direto

[Type text]

sobre os centros ventilatórios no tronco cerebral. É observado aumento na PaCO₂ devido à diminuição da responsividade dos centros ventilatórios ao dióxido de carbono (STOELTING & HILLIER, 2007). Além do efeito depressor respiratório, os opióides inibem ou reduzem o reflexo da tosse, através da ação direta sobre o centro da tosse nos centros bulbares (GÓRNIAK, 2006).

São considerados, relativamente, seguros do ponto de vista cardiovascular e a depressão do miocárdio é mínima. As mudanças na frequência cardíaca dependem da espécie animal, e um aumento significativo pode ser observado em equinos devido ao efeito excitatório central. Alguns opióides podem causar vasodilatação sistêmica, diminuição da resistência vascular periférica e hipotensão secundárias à liberação de histamina (BERTONE & HORSPOOL, 2004).

A morfina e derivados opióides produzem constipação intestinal, devido à redução da motilidade da musculatura lisa intestinal e contração dos esfíncteres, pela ativação dos receptores opióides presentes no plexo mioentérico. Além disso, ocorre a redução das secreções biliares, gástrica e pancreática. Em equinos, a diminuição da motilidade intestinal deve ser monitorada para evitar o possível surgimento de cólicas (GÓRNIAK, 2006; BERTONE & HORSPOOL, 2004).

2.2.3 Tramadol

O cloridrato de tramadol (1RS, 2RS) – 2 – [(dimetilamino)-metil] – 1 (3-metoxifenil) – cloridrato ciclohexanol, análogo da codeína (4-fenil-piperidina sintética), tem sido utilizado nas últimas duas décadas para tratamento de dores moderadas a severas em humanos. É comercializado como uma mistura racêmica e seus dois enantiômeros possuem atividades farmacológicas diferentes (SHILO et al., 2007) (Figura 3).

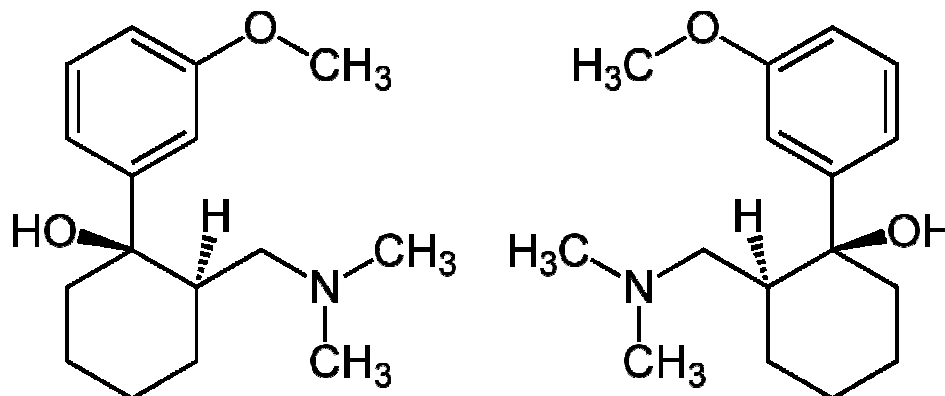


Figura 3 – Fórmula estrutural dos enantiômeros do Cloridrato de Tramadol (1R,2R)- & (1S,2S)-.

Fonte: Wikipedia, [2012].

É um analgésico de ação central com atividade agonista nos receptores opióides μ , além de inibir a recaptção de norepinefrina e serotonina, o (+) enantiômero possui ação opióide e serotoninérgica, enquanto o (-) enantiômero tem ação noradrenérgica. O sinergismo dos três mecanismos parece ser o responsável pelo efeito analgésico em humanos (GÓRNIAK, 2006). Embora produza efeitos adversos similares a outros opióides, a sedação e a depressão respiratória observadas em humanos são consideradas leves (COX et al., 2010; STOELTING & HILLIER, 2007).

O cloridrato de tramadol foi introduzido na medicina veterinária, mostrando efeitos analgésicos em caninos, felinos e animais de laboratório. É um analgésico potencial na espécie equina, porém a utilização deve ser cautelosa devido ao possível surgimento de efeitos colaterais (SEO et al., 2010). Agitação de curta duração, tremores, taquicardia e contrações musculares ocorrem quando administrado por via intravenosa rápida em equinos (GIORGI et al., 2007).

A resposta clínica ao uso do tramadol está relacionada ao seu metabolismo, devido às diferentes atividades analgésicas dos seus metabólitos. O *O*-Desmetiltramadol (M1) é o metabólito com maior atividade, sendo 200 vezes mais potente nos receptores μ que o fármaco mãe. Outro metabólito com alta afinidade pelo receptor é o *N*, *O*-didesmetiltramadol

(M5). Outros metabólitos já identificados são *N*-desmetiltramadol (M2), *N*, *N*-didesmetiltramadol (M3), *N*, *N*, *O*-tridesmetiltramadol (M4) (LEO et al., 2008). Em humanos o principal metabólito é o M1, catalisado pelo Citocromo P450 (CYP) 2D6, já o M2 é catalisado pela CYP2B6 e CYP3A4, todas as reações ocorrendo no fígado (LEO et al., 2008; SHILO et al., 2007).

