DANIELLA APARECIDA GODOI KEMPER

**Comparação da ação analgésica do emprego sistêmico de tramadol,
fenilbutazona, ou ambas as combinações em equinos submetidos à
artroscopia**

São Paulo
2012

DANIELLA APARECIDA GODOI KEMPER

**Comparação da ação analgésica do emprego sistêmico de tramadol,
fenilbutazona, ou ambas as combinações em equinos submetidos à
artroscopia**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Denise Tabacchi Fantoni

SÃO PAULO
2012

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

BIBLIOTECA VIRGINIE BUFF D'ÁPICE
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
E ZOOTECNIA DA USP

5/10/12 AB

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2651
FMVZ

Godoi-Kemper, Daniella Aparecida

Comparação da ação analgésica do emprego sistêmico de tramadol, fenilbutazona ou ambas as combinações em equinos submetidos à artroscopia / Daniella Aparecida Godoi Kemper. -- 2012.

100 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2012.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Tramadol. 2. Fenilbutazona. 3. Cavalos. 4. Analgesia. 5. Artroscopia. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Comparação da ação analgésica do emprego sistêmico de tramadol, fenilbutazona, ou ambas combinações em equinos submetidos à artroscopia", protocolado sob o nº 2180/2011, utilizando 30 (trinta) cavalos, sob a responsabilidade do(a) Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 04/5/2011.

We certify that the Research "Comparison of the analgesic effect of systemic tramadol, phenylbutazone, or both combination in horses undergoing arthroscopy surgery", protocol number 2180/2011, utilizing 30 (thirty) horses, under the responsibility Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 05/04/2011.

São Paulo, 05 de maio de 2011.

Profa. Dra. Alice Maria Melville Paiva Della Libera
Vice-Presidente

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP – Brasil
05508-270

Fax: +55 11 3032-2224 / 3091-7757
fone: + 55 11 3091-7671/7676
E-mail: fmvz@usp.br
<http://www.fmvz.usp.br>

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: GODOI-KEMPER, Daniella Aparecida

Título: Comparação da ação analgésica do emprego sistêmico de tramadol, fenilbutazona, ou ambas as combinações em equinos submetidos à artroscopia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento_____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento_____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Marlene, Laerte e Vera Lúcia,
pelo amor incondicional.

Ao meu marido, Bernardo, pelo incentivo, amor e
paciência.

Aos meus irmãos, Patrícia e Eduardo, pela
amizade eterna.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida, e por ter me cercado de pessoas maravilhosas durante essa jornada.

À querida orientadora Denise Fantoni, por ser fonte de inspiração para todos, pela amizade, orientação, ensinamentos, e por ter me dado a honra de fazer parte da sua equipe.

Ao professor, Luís Cláudio Lopes Correia da Silva, pelo apoio e cooperação para a realização deste trabalho.

À professora Aline Ambrósio, pela amizade e pelos ensinamentos.

À professora Carmen Grumadas, pelo grande incentivo na minha formação, e por todo carinho sempre.

Às amigas Jaqueline França e Jakeline Paola, pela força, amizade e alegria compartilhada desde a graduação.

À amiga Lara Facó, pela grande parceria e amizade durante os dois anos de pós-graduação, e principalmente por ter despertado em mim o amor pelos cavalos.

Às amigas Larissa Cardozo, Roberta Figueiredo, Teresa Souto e Márcia Kahvegian, pela valiosa amizade e pela força durante a minha morada em São Paulo.

À Denise Otsuki, pela realização da estatística e pelos conselhos valiosos para incrementar este estudo.

Aos funcionários e residentes do Departamento de Cirurgia de grandes animais, em especial ao funcionário Henrique e ao médico veterinário Júlio, pela ajuda e disponibilidade sempre.

EPÍGRAFE

“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

RESUMO

GODOI-KEMPER, D. A. **Comparação da ação analgésica do emprego sistêmico de tramadol, fenilbutazona, ou ambas as combinações em equinos submetidos à artroscopia.** [Comparasion of the analgesic effect of sistemic tramadol, phenylbuyazone, or both combination in horses undergoing artroscopy surgery]. 2012. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

A utilização do tramadol por via sistêmica é uma ótima opção no tratamento analgésico pós-operatório em outras espécies, promovendo analgesia satisfatória e de duração moderada com mínimos efeitos colaterais. Entretanto, os efeitos do emprego deste fármaco na espécie eqüina ainda são pouco conhecidos, bem como sua real aplicação, pois faltam estudos clínicos nesta espécie. Portanto, este estudo teve o intuito de comparar a ação analgésica da administração de tramadol, fenilbutazona, ou ambas combinações em cavalos submetidos à cirurgias de artroscopia. Avaliou-se o efeito analgésico através da escala numérica de dor, escala descritiva composta, escala facial e escala proposta por Lascelles. Foram também avaliadas as alterações na frequência cardíaca, frequência respiratória, alterações de motilidade gastrointestinal, recuperação anestésica, bem como os níveis sérico de cortisol, TNF- α , IL-1Ra, e IL-10. Foram utilizados 18 animais provenientes do Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo. Estes animais foram distribuídos em 3 grupos de forma aleatória, com 6 animais em cada grupo. Os animais receberam os analgésicos antes do estímulo cirúrgico, o grupo T recebeu tramadol, na dose de 2 mg/kg pela via intravenosa, o grupo F recebeu fenilbutazona, na dose de 4,4 mg/kg pela via intravenosa e o grupo TF recebeu a associação de ambos os fármacos. Os parâmetros FC, FR, temperatura, motilidade intestinal e analgesia foram avaliados por 6 horas. Os

resultados foram analisados estatisticamente pelos testes de Kruskal-Wallis, Friedman, ANOVA, e ao pós teste de Tukey, com nível de significância de 5%. Não houve diferença entre os tratamentos em relação ao peso, idade, tempo cirúrgico, escore de recuperação anestésica, FC, FR, temperatura, motilidade gastrointestinal, dosagem sérica de cortisol e citocinas, e nas escalas de avaliação de dor. Com base nos resultados obtidos, pôde-se concluir que o tramadol, a fenilbutazona e a associação tramadol-fenilbutazona promoveram analgesia de boa qualidade no pós-operatório de artroscopia em cavalos; o tramadol na dosagem de 2 mg/kg mostrou eficácia analgésica semelhante à fenilbutazona; e não foram observado efeitos adversos relacionados aos parâmetros fisiológicos durante o período do estudo.

Palavras-chave: Tramadol. Fenilbutazona. Cavalos. Analgesia. Artroscopia.