2.3 Modelo de Dor na Espécie Equina

2.3.1 Modelo da ferradura modificada

A maioria dos estudos experimentais sobre as propriedades analgésicas dos opióides em equinos testaram: (1) analgesia superficial, concentrando uma fonte de luz radiante sobre a pele na parte distal do membro ou cernelha, o aumento no tempo necessário para que o animal levante e retire o membro ou contraia a pele em resposta ao aquecimento do local (latência de reflexo de retirada) é utilizado para indicar o aumento no nível de analgesia; (2) analgesia visceral, utilizando acelerometria para detectar a reação do animal frente ao aumento na pressão de um balão de borracha implantado no ceco; e (3) dor profunda, por aquecimento de um elemento implantado na superfície lateral do úmero e gravação da latência de reflexo de retirada do membro (CLUTTON, 2010).

Para a correta avaliação da analgesia de diferentes fármacos em equinos, diversos modelos experimentais de dor podem ser utilizados, entre os quais os relacionados à claudicação são os mais frequentes (SCHUMACHER et al., 1999; ALVES et al., 2001; XIE, 2001). Em experimentos nos quais são induzidos sinais de osteoartrite, tendinite e sinovite, os efeitos são variáveis e muitos animais não retornam às condições fisiológicas normais. A indução de claudicação através da pressão solar mostrou-se um método seguro e confiável e

tem sido utilizado em diversos estudos (XIE, 2001; SCHUMACHER et al., 1999; ESCODRO, 2004).

A dor solar é induzida pela colocação de ferraduras com porcas soldadas na borda interna, onde são colocados parafusos, que fazem pressão na sola dos cascos dos equinos (XIE, 2001; SCHUMACHER et al., 1999), ou com modelos nas quais barras são soldadas de maneira que fiquem sobre a região da ranilha (Figura 6) e, igualmente, parafusos são colocados para a indução da pressão progressiva até que a claudicação seja notada (ESCODRO, 2004). As vantagens em relação a essa técnica são seu controle adequado e a rápida possibilidade de reversão (SCHUMACHER et al., 1999).

2.3.2 Claudicação em equinos

Claudicação em equinos é causa de queda no desempenho, perdas nos treinamentos e desgaste dos animais, sendo o problema mais comum na prática equina. Distúrbios no sistema locomotor atraem pesquisas e iniciativas para o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e modalidades de tratamento (MACDONALD et al., 2006).

Para a correta avaliação do grau de claudicação o animal deve ser observado caminhando e trotando de maneira a se afastar e se aproximar do observador. Os movimentos devem ser observados da parte anterior, posterior e lateral do animal. A claudicação denota dor ou disfunção em um membro ou mais membros e dorso, sendo que o pescoço e a cabeça do animal também devem ser observados (BROMILEY, 2007).

O teste ergométrico fornece um mecanismo de avaliação de diferentes sistemas do corpo sob condições de exercício padrão (REED et al., 2004). Devem-se observar, à distância, as características do andamento de todos os membros. O objetivo é identificar o membro ou membros envolvidos, o grau de claudicação e incoordenação no movimento. O

[Type text]

que o observador procura é inclinação da cabeça, assimetria de andamento, alterações da altura do arco de elevação da pata, alterações de suspensão da pata, fase da passada, ângulo de flexão articular, posicionamento da pata no solo, grau de extensão do boleto com sustentação de peso corpóreo, ação dos músculos do ombro e simetria no uso e elevação da garupa (STASHAK, 2006)

Os graus de claudicação podem ser registrados em graus numéricos, apesar da categorização das claudicações em leves, moderadas ou intensas serem adequadas, recomenda-se a abordagem mais objetiva utilizando um sistema de gradação. Segundo a American Association of Equine Practitioners (AAEP), os graus de claudicação podem ser classificados em seis diferentes níveis:

Grau 0: claudicação imperceptível sob qualquer circunstância.

Grau 1: claudicação leve e não observada ao passo, dificilmente reconhecida ao trote.

Grau 2: claudicação dificilmente reconhecida ao passo, evidente ao trote em algumas situações (círculos, inclinação, superfície duras).

Grau 3: claudicação óbvia ao passo e ao trote em todas as situações.

Grau 4: claudicação grave, acentuada inclinação cabeça, passada presa e/ou encurtada

Grau 5: claudicação grave, mínima sustentação peso, inabilidade de locomoção.

O sistema de gradação da claudicação facilita o registro e proporciona uma referência objetiva para o examinador, quando na reavaliação do animal (STASHAK, 2006).

3 ARTIGO

Avaliação dos efeitos analgésicos do tramadol administrado pela via oral e intramuscular na espécie equina (*Equus caballus*) utilizando modelo de ferradura modificada para indução de dor solar.