ABSTRACT

GODOI-KEMPER, D. A. **Comparasion of the analgesic effect of sistemic tramadol, phenylbuyazone, or both combination in horses undergoing artroscoy surgery.** [Comparação da ação analgésica do emprego sistêmico de tramadol, fenilbutazona, ou ambas as combinações em equinos submetidos à artroscopia]. 2012. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

The use of tramadol systemically is a great option for treating postoperative pain in other species, providing satisfactory analgesia with moderate duration and minimal side effects. However, the effects of this drug in horses are still poorly understood, and also its application, because clinical trials are lacking in this species. Therefore, the present study aimed to compare the analgesic effect of tramadol, phenylbutazone, or both combinations in horses undergoing arthroscopic surgery. The analgesic effect was evaluated using numeric pain scale, descriptive composite pain scale, facial scale and the scale proposed by Lascelles. Changes in heart rate, respiratory rate, gastrointestinal motility, anesthesia recovery, and the serum levels of cortisol, TNF- α , IL-1Ra, and IL-10 were also evaluated. Eighteen animals from the Department of Surgery of the Veterinary Hospital at the University of São Paulo were used. These animals were divided into 3 groups randomly, with 6 animals in each group. The animals received analgesics before surgical stimulus, group T received tramadol, 2 mg/kg intravenously, group F received phenylbutazone, 4,4 mg/kg intravenously, and group TF received the combination of both drugs. The parameters HR, temperature, motility and analgesia were assessed for 6 hours. The results were statistically analyzed by the tests Kruskal-Wallis, Friedman, ANOVA and Tukey post test, with significance level of 5%. There was no difference between treatments in

relation to weight, age, duration of surgery, anesthetic recovery score, HR, temperature, gastrointestinal motility, serum cortisol and cytokines, and the rating scales of pain. Based on these results, we conclude that tramadol, phenylbutazone and tramadol-phenylbutazone promoted good analgesia in arthroscopy postoperative period in horses; tramadol dosage of 2 mg/kg presented similar analgesic efficacy to phenylbutazone, and there was no adverse effect related to physiological parameters during the study period.

Keywords: Tramadol. Phenylbutazone. Horses. Analgesia. Arthroscopy.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –	Escala de análise descritiva da dor.....	49
Quadro 2 –	Classificação numérica multifatorial – escala de dor composta (EDC).....	50
Quadro 3 –	Região anatômica das cirurgias realizadas nos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	59

LISTA DE FIGURA

Figura 1 –	Escala facial de dor, com somatória de 0 a 10, onde 0 é a ausência de dor e 10 a maior dor possível.....	52
------------	--	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Escore de dor obtido pela END do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	62
Gráfico 2 –	Escore de dor obtido pela END do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	63
Gráfico 3 –	Escore de dor obtido pela EDC do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	64
Gráfico 4 –	Escore de dor obtido pela EDC do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	65
Gráfico 5 –	Escore de dor obtido pela escala de dor proposta por Lascelles do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	66
Gráfico 6 –	Escore de dor obtido pela escala de dor proposta por Lascelles do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	67
Gráfico 7 –	Escore de dor obtido pela escala facial de dor do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	69
Gráfico 8 –	Escore de dor obtido pela escala facial de dor do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	70
Gráfico 9 –	Correlação entre os avaliadores do escore de dor obtido pela EF – FMVZ-USP-2012.....	71
Gráfico 10 –	Correlação entre os avaliadores do escore de dor obtido pela END – FMVZ-USP-2012.....	72

Gráfico 11 – Correlação entre os avaliadores do escore de dor obtido pela EDC – FMVZ-USP-2012.....	72
Gráfico 12 – Correlação entre os avaliadores do escore de dor obtido pela escala proposta por Lascelles – FMVZ-USP-2012.....	73
Gráfico 13 – Valores de cortisol sérico (ng/ml) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona (média e desvio-padrão) – FMVZ/USP-2012.....	74
Gráfico14 – Correlação entre os avaliadores do escore de sedação obtido pela escala numérica visual – FMVZ-USP-2012.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Médias e desvios-padrão das idades (anos) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	57
Tabela 2 –	Médias e desvios-padrão dos pesos (kg) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	57
Tabela 3 –	Distribuição do sexo por número e porcentagem de ocorrência conforme os animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP- 2012.....	58
Tabela 4 –	Distribuição das raças por número de frequência e porcentagem conforme os animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	58
Tabela 5 –	Média e desvio-padrão do tempo cirúrgico e escore de recuperação anestésica nos diferentes grupos de animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona– FMVZ/USP-2012.....	59
Tabela 6 –	Parâmetros cardiovasculares, respiratórios, temperatura e motilidade nos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	61
Tabela 7 –	Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela END do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	62
Tabela 8 –	Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela END do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	63
Tabela 9 –	Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela EDC do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	64
Tabela 10 –	Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela EDC do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	65

Tabela 11 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela escala de dor proposta por Lascelles do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	67
Tabela 12 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela escala de dor proposta por Lascelles do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	68
Tabela 13 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela escala facial de dor do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	69
Tabela 14 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela escala facial de dor do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	70
Tabela 15 – Valores de IL-1Ra (pg/ml) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona (média, desvio-padrão e mediana) – FMVZ/USP-2012.....	75
Tabela 16 – Valores de TNF- α (pg/ml) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona (média, desvio-padrão e mediana) – FMVZ/USP-2012.....	75
Tabela 17 – Valores de IL-10 (pg/ml) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona (média, desvio-padrão e mediana) – FMVZ/USP-2012.....	75
Tabela 18 – Média do escore de sedação dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP-2012.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AINE	Antiinflamatório não-esteroidal
ANOVA	Análise de variância para medidas repetidas
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
CAM	Concentração alveolar mínima
CO ₂	Dióxido de carbono
COX-1	Ciclooxigenase-1
COX-2	Ciclooxigenase-2
COX-3	Ciclooxigenase-3
EAV	Escala analógica visual
EDC	Escala descritiva composta
EF	Escala facial
EGG	Éter gliceril guaiacol
END	Escala numérica de dor
EtCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado
Etlso	Fração expirada de isoflurano
EVN	Escala verbal numérica
FC	Frequência cardíaca
F _I O ₂	Fração inspirada de oxigênio
FMVZ	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
FR	Frequência respiratória
GABA	Ácido gama-aminobutírico
Hovet	Hospital veterinário
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IL-1	Interleucina-1
IL-1Ra	Interleucina-1Ra
IL-1 β	Interleucina-1 Beta
IL-10	Interleucina-10
LAS	Lascelles
LOX	Lipoxigenase
MPA	Medicação pré-anestésica
PGD ₂	Prostaglandina D-2