Evaluation of the analgesic effects of tramadol administered oral and intramuscular in equine species (*Equus caballus*) using modified horseshoe model for inducing solar pain.

Bruna Favieiro Pellin de Molnar¹, Fernando Silvério Ferreira da Cruz¹, Priscila Beatriz da Silva Serpa¹, Cláudio Côrrea Natalini¹, Tainor de Mesquita Tissoti², Ananda da Rocha Pires²,
Mônica Midon², Flávio Desessards De La Côte³

¹ Programa de Pós- Graduação em Medicina Animal: Equinos, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Bento Gonçalves, 9090, Porto Alegre, RS, Brasil CEP: 91540-000. E-mail: brumolnar@hotmail.com. Autor para correspondência.

² Laboratório de Farmacogenética Animal - LAFA, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Departamento de Clínica de grande Animais, Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Campus, Camobi, Santa Maria, RS, Brasil.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo a avaliação dos efeitos analgésicos do tramadol na dose de 2mg/kg, administrado pela via oral e intramuscular, em seis equinos adultos saudáveis submetidos à claudicação induzida com modelo de ferradura modificada. Foram mensurados Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR), temperatura retal, motilidade intestinal, pH sanguíneo, paCO₂, paO₂, HCO₃, Na, K, Ca e Glicose sanguíneos e os graus de claudicação foram gravados em vídeo para avaliação. Não foram observadas alterações no comportamento ou efeitos colaterais nos animais como disforia e hiperexcitabilidade, aumento da atividade locomotora e constipação intestinal, porém não

[Type text]

houve redução na claudicação, demonstrando ineficácia do fármaco na dose de 2mg/Kg, pela via oral e intramuscular, e com a utilização do modelo de indução de dor solar.

Palavras chave: tramadol, claudicação induzida, equinos (*Equus caballus*)

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the analgesic effects of tramadol at the dose of 2mg/kg by oral and intramuscular administration in six healthy adult horses undergoing induced lameness with modified horseshoe model. We measured Heart Rate (HR), Respiratory Rate (RR), rectal temperature, intestinal motility, blood pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃, Na, K, Ca, and blood glucose and degrees of lameness were videotaped for evaluation. There were no changes in behavior or side effects in animals as dysphoria and hyperexcitability, increased locomotor activity and constipation, but there was no reduction in lameness, demonstrating ineffectiveness of the drug at a dose of 2mg/kg, administered oral and intramuscular, and using the induction model of solar pain.

Keywords: tramadol, induced lameness, horses (*Equus caballus*)

INTRODUÇÃO

Os opióides interagem em receptores distribuídos por todo o organismo, possuindo importância primária no sistema nervoso central, onde atuam como agonistas, levando à analgesia (CLUTTON, 2010). Esses receptores estão presentes em diferentes áreas do cérebro, além da medula espinhal e plexo mioentérico e sua ativação está diretamente ligada às respostas fisiológicas observadas na administração dos opióides (MASON, 2004).

O efeito farmacológico mais importante é a analgesia sem a perda da consciência, porém sinais de depressão do SNC são observados nos humanos, caninos e primatas não-humanos, enquanto equinos, felinos, suínos e ruminantes podem apresentar disforia e

[Type text]

hiperexcitabilidade (GÓRNIAK, 2006). Embora possuam alta eficácia e relativa segurança, as diferenças nas respostas farmacológicas entre espécies diminuem seu uso em equinos, por promoverem efeitos fisiológicos e comportamentais indesejados, além de analgesia inadequada ou de curta duração (MASON, 2004; SEO et al., 2010; GIORGI et al., 2007). A utilização de analgésicos opióides em cavalos pode ser justificada quando os benefícios da analgesia e propriedades sedativas superam as desvantagens de potenciais efeitos colaterais. No entanto, em relação às propriedades analgésicas os resultados são inconsistentes, pelo menos em condições experimentais. Os achados podem indicar variabilidade biológica entre os animais estudados, efeitos inconsistentes do fármaco e uso de modelos de dor inadequados (CLUTTON, 2010).

Até o momento, três famílias de receptores opióides foram identificadas: δ (delta) (OP1), κ (kappa) (OP2) e μ (mu) (OP3). O cloridrato de tramadol (1RS, 2RS) – 2 – [(dimetilamino)-metil] – 1 (3-metoxifenil) – cloridrato ciclohexanol é considerado um fraco agonista do receptor opióide μ e possui efeitos relativos à inibição da recaptação de noradrenalina e liberação de serotonina das vesículas nas terminações nervosas, o que aumenta o seu efeito analgésico, embora em animais pareça existir apenas o efeito opióide (GÓRNIAK, 2006). Possui mínimo efeito na motilidade gastrointestinal e não causa efeitos adversos no sistema cardiovascular e respiratório (SCOTT & PERRY, 2000).