PGE ₂	Prostaglandina E-2
PGF ₂	Prostaglandina F-2
PSL	Puro Sangue Lusitano
OCD	Osteocondrite dissencante
OMS	Organização Mundial da Saúde
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TPC	Tempo de preenchimento capilar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	24
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	26
2.1	DOR.....	26
2.2	AVALIAÇÃO DA DOR.....	27
2.3	DOR NA OSTEOARTRITE.....	29
2.4	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR.....	32
2.4.1	Antiinflamatórios em Equinos.....	32
2.4.2	Opióides em Equinos.....	35
3	OBJETIVOS.....	41
3.1	OBJETIVOS GERAIS.....	41
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
4	MATERIAL E MÉTODO.....	43
4.1	ANIMAIS.....	43
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	43
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	43
4.4	TÉCNICA ANESTÉSICA E CIRÚRGICA.....	44
4.5	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	45
4.6	MOMENTOS E PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO.....	47
4.6.1	Metodologia para mensuração dos parâmetros cardiovasculares, respiratórios e temperatura.....	47
4.6.2	Metodologia para avaliação da motilidade intestinal.....	47
4.6.3	Avaliação subjetiva da dor.....	48
4.6.4	Avaliação objetiva da dor.....	53
4.6.5	Avaliação subjetiva da sedação.....	53
4.6.6	Avaliação da recuperação anestésica.....	54
4.6.7	Tempos de avaliação.....	54
4.7	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	55
5	RESULTADOS.....	57
5.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS....	57
5.1.1	Idade, peso, sexo e raça.....	57
5.1.2	Região anatômica submetida ao procedimento cirúrgico.....	58

5.2	TEMPO CIRÚRGICO E ESCORE DE RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA....	59
5.3	PARÂMETROS CARDIOVASCULARES, RESPIRATÓRIOS, TEMPERATURA E MOTILIDADE GASTROINTESTINAL.....	59
5.3.1	Frequência cardíaca	59
5.3.2	Frequência respiratória	60
5.3.3	Temperatura	60
5.3.4	Motilidade gastrointestinal	60
5.4	AVALIAÇÃO DA ANALGESIA.....	61
5.4.1	Escala numérica de dor (END)	61
5.4.2	Escala de dor composta (EDC)	64
5.4.3	Escala de análise descritiva proposta por Lascelles (LAS)	66
5.4.4	Escala facial de dor em eqüinos (EF)	68
5.4.5	Correlação entre os avaliadores	71
5.4.6	Cortisol	73
5.4.7	Citocinas	74
5.5	AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO.....	76
6	DISCUSSÃO	78
7	CONCLUSÕES	89
	REFERÊNCIAS	90

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A grande evolução da analgesia veterinária data de meados de 1990, com o início da utilização de opióides seguindo os padrões da medicina. Surgiu então, a necessidade de realizar estudos sobre o emprego destes fármacos na veterinária e com isso sua utilização foi difundida e novos conceitos sobre dor e analgesia foram implementados.

Os efeitos deletérios da dor atualmente estão bem elucidados, portanto técnicas e fármacos para controle da dor aguda e crônica estão sendo cada vez mais estudados. Entretanto, o uso de analgésicos em eqüinos é limitado, pois comumente encontra-se dificuldade no reconhecimento da dor nesta espécie e desconhecem-se os benefícios terapêuticos que o tratamento antálgico pode proporcionar.

Sabemos que a presença de dor articular dificulta a adequada recuperação dos animais de grande porte não apenas pelos mecanismos fisiológicos desencadeados, mas também pelo desvio postural ou mesmo impossibilidade de apoio do membro locomotor após uma intervenção cirúrgica, sobrecarregando as outras articulações e dificultando a recuperação anestésica.

Os opióides representam a classe de fármacos mais potente para o alívio da dor, porém são pouco explorados na espécie eqüina devido ao fato de muitos acreditarem que seu emprego pode promover excitação, em contraste com a sedação observada em seres humanos e cães.

O tramadol é um ópioide sintético de ação mista, que possui efeito analgésico pela afinidade por receptores μ e efeito monoaminérgico central por inibir a recaptação de noradrenalina e serotonina. É indicado no tratamento de dores moderadas e amplamente empregado em outras espécies, mas sua administração sistêmica em eqüinos ainda é restrita, pois os estudos de farmacocinética são controversos e faltam estudos clínicos para avaliar a eficácia analgésica nesta espécie.

Estes fatos motivaram a elaboração desta dissertação, com finalidade básica de estudar os efeitos analgésicos promovidos pela administração sistêmica do ópioide tramadol em eqüinos submetidos à artroscopia.

REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOR

A dor é um sintoma definido pela IASP (Associação Internacional para o Estudo da Dor) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão efetiva ou potencial dos tecidos ou descrita em termos de tal lesão (LOESER; MELZACK, 1999). A capacidade de perceber a dor pode ser um mecanismo de sobrevivência, tendo como função biológica alertar o organismo a presença de uma lesão tecidual real ou potencial, como também pode causar um sofrimento insuportável, com conseqüências desastrosas para o paciente (LOESER; MELZACK, 1999; MILLAN, 1999; MORGAN-JONES et al., 2000; CALIL et al., 2005).

A dor aguda inicia-se com uma lesão que desencadeia a síntese de substâncias algogênicas no local, estimulando terminações nervosas (nociceptores) de fibras mielinizadas finas ou amielínicas. O impulso é carreado através dessas fibras nociceptivas para o corno posterior da medula ou para os núcleos sensitivos, no caso de nervos cranianos. Nesses locais pode ocorrer modulação (amplificação ou supressão) do sinal, antes de ser projetado para as áreas específicas do tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral (DRUMMOND, 2000; CALIL et al., 2005). A persistência do estímulo doloroso em função da permanência da dor aguda resulta na formação de um círculo vicioso com progressivo aumento das disfunções orgânicas e dos efeitos prejudiciais ao paciente como hipoventilação, diminuição da perfusão sanguínea periférica e contração muscular reflexa (KANNER, 1998; CALIL et al., 2005).

Além dessas alterações, os processos dolorosos acarretam várias outras modificações fisiológicas que podem ser deletérias. A diminuição na ingestão de água e comida resulta em perda de peso, catabolismo protéico e até desidratação. A dor ainda causa várias interferências no eixo neuroendócrino com aumento nos níveis de aldosterona, cortisol (levando à hiperglicemia), catecolaminas e citocinas (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; KUO et al.2006).

A importância do tratamento da dor pós-operatória fundamenta-se na prevenção de sofrimento desnecessário ao paciente cirúrgico, além de oferecer inúmeros benefícios fisiológicos (KEHLET, 1998; GAYNOR, 1999).