Para a avaliação dos efeitos de fármacos analgésicos em equinos, diferentes modelos experimentais de dor podem ser utilizados, entre os quais os relacionados à claudicação são os mais frequentes (SCHUMACHER et al., 1999; ALVES et al., 2001; XIE, 2001). A indução de claudicação através da pressão solar é um método seguro e confiável possibilitando controle adequado e rápida reversão (XIE, 2001; SCHUMACHER et al., 1999; ESCODRO, 2004). A dor solar pode ser induzida pela colocação de ferraduras com barras soldadas, de maneira que fiquem sobre a região das ranilhas. As barras apresentam orifícios

para a colocação de parafusos, que são apertados contra a sola dos cascos dos animais até que claudicação seja notada (ESCODRO, 2004). Segundo a American Association of Equine Practitioners (AAEP), os graus de claudicação podem ser classificados em seis diferentes níveis (0 a 5), sendo Grau 0 claudicação imperceptível sob qualquer circunstância, Grau 1 claudicação leve e não observada ao passo, dificilmente reconhecida ao trote, Grau 2 claudicação dificilmente reconhecida ao passo, evidente ao trote em algumas situações, Grau 3 claudicação óbvia ao passo e ao trote em todas as situações, Grau 4 claudicação grave, acentuada inclinação cabeça, passada presa e/ou encurtada e Grau 5 claudicação grave, mínima sustentação peso, inabilidade de locomoção (STASHAK, 2006).

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais - Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - CEUA/UFRGS. Seis equinos adultos saudáveis (três éguas e três machos castrados) com média de peso corporal de 449,16 kg ($DP \pm 74,19$) e média de idade de 17,5 anos ($DP \pm 3,6$) foram utilizados no estudo. Os animais não receberam qualquer tipo de medicação antes do estudo, por pelo menos três semanas. Foram mantidos em piquetes e alimentados com feno alfafa e ração peletizada duas vezes ao dia e livre acesso à água. Durante os dias do experimento foram mantidos em jejum alimentar por seis horas. Após este período receberam feno de alfafa, ração peletizada e tiveram livre acesso à água durante todo o experimento.

Modelo ferradura modificada - Os seis equinos foram ferrados em um dos membros anteriores com o modelo de ferradura modificado e no outro membro com ferradura normal para haver balanceamento do peso. O modelo de ferradura modificada consistia em ferradura comercial com barra soldada na borda interna (Figura A).



Figura A – Modelo de ferradura com barra soldada e orifícios para colocação dos parafusos.

A barra possuía dois orifícios para a colocação de parafusos sem cabeça de 10 mm. Pressão progressiva foi aplicada com os parafusos na sola até que a claudicação tivesse sido notada (Figura B). As claudicações foram ajustadas entre os graus 2 e 3 (máximo de 5).



Figura B – Modelo de ferradura modificada para indução de dor colocada no membro anterior do equino, barra sob a região da ranilha e orifícios para parafusos sob região da sola.

Delineamento Experimental - Os seis animais foram utilizados em dois grupos experimentais, o primeiro grupo recebeu o cloridrato de tramadol em cápsulas por via oral^A, através de sonda nasogástrica, na dose de 2,0 mg/kg (Grupo PO), e o segundo grupo recebeu o cloridrato de tramadol na formulação injetável^B, por via intramuscular profunda na região

[Type text]

glútea, na dose de 2,0 mg/kg (Grupo IM). Respeitou-se intervalo de, no mínimo, duas semanas entre as aplicações do fármaco para cada animal.

Parâmetros avaliados - Avaliação dos animais foi realizada para observar possíveis sinais de excitação ou sedação e aumento na atividade locomotora. Frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), motilidade intestinal nos quadrantes superior esquerdo (SE), superior direito (SD), inferior esquerdo (IE) e inferior direito (ID) foram aferidas por estetoscopia e temperatura retal (t°) foi mensurada com termômetro digital. Sangue arterial foi coletado da artéria facial para a avaliação dos parâmetros hemogasométricos através de aparelho de gasometria portátil^C. Foram avaliados pH sanguíneo, paCO₂, paO₂, HCO₃, Na, Ca, K e glicose.

Tempos de avaliação – (Tabela 1)

Tabela 1 – Parâmetros avaliados e tempo das avaliações após a administração do Tramadol nos grupos Oral e Intramuscular

Parâmetros/tempos	0	30	60	90	120	180	240	300	360
FC	*	*	*	*	*	*	*	*	*
FR	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Claudicação	*	*	*		*		*	*	*
Temperatura	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Motilidade SE	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Motilidade IE	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Motilidade SD	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Motilidade ID	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Gasometria	*		*		*				

*tempo no qual o parâmetro foi avaliado; FC=frequência cardíaca; FR=frequência respiratória; SE=superior esquerdo; IE=inferior esquerdo; SD=superior direito; ID=inferior direito

Filmagens e análise dos vídeos - Os animais foram filmados ao passo e ao trote sem parafuso e com parafuso colocado na ferradura de indução de dor solar, este foi aparafusado até encostar-se à sola e o animal apresentar claudicação de grau 2-3. As gravações foram

[Type text]

realizadas com câmera digital^D. Os vídeos foram avaliados pelo método cego, por médico veterinário com conhecimento do aparelho locomotor e claudicação na espécie equina (FDDL). O profissional não possuía conhecimento do fármaco administrado, da via, bem como do tempo decorrido da administração. A escala de claudicação utilizada foi numérica de acordo com Stashak, 2006.

Análise estatística - A análise estatística para os parâmetros medidos foi realizada com a utilização do programa Graph Pad Prism 6, utilizando-se análise de variância de duas vias (2-way ANOVA) e teste de Bonferroni para as comparações das médias dos dados numéricos, para os dados categóricos foi utilizado teste t student, não paramétrico. O grau de significância foi $P < 0,05$.

RESULTADOS

Não foram observados efeitos colaterais produzidos pela administração do tramadol em ambos os grupos. Os animais não demonstraram sinais de excitação, sedação ou aumento na atividade locomotora. Dois animais apresentaram diminuição da motilidade intestinal no grupo Oral (PO), mas não houve diferença significativa em relação a ambos os grupos ($P = 0,37$).

Parâmetros fisiológicos estiveram dentro das faixas fisiológicas (Tabela 2). Para a avaliação da motilidade intestinal, somaram-se os quatro quadrantes, sendo soma total possível de 16 pontos. A média da motilidade no grupo IM foi de movimentos por minuto e no grupo PO por minuto.

Tabela 2 – Parâmetros fisiológicos. Valores das médias e desvio padrão nos grupos Tramadol Intramuscular e Tramadol Oral

	FR (mov/min)	FC (bpm)	Motil (mov/min)
Grupo IM	21,4 (± 8)	37,7 ($\pm 3,6$)	12 ($\pm 2,3$)
Grupo PO	19,5 (± 4)	38,2 ($\pm 3,8$)	10,7 ($\pm 3,2$)

FR=frequência respiratória; FC=frequência cardíaca; Motil=motilidade intestinal; IM=intramuscular; PO=oral.

Os valores hemogasométricos foram considerados dentro das faixas fisiológicas (Tabela 3).

Tabela 3 – Valores hemogasométricos. Valores das médias e desvio padrão nos grupos Tramadol Intramuscular e Tramadol Oral.

	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	HCO ₃ (mmol/L)	Na (mmol/L)	Ca (mmol/L)	K (mmol/L)	Glicose (mmol/L)
Grupo IM	7,46 ($\pm 0,04$)	43,2 ($\pm 3,9$)	83,2 ($\pm 19,8$)	30,8 ($\pm 2,17$)	135,89 ($\pm 1,68$)	1,49 ($\pm 0,25$)	3,72 ($\pm 0,23$)	99,44 ($\pm 10,54$)
Grupo PO	7,47 ($\pm 0,03$)	42,3 ($\pm 4,5$)	92,7 ($\pm 7,3$)	30,8 ($\pm 3,19$)	135,22 ($\pm 2,46$)	1,44 ($\pm 0,23$)	3,76 ($\pm 0,42$)	93,56 ($\pm 7,03$)

PaCO₂=pressão arterial de dióxido de carbono; PaO₂=pressão arterial de oxigênio; HCO₃=bicarbonato; Na=sódio; Ca=cálcio; K=potássio; IM=intramuscular; PO=oral.

A média dos valores da claudicação no grupo PO foi de 2,3 ($\pm 1,1$) e no grupo IM foi de 1,9 ($\pm 1,2$). Embora os valores encontrados no grupo IM tenham sido menores, indicando menor grau de claudicação, não houve diferença significativa entre os grupos em todos os tempos analisados do experimento ($P > 0,05$) (Gráfico 1). Assim como a claudicação, os outros parâmetros, fisiológicos e hemogasométricos, não apresentaram diferença significativa entre os grupos IM e PO ($P > 0,05$).

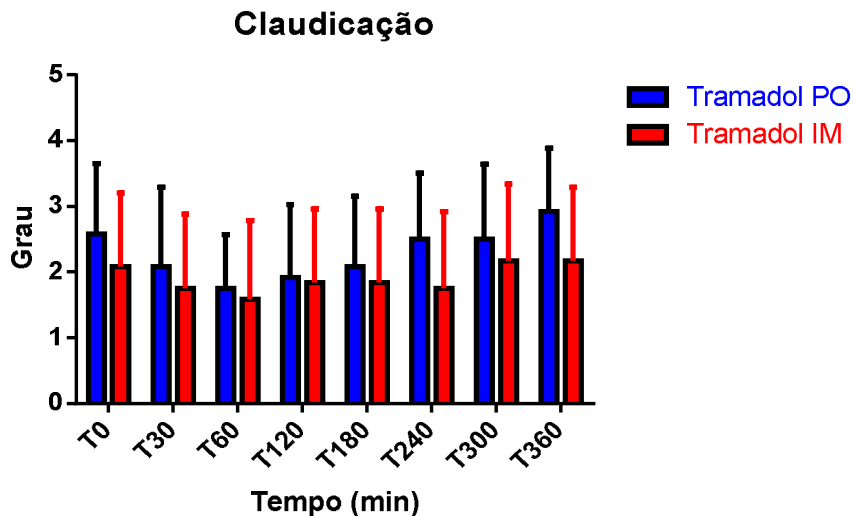


Gráfico 1 – Média dos valores de claudicação nos grupos IM e PO.