2.2 AVALIAÇÃO DA DOR

A avaliação da dor em animais é difícil e subjetiva, pois ao contrário do homem, os animais não comunicam objetivamente a sensação da dor (SACKMAN, 1991). Normalmente a dor deflagra alterações comportamentais, fisiológicas, hormonais e metabólicas que podem ser mensuradas (KEHLET, 1989).

A identificação de sinais de dor em equinos é possível por meio do conhecimento de características comportamentais intrínsecas a esta espécie, a qual pode expressar a dor de diversas formas, dependendo da localização, da gravidade da lesão, do temperamento, da raça e da variação individual (HELLEBREKERS, 2002).

Os sinais de dor em cavalos podem incluir claudicação, inquietação, cabeça abaixada ou virada em direção ao flanco, ranger de dentes, alargamento das narinas, sudorese, postura rígida, chutes no abdômen, relutância ao movimento, rolamento, e agressividade. Pode também haver grande variação individual em relação aos sinais de dor, pois os animais altamente ansiosos ou temperamentais podem estar predispostos a um estado de dor mais intensa quando comparados aos animais mais calmos submetidos ao mesmo insulto. Portanto, é importante avaliar o comportamento do animal e obter informações referentes ao comportamento habitual do equino com o proprietário ou tratador do animal (WAGNER, 2010).

Com o intuito de quantificar e graduar a dor para facilitar o seu uso clínico, várias escalas de dor foram propostas. Essas escalas atribuem pontos a determinados parâmetros comportamentais de dor, descritos da maneira mais objetiva possível, resultando em uma pontuação final que pode auxiliar o clínico a decidir se há necessidade de intervenção analgésica no paciente. O uso de escalas para avaliar a presença e a severidade da dor é apropriado, pois somente as variáveis fisiológicas (ex. frequência cardíaca, temperatura, frequência respiratória)

não são suficientes para detecção da dor (HASKINS, 1987). As alterações comportamentais observadas no pós-operatório podem ser transferidas para escalas descritiva ou numérica para avaliar a dor e o grau de sedação (LASCELLES et al., 1994; HELLYER; GAYNOR, 1998; CAMBRIDGE et al., 2000)

Diversas escalas foram propostas, como a escala verbal, a escala verbal numérica (EVN) e a escala analógica visual (EAV). A escala verbal ou escala descritiva simples classifica a dor em ausente, leve, moderada ou intensa; parece de simples utilização, porém possui pouca sensibilidade. Já a escala verbal numérica, onde os números são associados a níveis de atividades em categorias comportamentais, possui pouca especificidade (MATHEWS, 1996; HELLYER; GAYNOR, 1998).

A EAV, que consiste em uma régua graduada de 0 a 10 cm, onde zero significa ausência de dor e 10 a pior dor possível, é uma técnica amplamente utilizada em medicina humana e já tem sido utilizada em estudos veterinários relacionados à analgesia e provou ser sensível, reproduzível e exequível em estudos que necessitam de avaliação de dor (MATHEWS, 1996; HELLYER; GAYNOR, 1998).

Ainda, com o objetivo de atenuar a subjetividade encontrada nas escalas de dor aplicadas, principalmente na medicina veterinária, a dosagem do cortisol sérico tem sido associada nas avaliações de dor, pois a dor está relacionada ao aumento do estresse (CAMBRIDGE et al., 2000). Apesar da resposta hormonal não ser específica, inclui a secreção de hormônios hipofisários, que ocorrem durante o estresse, aumentando os níveis séricos de corticotropina, com subsequente síntese e liberação de cortisol e corticosterona (MATHEWS, 1996).

Da mesma forma, as dosagens de citocinas podem auxiliar na avaliação da dor. A interação entre os sistemas nervoso e imunológico é considerado um elemento essencial para o desenvolvimento e perpetuação da dor. Diversas citocinas contribuem na sensação de dor, entre elas, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que apresenta um papel regulador na indução da dor no sistema nervoso periférico e central. O TNF- α , quando aplicado exogenamente, aparenta ser um indutor potente no aumento da sensibilidade à dor (hiperalgesia). Além disso, o TNF- α é bem conhecido por seu papel na resposta imunológica frente à lesão tecidual,

incluindo morte celular, proliferação e diferenciação celular, e liberação de outras citocinas (ANDRADE et al., 2011).

As citocinas pró-inflamatórias podem modular a dor indiretamente pela alteração da via de transmissão do sinal da dor liberadas por indução das citocinas por substâncias neuroativas tais como o óxido nítrico, radicais livres e aminoácidos excitatórios. A interleucina pró-inflamatória IL-6, por exemplo, pode produzir hiperalgesia com ação duradoura (LIVINGSTON, 1994).

A IL-1Ra é uma inibidora competitiva da IL-1 β , a qual compete pela ligação nos receptores das superfícies celulares das células efectoras. Contudo, a IL-1Ra tem sido comumente demonstrada como um marcador da presença da IL-1 β . A IL-1Ra é liberada com a IL-1 β , demonstrando uma resposta da fase aguda da dor e relação com a grade inflamatória. Ela atua como um “antagonista funcional” pela inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, reduzindo a resposta inflamatória, antagonizando a substância P liberada e promovendo um efeito analgésico (KAHVEGIAN; FANTONI, 2010).

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória produzida por macrófagos e por células dendríticas que atua inibindo a função dos macrófagos e a síntese de citocinas. A IL-10 pode diminuir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e suprimir as funções das células do sistema imune, além de possuir papel significativo na regulação da resposta inflamatória inicial (KAHVEGIAN; FANTONI, 2010).

2.3 DOR NA OSTEOARTRITE

A osteoartrite pode ser descrita como a não-reparação de um dano que foi causado pelo stress mecânico excessivo na articulação. Portanto, embora múltiplos fatores podem levar a osteoartrite, o impacto mecânico é o fator principal. A dor nas articulações é uma das características da osteoartrite, sendo a principal causa de claudicação associada à doença (WEEREN; GRAUW, 2010).

Para a percepção da dor, primeiramente deve ser gerado um estímulo de dor, este estímulo deve ser detectado, traduzido, e transmitido pelo sistema nervoso para o cérebro, onde a percepção da dor ocorre. Dois tipos de estímulos de dor nas articulações sinoviais podem ser gerados: estímulos mecânicos, resultantes de

alterações mecânicas na articulação, como trauma direto; e químicos, resultantes da inflamação do tecido. Estes estímulos são detectados e encaminhados por diferentes tipos de receptores, mecanorreceptores, e nociceptores. O sinal é então transportado pelas fibras nervosas C ou A γ de nervos periféricos, para o corno dorsal da medula espinal, onde estão localizados neuromoduladores e neurotransmissores, ocorrendo sinapse entre o neurônio de primeira e segunda ordem. Em seguida, o estímulo é transmitido para o cérebro, onde é processado, modulada e, finalmente, percebido (RAFFA, 2003).

A cartilagem articular é única, na medida em que é avascular e não possui inervação (pelo menos em indivíduos maduros). Como resultado, um dano limitado à camada de cartilagem não irá ser imediatamente detectado, e isto pode explicar como a erosão da cartilagem, como visto na osteoartrite, pode progredir silenciosamente por um longo período de tempo antes de se tornar clinicamente evidente. Em relação aos outros tecidos articulares, os ligamentos, meniscos, o osso subcondral e a cápsula articular são inervados, este último consideravelmente (CARON, 1996).

Em tecidos articulares, existem quatro tipos de receptores aferentes: os do tipo 1, tipo 2, tipo 3 e tipo 4. Os receptores tipo 1 são mecanorreceptores de baixo limiar, localizados na cápsula articular, e possuem função essencialmente proprioceptiva (GWILYM et al., 2009; WEEREN; GRAUW, 2010)..

Os receptores tipo 2, que também são mecanorreceptores de baixo limiar, estão localizados na junção da cápsula articular fibrosa com o tecido adiposo subsinovial. Estes receptores somente são ativados quando a articulação está em movimento, atuando como sensores proprioceptivos dinâmicos (GWILYM et al., 2009; WEEREN; GRAUW, 2010).

Os receptores tipo 3 apresentam elevado limiar, e são inativos em condições estáticas e durante o movimento passivo, sendo ativados quando o movimento articular atinge os seus limites fisiológicos. Estes receptores estão localizados perto das inserções ósseas dos ligamentos intra-articulares e peri-articulares. Ademais, possuem potencial mecanorreceptor e nociceptivo, e são considerados mecanismos de segurança (GWILYM et al., 2009; WEEREN; GRAUW, 2010).

E os receptores do tipo 4, que também são conhecidos como nociceptores polimodais, pois apesar de não serem anatomicamente considerados receptores, são formados por terminações nervosas de fibras C aferentes não-mielinizadas ou

por pequenas fibras A γ mielinizadas. São abundantes em toda a cápsula articular e no periósteo adjacente à margem articular, e podem ser encontrados em número limitado dentro da membrana sinovial. Estes, são receptores nociceptivos de alto limiar, que respondem a estímulos térmicos, químicos e mecânicos. Além disso, estímulos químicos, como os evocados por mediadores inflamatórios, podem aumentar a capacidade de resposta a estímulos mecânicos, sensibilizando a articulação para com estes, causando hiperalgesia e alodinia (GWILYM et al., 2009; WEEREN; GRAUW, 2010).

Portanto, diversos processos podem contribuir para a dor articular em indivíduos com osteoartrite, e raramente o tecido causador da dor é identificado. Ademais, devido ao padrão de inervação sensorial do osso subcondral, do periósteo marginal, da membrana sinovial e da cápsula articular, estes tecidos contribuem sobremaneira no grau de dor, e dependendo do grau da doença e da atividade do paciente, até mesmo na perda da função articular (GWILYM et al., 2009).

O manejo da dor é de grande importância na osteoartrite, porém deve-se ter o conhecimento de que o tratamento da dor não necessariamente trata o processo patológico de base, podendo até interferir de forma negativa. Na verdade, sugere-se que o tratamento prolongado com AINEs pode agravar o processo patológico de degeneração da cartilagem, através da inibição do efeito regulatório das prostaglandinas na síntese de IL-1. Contudo, a terapia objetivando o controle da dor através de antiinflamatórios também pode afetar positivamente a cartilagem articular pela diminuição da liberação de fatores catabólicos (LANDONI et al., 1996; DE GRAUW et al, 2009). Em suma, somente o alívio da dor como tratamento da osteoartrite pode apresentar efeito clínico favorável em um curto período de tempo porém, por um longo período, pode agravar o processo patológico primário. Portanto, a analgesia deve ser instituída em conjunto com outras estratégias terapêuticas que visam o tratamento do processo degenerativo de base (WEEREN; GRAUW, 2010).

2.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR

2.4.1 Antiinflamatórios em Equinos

Os AINEs têm sido amplamente utilizados no tratamento da dor e inflamação. Estes fármacos apresentam diferentes graus de atividade antiinflamatória, analgésica e antipirética. A longa ação e eficácia analgésica fazem dos AINEs ótimos analgésicos para tratamento da dor na Medicina Veterinária e são os analgésicos mais utilizados na espécie eqüina.

O mecanismo de ação analgésico dos AINEs ocorre através da inibição da atividade das isoenzimas COX-1, COX-2 e COX-3, atuando diretamente no processo inflamatório evitando a síntese de prostaglandinas. As prostaglandinas, em particular a PGE₂ e prostaciclina, são potentes mediadores da inflamação e dor. A PGE₂ é um potente agente pirético, dilatador da musculatura lisa vascular e a sua produção é estimulada pela liberação de interleucina-1 em resposta a infecções bacterianas e virais (LAMONT; MATHEWS, 2007; HANSON; MADDISON, 2008, FANTONI; GODOI, 2011).

Os efeitos antinociceptivos dos AINEs podem ser centrais e periféricos. Os AINEs penetram no tecido inflamado onde exercem ação local, sendo excelente escolha analgésica para o tratamento de injúrias com inflamação associada. A ação central ocorre nos níveis espinhais e supraespinhais, acarretando sensação de bem-estar e aumento de apetite, que são freqüentemente observados em pacientes que recebem AINEs parenteral para alívio da dor aguda (LAMONT; MATHEWS, 2007; FANTONI; GODOI, 2011). Entretanto, sua administração deve ser criteriosa, em vista da complexidade da cascata de eventos inflamatórios.

O processo inflamatório é responsável pela liberação de eicosanóides, que são formados pelo ácido araquidônico pela ação da *ciclooxigenase* (COX) e *lipooxigenase* (LOX). A COX atua na produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e a LOX na produção de leucotrienos e lipoxinas (WAGNER et al. 2006; HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011). A síntese de prostaglandinas é catalisada por duas formas bem conhecidas de *ciclooxigenase*, COX-1 e COX-2, porém recentemente foi reconhecida uma terceira *ciclooxigenase*,

a COX-3. Apesar da COX-3 ser derivada do mesmo gene da COX-1, acredita-se que essa enzima possa mediar o mecanismo de ação central do acetaminofeno e provavelmente da dipirona (BOTTING, 2003; LAMONT; MATHEWS, 2007; FANTONI; GODOI, 2011).