DISCUSSÃO

O cloridrato de tramadol administrado por via oral (2,0 mg/Kg) e por via intramuscular (2,0 mg/Kg) não produziu efeitos adversos, tais como disforia e hiperexcitabilidade, aumento da atividade locomotora e constipação intestinal, descritos por Górnaiak (2006); Bertone & Horspool (2004). Os valores hemogasométricos se mantiveram dentro das faixas consideradas fisiológicas, o que era esperado, visto que não existem relatos de alteração em tais parâmetros com o uso do cloridrato de tramadol na espécie equina. Dois animais apresentaram diminuição da motilidade intestinal, o que voltou à normalidade oito horas após a administração do fármaco. Não foram percebidos sinais de excitação, tremores, taquicardia e contrações musculares, diferindo dos resultados obtidos por Giorgi et al. (2007) após rápida administração intravenosa, o que leva à rápida chegada do fármaco aos receptores opióides cerebrais e uma ativação massiva dos mesmos, causando os efeitos adversos. A administração do cloridrato de tramadol pela via oral e intramuscular leva a uma absorção mais lenta, ativando os receptores opióides cerebrais de maneira gradual, evitando os sinais de excitação, taquicardia e tremores.

Embora não tenham sido observados efeitos adversos após a administração oral e intramuscular, o cloridrato de tramadol não foi eficaz na diminuição do grau de claudicação nos equinos de maneira significativa. Foi reportada a administração intravenosa de doses de 5,0 mg/Kg do tramadol em equinos, porém sinais de excitação foram observados (GIORGI et al., 2007), enquanto doses de 2,0 mg/Kg, administradas lentamente não causaram efeitos adversos (SHILO et al., 2008). Em outro estudo com a administração IV de doses de 2,0 mg/Kg, não foram produzidos efeitos adversos, porém não houve eficácia antinociceptiva com modelo de dor térmica em equinos (DHANJAL et al., 2009). Os dados previamente mencionados podem ser um indício de que a dose utilizada no presente experimento não tenha sido suficiente para promover a resposta farmacológica desejada, bem como as vias utilizadas.

Em humanos, variações genéticas no citocromo P450 (CYP), responsável pelas reações de tipo I, podem afetar a eficácia da analgesia esperada do cloridrato de tramadol (STAMER et al., 2003). Em estudos com pacientes com dor moderada a severa, aqueles desprovidos da atividade enzimática CYP2D6 necessitaram de doses 30% maiores de tramadol comparados a pacientes com atividade normal da CYP2D6. A analgesia do fármaco depende do genótipo enzimático, visto que a inibição do seu metabolismo pode diminuir a produção do *O*-Desmetiltramadol (M1), principal metabólito envolvido na atividade analgésica (LEPPERT, 2011). Talvez existam variações no citocromo P450 nos equinos, levando às diferenças encontradas nas respostas farmacológicas do tramadol em relação a outras espécies (DHANJAL et al., 2009). Além disso, investigações indicam que o metabólito M1 é pouco produzido no equino (GIORGI et al., 2007; SHILO et al., 2008).

A meia vida de eliminação do tramadol encontrada em pacientes humanos foi de aproximadamente 5-6 horas e do M1 de 8h (LEPPERTT, 2011), enquanto em equinos, os valores encontrados foram de 10,1 horas para o cloridrato de tramadol e de 4,0 horas para o

M1 (COX et al., 2010). Foi sugerida que a idade do animal (maturidade da função renal e capacidade metabólica do fígado) assim como diferenças raciais afetam as concentrações plasmáticas e parâmetros farmacocinéticos (NOUWS et al., 1988) . O conteúdo total de CYP em equinos jovens (0-1 ano) é menor que valores de outros herbívoros, entretanto com a idade (>12 anos) esses níveis aumentam em 50% (FINK-GREMMELS, 2008)

A biodisponibilidade após dose única de tramadol em humanos é de 70%, valor similar encontrado na espécie canina (65%) (KUKANICH & PAPICH, 2004). Nos equinos a biodisponibilidade após administração oral é inferior aos valores encontrados em humanos e em cães, com doses de 2,0 mg/kg a biodisponibilidade foi de 3% (SHILO et al., 2008; COX et al., 2010). Valores similares foram encontrados em asininos (11%) tratados com 2,5 mg/kg (GIORGI et al., 2009), entretanto equinos que receberam cápsulas de liberação imediata, na dose de 5,0 mg/kg tiveram uma biodisponibilidade de 64% (GIORGI et al., 2007). Diferenças entre as formulações orais (cápsulas, pó e cápsulas de liberação imediata) podem representar um fator importante nas diferenças na taxa e extensão da absorção do fármaco, refletindo nos parâmetros farmacocinéticos (COX et al., 2010).