As prostaglandinas (PGs) produzidas pelas *ciclooxigenases* estão presentes em todos os tecidos e exercem funções fisiológicas no organismo. Conseqüentemente, a utilização clínica dos AINEs tem o potencial de interromper essas funções (LAMONT; MATHEWS, 2007; HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011).

A atividade da COX-1 é primariamente fisiológica, incluindo proteção da mucosa gástrica, manutenção do fluxo sanguíneo renal e hemostasia vascular. Em algumas situações a COX-1 pode exercer atividade inflamatória e dor, mas esta não é a sua função predominante (HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011).

A expressão da COX-2 nos macrófagos é induzida por mediadores como os fatores de crescimento, citocinas e mitógenos. Esses eventos também podem ocorrer nos condrócitos, osteoblastos, e nas células endoteliais sinoviais. A atividade da COX-2 é primariamente associada a processos patológicos como dor, inflamação e febre. Além disso, a expressão da COX-2 é aumentada na patogênese de diversos carcinomas de células epiteliais, incluindo cólon, esôfago, mama, e pele, e também na doença de Alzheimer e outras condições neurológicas. Portanto, os inibidores de COX-2 podem ser considerados agentes anticarcinogênicos em potencial (FOSSLIEN, 2000).

A COX-2 apresenta algumas atividades fisiológicas importantes relacionadas com a manutenção do fluxo sanguíneo renal, maturação dos néfrons, cicatrização de mucosa gástrica, manutenção da integridade da mucosa, inibição da aderência leucocitária e atividade antitrombótica (LAMONT; MATHEWS, 2007; HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011).

A COX-3 produz prostaglandinas que exercem função protetora induzindo a febre, sendo assim os inibidores da COX-3 apresentam ação antipirética. Portanto, como a maior atividade da COX-1 é constitutiva e a atividade da COX-2 é em sua maior parte inflamatória, foram fabricados fármacos antiinflamatórios que são mais seletivos para a isoenzima COX-2. Entretanto, este sistema biológico não é tão

simples como inicialmente imaginado (HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011).

Apesar da COX-2 ser induzida durante a inflamação, a mesma também é induzida durante o processo de resolução da resposta inflamatória onde são produzidas as prostaglandinas antiinflamatórias (PGD_2 e $\text{PGF}_{2\alpha}$), e não pró-inflamatórias (PGE_2). Portanto, a inibição da COX-2 nesta fase pode prolongar a inflamação (FANTONI; GODOI, 2011).

Em suma, a inibição da ciclooxygenase poderá promover efeitos deletérios ao organismo, principalmente efeitos gástricos e renais. Estes efeitos estão relacionados principalmente à inibição da COX-1. Os efeitos gástricos estão relacionados a úlcera, erosão e sangramento. Já as alterações renais estão relacionadas a necrose tubular aguda, nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Poderão, ainda, causar distúrbios plaquetários, hepatotoxicidade dose-dependente e a alterações neurológicas (SAKATA, 2001).

Entre os antiinflamatórios utilizados em eqüinos, a fenilbutazona é o antiinflamatório mais empregado no tratamento da inflamação do aparelho locomotor e dores somáticas devido a sua alta eficácia analgésica, podendo ser administrada pela via oral (VO) ou intravenosa (IV) (KOLLIAS-BAKER; COX, 2004). Entretanto, a fenilbutazona, como outros AINEs, quando administrados em altas doses durante vários dias, podem causar gastrite, além de úlcera em intestino grosso e delgado (MACALLISTER et al., 1993). Neste sentido, observou-se alta incidência de ruptura de ceco causada por úlcera em equinos que recebiam fenilbutazona (DART et al., 1997).

O efeito analgésico da fenilbutazona no pós-operatório de equinos é comparável à outros AINES, como flunixin e carprofeno (JOHNSON et al., 1993). Em estudo experimental em artrite induzida em equinos, a administração de fenilbutazona na dose de 4 mg/kg produziu efeito analgésico por 12 horas, e na dose de 2 mg/kg produziu analgesia por oito horas (TOUTAIN et al., 1994). Em equinos submetidos à artroscopia, a fenilbutazona, administrada antes do procedimento cirúrgico, e a cada 12 horas, durante 3 dias, produziu analgesia satisfatória quando comparado ao grupo placebo (RAEKALLIO et al., 1997).

2.4.2 Opióides em Equinos

Os opióides são fármacos analgésicos que mimetizam a ação de opióides endógenos (endorfina), que são peptídeos produzidos no sistema nervoso e endócrino os quais estimulam os receptores opióides (NICHOLSON; CHRISTIE, 2002). A ligação de um opióide agonista a um receptor opióide, independente de ser agonista endógeno ou exógeno, resulta na modulação inibitória da transmissão sináptica no sistema nervoso central e nervos periféricos, incluindo o plexo mesentérico (LAMONT; MATHEWS, 2007, SCHUMACHER et al., 2006).

Foram identificadas três classes principais de receptores opióides: mu (μ), kappa (κ) e delta (δ), em vários locais do sistema nervoso e em outros tecidos. Todos são membros da família de receptores acoplados à proteína G e apresentam homologias significativas em sua seqüência de aminoácidos (LAMONT; MATHEWS, 2007, SCHUMACHER et al., 2006, FANTONI; GAROFALO, 2011).

Os receptores são encontrados nas terminações nervosas pré-sinápticas, onde sua ação resulta na diminuição da liberação de neurotransmissores, ou no corpo celular do neurônio, onde inibe a geração do potencial de ação. Em suma, os opióides apresentam duas ações diretas bem estabelecidas sobre os neurônios: (1) fecham os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem nas terminações nervosas pré-sinápticas promovendo a diminuição do influxo desse íon o que reduz a liberação de neurotransmissores, como a substância P, inibindo a transmissão sináptica do estímulo nociceptivo, e (2) hiperpolarizam e, assim, inibem neurônios pós-sinápticos através da abertura dos canais de K^+ , inibindo as vias nociceptivas ascendentes (NICHOLSON; CHRISTIE, 2002; SCHUMACHER et al., 2006; FANTONI; GODOI, 2011)

Um terceiro mecanismo de ação proposto envolve a regulação das vias antinociceptivas descendentes supraespinhais no periaqueduto da medula cinzenta. Sabe-se que este sistema está sujeito a inibição tônica mediada pelos neurônios gabaérgicos e foi demonstrado que a ativação de receptores opióides pode suprimir essa influência inibitória e aumentar a transmissão descendente antinociceptiva. A ação celular proposta para esse mecanismo envolve os receptores μ que ativam os canais dependentes de K^+ presentes nas terminações gabaérgicas nervosas que

inibem a liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) para a fenda sináptica. Portanto, em certas partes do sistema nervoso, os receptores opióides inibem a neurotransmissão excitatória e em outras partes a liberação de neurotransmissores inibitórios pode ser prejudicada levando a desinibição, ou uma rede de efeitos excitatórios (NICHOLSON; CHRISTIE, 2002; LAMONT; MATHEWS, 2007; FANTONI; GODOI, 2011).

Em outras espécies, os opióides são analgésicos frequentemente empregados no tratamento pré, trans, e pós operatório, devido ao efeito de minimizar ou até mesmo abolir a dor. Os opióides também fazem parte da anestesia balanceada, pois o efeito analgésico produzido reduz o requerimento de fármacos inalatórios, diminuindo os efeitos indesejáveis desta classe. Entretanto, ainda hoje, os opióides são pouco empregados na espécie equina, devido ao receio de efeitos adversos (BENNETT; STEFFEY, 2002; CLUTTON, 2010).

Nos equinos, existe uma pequena margem entre o efeito analgésico e o efeito excitatório (AMADON; CRAIGE, 1937; BENNETT; STEFFEY, 2002). Ademais, a potência analgésica de opióides em equinos não é facilmente consistente, e existem ainda outros efeitos indesejáveis que devem ser considerados, como a diminuição da motilidade (BENNETT; STEFFEY, 2002; CLUTTON, 2010).

Entretanto, sabe-se que a ocorrência de excitação é inversamente proporcional à intensidade dolorosa, podendo os opióides serem utilizados no tratamento da dor nesta espécie desde que se respeite as doses terapêuticas. Certamente, a dor também diminui o peristaltismo gastrointestinal e, portanto, apenas esta alteração clínica não justifica a ausência de opióides no controle da dor em eqüinos (CLUTTON, 2010; IDA et al., 2011).

Além disso, os opióides possuem efeitos analgésicos sinérgicos com os AINEs, podendo ser utilizados em doses baixas cujos efeitos adversos são mínimos (WILLIAMS, 1997; IDA et al., 2011). Esta interação pode ser explicada por meio de ativação de receptores m pelos opióides, inibindo a liberação pré-sináptica de transmissores, mediada pelos metabólitos do ácido aracdônico. Neste sentido, a sensibilidade aos opióides encontra-se significativamente aumentada em regiões cerebrais pré-tratadas com AINEs (VAUGHAN et al., 1997).

Há vários fármacos opióides disponíveis para realização de analgesia no pós-operatório de animais, sendo o tramadol considerado boa opção para o controle de

dor de grau moderado segundo a escala analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Trata-se de um análogo sintético da codeína, com ação monoaminérgica associada ao efeito opióide, resultando em inibição da captação de norepinefrina e serotonina, além da estimulação de receptores α -2 adrenérgicos (GUSTEIN; AKIL, 2006; LAMONT; MATHEWS, 2007; FANTONI; GAROFALO, 2011). Apesar de possuir alta seletividade possui baixa afinidade por receptores μ . Por se tratar de um opióide atípico não é completamente revertido pela naloxona. Além disso, a administração de ioimbina é capaz de reverter os efeitos antinociceptivos do tramadol sugerindo o papel dos receptores α -2 na antinocicepção pela via monoaminérgica (FANTONI; GAROFALO, 2011).

A desmetilação hepática por meio da isoenzima P-450 2D6 (CYP2D6) produz o metabolito ativo O-desmetiltramadol (M1). O radical (+)-M1 interage com o opióide (μ , κ , δ), adrenérgico (α -2) e receptores serotonina, enquanto o radical (-)-M1 interage com os receptores adrenérgicos (α -2), sendo que o efeito analgésico é realizado em sua grande maioria pelo metabolito (+)- M1 (Valle et al., 2000). Parece atuar em várias unidades modulatórias do sistema nervoso central, incluindo a medula espinhal, bloqueando os impulsos nociceptivos e a formação reticular do tronco encefálico, elevando o limiar de dor em animais de experimentação e no homem (TEIXEIRA et al., 1999; GUEDES et al., 2005).

O tramadol é corriqueiramente utilizado para o tratamento de dor em humanos (BAMIGBADE; LANGFORD, 1998). O tramadol apresenta poucos efeitos na motilidade gástrica, não acarreta alterações cardiorrespiratórias significantes, e causa pouca tolerância em humanos (WILDER-SMITH; BETTIGA, 1997; BAMIGBADE; LANGFORD, 1998; SCOTT; PERRY, 2000; GROND; SABLITZKI, 2004). Sendo considerado o opióide de escolha no tratamento de dor moderada a intensa em pacientes pediátricos, adultos e idosos, incluindo aqueles com comprometimento cardiorrespiratório (BAMIGBADE; LANGFORD, 1998; SCOTT; PERRY, 2000).

Empregado como medicação pré-anestésica (MPA) promove pouco ou quase nenhum efeito sedativo, contudo pode-se verificar que acarreta efeito analgésico transoperatório similar à morfina sem efeitos adversos cardiovasculares e respiratórios quando empregado como MPA em cães submetidos à osteossíntese (GUEDES et al., 2005). O tramadol mostrou também ser bastante efetivo no controle

da dor pós- operatória em cães submetidos à ovariectomia tanto por via epidural como por via sistêmica (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003; MASTROCINQUE, 2005). Segundo ROBINSON e NATALINI (2002), após a administração de tramadol pela via epidural em equinos, foi possível a obtenção de analgesia de regiões de períneo e sacro sem que haja alterações cardiorrespiratórias e comportamentais significativas.

Portanto, a aparente eficácia, a baixa incidência de efeitos adversos e a alta margem de segurança terapêutica fazem do tramadol um fármaco atrativo à ser estudado para emprego em eqüinos debilitados e naqueles cujo emprego de AINES é contra-indicado. Ademais, as formulações genéricas reduziram o custo do tramadol, fazendo dele um analgésico de custo acessível para utilização em cavalos (STEWART et al., 2011).

Em recente estudo clínico em eqüinos com laminite crônica, a administração de tramadol, na dose de 5 mg/kg por via oral, induziu analgesia limitada, porém o seu efeito foi significativamente potencializado pela administração de doses subanestésicas de cetamina (GUEDES et al., 2012). Em outro estudo que avaliou o efeito analgésico e sedativo do tramadol na espécie eqüina, apesar da administração de tramadol, na dose de 2 mg/kg IV, não induzir sedação e analgesia significativa, potencializou os efeitos sedativos e analgésicos da xilazina. Sugerindo que a combinação de tramadol com xilazina é útil para sedação e analgesia em eqüinos (SEO et al., 2011).