CONCLUSÕES

O modelo de indução de dor solar com ferradura modificada, com a utilização de barra soldada sobre a região da rasilha com dois orifícios para parafusos é eficaz para a produção de claudicação em equinos, bem como para o ajuste adequado do grau de claudicação necessário para a avaliação de testes com fármacos analgésicos.

A administração do cloridrato de tramadol, na dose de 2,0 mg/Kg, pela via oral e intramuscular produz pouco ou nenhum efeito indesejável na espécie equina e cabe ressaltar que os parâmetros fisiológicos e hemogasométricos se mantêm inalterados, porém não produz efeito analgésico com a utilização do modelo de indução de dor solar.

FONTES DE AQUISIÇÃO

^A Tramal 50mg em cápsulas, Laboratório Searle Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

^B Cloridrato de Tramadol 100mg/2ml (50mg/ml), Laboratório Teuto Brasileiro S/A

^C i-STAT® System. Abbott Laboratories. Abbott Park, IL USA.

^D Câmera Digital Filmadora Panasonic FullHD HC-V100M

COMITÊ DE ÉTICA E BIOSSEGURANÇA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - CEUA/UFRGS. Número de inclusão do projeto: 21482.

REFERÊNCIAS ARTIGO

ALVES, A. et al. Effects of Beta-Aminopropionitrile Fumarate and Exercise on equine tendon Healing: gross and histological aspects. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 21 n. 7, p. 335-340, 2001.

CLUTTON, R. Opioid Analgesia in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 493-514, 2010.

COX, S. et al. Determination of Oral Tramadol Pharmacokinetics in Horses. **Research in Veterinary Science**, v. 89, p. 236–241, 2010.

DHANJAL, J. K. et al. Intravenous Tramadol: effects, nociceptive properties and pharmacokinetics in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, p.581-590, 2009.

ESCODRO, P. **Dissertação de Pós-graduação: Dessensibilização dos Nervos Palmares em Equinos: estudo comparativo experimental do álcool benzílico 0,75% (Sarapin®) e álcool etílico absoluto (99,5% PA)**. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, 67p, 2004.

FINK-GREMMELS, J. Implications of Hepatic Cytochrome P450-Related Biotransformation Processes in Veterinary Sciences. **European Journal of Pharmacology**. v. 585, n. 2-3, p. 502-509, 2008.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of Tramadol and its Metabolites M1,M2, and M5 in Horses Following Intravenous, Immediate Release (fasted/fed) and Sustained Release Single Dose Administration. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 27, p. 481–487, 2007.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of Tramadol and Its Metabolites M1, M2 and M5 in Donkeys after Intravenous and Oral Immediate Release Single-Dose Administration. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 29, n. 7, p. 569-574, 2009.

[Type text]

GÓRNIAK, L. Hipoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 176-191, 2006.

GROND, S. et al. Serum Concentrations of Tramadol Enantiomers During Patient-Controlled Analgesia. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 48, p. 254–257, 1999.

KUKANICH, B. & PAPICH, M. Pharmacokinetics of Tramadol and the Metabolite O-desmethyltramadol in Dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 27, p. 239–246, 2004.

LEHMANN, K. et al. Postoperative Patient-Controlled Analgesia with Tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. **Clinical Journal of Pain**, v. 6, p. 212–220, 1990.

LEPPERT, W. CYP2D6 in the Metabolism of Opioids for Mild to Moderate Pain. **Pharmacology**, v. 87, p. 274–285, 2011.

MASON, D. E. Anesthetics, Tranquilizers and Opioid Analgesics. In: BERTONE, J. **Equine Clinical Pharmacology**. 1 ed. London: Saunders, p. 276-282, 2004.

NOUWS, J. et al. Pharmacokinetics, Renal Clearance and Metabolism of Ciprofloxacin Following Intravenous and Oral Administration to Calves and Pigs. **The Veterinary Quarterly**, v. 10, p. 156-163, 1988.

SCHUMACHER, J. et al. Abolition of Lameness Caused by Experimentally Induced Solar Pain in Horses after Analgesia of the Distal Interphalangeal Joint. **AAEP Proceedings**, 1999, New Mexico, v. 45, p. 193-194, 1999.

SCOTT, L. & PERRY, C. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v.60, n. 1, p. 139–176, 2000.

SEO, J. et al. Sedative and Analgesic Effects of Intravenous Xylazine and Tramadol on Horses. **Journal of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, p. 281-286, 2010.

SHILO, Y. et al. Pharmacokinetics of Tramadol in Horses After Intravenous, Intramuscular and Oral Administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, p. 60–65, 2008.

STAMER, U. et al. Impact of CYP2D6 Genotype on Postoperative Tramadol Analgesia. **Journal of the International Association for the Study of Pain**, v. 105, p. 231–238, 2003.

STASHAK, T. **Claudicação em Equinos segundo Adams**. 5. ed. São Paulo: Roca, p. 100, 2006.

XIE, H.; OTT, E. A.; COLAHAN, P. Influence of Acupuncture on Experimental Lameness in Horses. **AAEP Proceedings**, San Diego, California, v. 47, p. 347-356, 2001.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. et al. Effects of Beta-Aminopropionitrile Fumarate and Exercise on equine tendon Healing: gross and histological aspects. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 21, n. 7, p. 335-340, 2001.
- BERTONE, J. & HORSPOOL, L. **Equine Clinical Pharmacology**. 1 ed. London: Saunders, p. 276-281, 2004.
- BROMILEY, M. **Equine Injury, Therapy and Rehabilitation**. 3 ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.
- CLUTTON, R. Opioid Analgesia in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 493-514, 2010.
- COSTIGAN, M. et al. Neuropathic Pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. **Annual Review of Neuroscience**, v. 32, p.1–32, 2009.
- COX, S. et al. Determination of Oral Tramadol Pharmacokinetics in Horses. **Research in Veterinary Science**, v. 89, p. 236–241, 2010.
- DE LEO, M. et al. Evaluation of Tramadol and Its Main Metabolites in Horse Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Fluorescence and Liquid Chromatography/Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry Techniques. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v.23, p. 228–236, 2009.
- ESCODRO, P. **Dissertação de Pós-graduação: Dessensibilização dos Nervos Palmares em Equinos: estudo comparativo experimental do álcool benzílico 0,75% (Sarapin®) e álcool etílico absoluto (99,5% PA)**. Universidade Estadual Paulista, Botucatu, São Paulo, 67p, 2004.
- GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of Tramadol and its Metabolites M1,M2, and M5 in Horses Following Intravenous, Immediate Release (fasted/fed) and Sustained Release Single Dose Administration. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 27, p. 481–487, 2007.
- GÓRNIK, L. Hipoanalgésicos e Neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, Helenice. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 176-191, 2006.
- HEINRICHER, M et al. Descending Control of Nociception: specificity, recruitment and plasticity. **Brain Research Reviews**, v. 60, p. 214 – 225, 2009.
- LATREMOLIERE A. & WOOLF, C. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. **The Journal of Pain**, v.10, n. 9, p. 895-926, 2009.
- MACDONALD, M. The Musculoskeletal System. In: HIGGINS, A. & SNYDER, J. **The Equine Manual**. 2 ed. Londres: Elsevier, p. 869-1058, 2006.
- MASON, D. Anesthetics, Tranquilizers and Opioid Analgesics. In: BERTONE, Joseph. **Equine Clinical Pharmacology**. 1 ed. London: Saunders, p. 276-282, 2004.

MOLONY, V. & KENT, J. Assessment of Acute Pain in Farm Animals Using Behavioral and Physiological Measurements. **Journal of Animal Science**, v. 75, p. 266-272, 1997.

MUIR, W.; HUBBELL, A. **Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy**. 1 ed. Saint Louis: Mosby- Year Book, p. 266-275, 1991.

MUIR, W. & WOOLF, C. Mechanisms of Pain and Their Therapeutic Implications. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 219, n. 10, p. 1346-1356, 2001.

POLYDORO, A.; NATALINI, C.; LINARDI, R. Primeiro Relato do uso de opióide hiperbárico por via espinhal em cavalos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, p. 307-309, 2006.

PRICE, J. et al. Pilot Epidemiological Study of Attitudes Towards Pain in Horses. **Veterinary Record**, v. 151, p. 570-575, 2002.

REED, S. et al. **Equine Internal Medicine**. 2 ed. St Louis: Saunders, 2004.

SCOTT, L. & PERRY, C. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v. 60 n. 1, p. 139–176, 2000.

SCHUMACHER, J. et al. Abolition of Lameness Caused by Experimentally Induced Solar Pain in Horses after Analgesia of the Distal Interphalangeal Joint. **AAEP Proceedings**, 1999, New Mexico, v. 45, p. 193-194, 1999.

SENGUPTA, J. Visceral Pain: the neurophysiological mechanism. **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 194, p. 31–74, 2009.

SEO, J. et al. Sedative and Analgesic Effects of Intravenous Xylazine and Tramadol on Horses. **Journal of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, p. 281-286, 2010.

SHILO, Y. Pharmacokinetics of Tramadol in Horses After Intravenous, Intramuscular and Oral Administration. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v. 31, p. 60–65, 2007.

SHORT, C. Fundamentals of Pain Perception in Animals. **Applied Animal Behaviour Science**, v.59, p.125–133, 1998.

STASHAK, T. **Claudicação em Equinos segundo Adams**. 5. ed. São Paulo: Roca. p. 100, 2006.

STOELING, R. & HILLER, S. **Manual de Farmacologia e Fisiologia na Prática Anestésica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 74-106, 2007.

TAYLOR, P. et al. Diagnosing and Treating Pain in the Horse. Where Are We Today? **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, p. 1–19, 2002.

XIE, H.; OTT, E. A.; COLAHAN, P. Influence of Acupuncture on Experimental Lameness in Horses. **AAEP Proceedings**, San Diego, California, v. 47, p. 347-356, 2001.