Contudo, estudos da farmacocinética do tramadol são contraditórios. Em estudo de farmacocinética realizado por SHILO et al. (2007), constatou-se que após a administração do tramadol, na dose de 2mg/kg pela via intravenosa e intramuscular, a meia-vida foi de 82 ± 10 min e 92 ± 14 min, respectivamente. Ademais, o tramadol foi pouco absorvido após a administração oral e apenas 3% da dose administrada foi encontrada na circulação sistêmica. SHILO et al. (2007) também avaliou o metabólito M1, que foi dificilmente detectado no plasma devido a pouca quantidade. Corroborando com a baixa meia-vida do tramadol em eqüinos, em estudo realizado por DHANJAL et al. (2009), a meia-vida obtida após a administração de 2mg/kg de tramadol por via intravenosa foi de $2,1 \pm 0,9$ h.

Entretanto, em estudo realizado por COX et al. (2010), a meia-vida do tramadol, após administração oral de 2 mg/kg, foi de 10 h, tempo muito maior quando comparado aos estudos prévios. STEWART et al. (2011) também avaliou a

farmacocinética do tramadol na espécie eqüina, com resultados intermediários aos estudos anteriores. A meia-vida do tramadol, na dose de 5 mg/kg pela via intravenosa foi de $2,55 \pm 0,88$ h e a concentração do metabólito M1 foi 0 ng/ml, porém na dose de 10 mg/kg pela via oral, a meia-vida foi de $2,14 \pm 0,5$ h e a concentração máxima do metabólito M1 foi de $86,8 \pm 17,8$ ng/ml, apresentando biodisponibilidade $9,5 \pm 1,28\%$.

Portanto, apesar dos estudos experimentais de farmacocinética e analgesia não incentivaram o emprego do tramadol na espécie eqüina, estes são contraditórios quando comparados aos estudos clínicos, no qual observa-se efeito sinérgico do tramadol com outros fármacos. Contudo, faltam estudos clínicos para avaliar o efeito analgésico do tramadol na dor aguda, principalmente comparando com o efeito analgésico de antiinflamatórios. Desta forma, tais fatos motivaram a elaboração desta dissertação.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Comparar o efeito analgésico da administração de tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol-fenilbutazona no controle da dor pós-operatória em cavalos submetidos à artroscopia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a eficácia analgésica do fármaco tramadol, na dose de 2 mg/kg por via intravenosa.
2. Verificar a incidência de efeitos adversos decorrente do emprego do tramadol, fenilbutazona e da associação tramadol-fenilbutazona.

MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, protocolo 2180/2011.

4.1 ANIMAIS

Participaram deste estudo 18 cavalos, adultos, de diferentes raças e pesos, machos e fêmeas, considerados ASA (*American Society of Anesthesiologists*) I, provenientes do Serviço de Cirurgia de Grandes Animais do departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP), para realização de artroscopia.

Foram realizados exame clínico prévio, hemograma completo e dosagem de proteínas totais para verificação do estado de saúde dos animais.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram admitidos somente os cavalos com valores de hematócrito e proteína total dentro da normalidade e com diagnóstico de osteocondrite dissecante, realizado por meio de exame radiográfico e ultrassonográfico.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os animais que apresentavam:
Qualquer doença sistêmica concomitante;

Dor crônica, caracterizada como dor persistente ou recorrente com duração maior que três meses;

Grau de claudicação ao passo superior a 1, utilizando a escala de 0 a 5, onde 0 é ausência de claudicação e 5 é impotência funcional, avaliado pelo cirurgião responsável pelo estudo;

Temperamento agressivo;

Tratamento prévio com analgésicos ópioides ou AINES.

Ademais, foram excluídos os animais cujo tempo cirúrgico excedeu 90 minutos.

4.4 TÉCNICA ANESTÉSICA E CIRÚRGICA

Na admissão no serviço de Anestesia, os animais foram submetidos a exame físico, avaliando-se a FC e FR, motilidade intestinal, tempo de preenchimento capilar (TPC), coloração de mucosa, grau de hidratação e temperatura. Os animais foram anestesiados segundo o protocolo: administração de detomidina¹ na dose de 10 µg/kg por via intravenosa (IV) como medicação pré-anestésica. Após 15 minutos, realizou-se a indução anestésica com 2 mg/kg de cetamina² associada à 0,05 mg/kg de diazepam³ por via intravenosa (IV), e uma vez que o animal assumisse a posição de decúbito administrou-se 100 mg/kg de éter gliceril guaiacol⁴ (EGG) de forma rápida pela via intravenosa (IV). Ato contínuo procedeu-se a intubação orotraqueal com sonda de tamanho apropriado. Os animais foram transportados para a sala cirúrgica e foram posicionados em decúbito dorsal. Durante o procedimento cirúrgico, administrou-se Ringer com lactato⁵ por via intravenosa (IV), na taxa de infusão de 10 ml/kg/h.

A anestesia foi mantida com isoflurano⁶, empregando-se para tanto a fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 80% e ventilação controlada por volume ajustado para manter os valores de dióxido de carbono (CO₂) expirado entre 35-45 mmHg. Os

¹ Dormiun V – Agener União, SP

² Cetamin 10% - Syntec, SP

³ Diazepam – Hipolabor, MG

⁴ Éter Gliceril Guaiacol – Henryfarma, SP

⁵ Ringer Lactato – Baxter Hospitalar Ltda., SP

⁶ Isoflurane – Cristália, SP

animais foram mantidos no 3º plano de anestesia do III estágio de Guedel. Desta forma, através de um analisador de gases⁷, a fração expirada de isoflurano (ETIso) foi inicialmente mantida em 1,44 % (1 CAM) (Steffey e Pascoe, 2002), porém foi realizado o ajuste necessário para manter o plano anestésico do animal durante o procedimento cirúrgico. O aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial acima de 20% do valor basal antes do início da cirurgia foram considerados para o ajuste da concentração do agente inalatório. Desta forma, a administração de isoflurano foi aumentada a cada 10 minutos até obter a adição de 0,2% na fração expirada de isoflurano.

Através eletrocardiograma do monitor multiparamétrico⁸ monitorou-se a frequência e o ritmo cardíaco bem como as pressões sistólica, diastólica e média de forma invasiva, por meio da cateterização da artéria facial, com cateter de calibre 20G. Ademais, avaliaram-se os parâmetros EtCO₂, concentração inspirada e expirada de oxigênio e isoflurano através do capnógrafo⁷ e analisador de gases⁷.

Imediatamente antes do estímulo cirúrgico, os animais receberam o tratamento de acordo com o grupo ao qual pertenciam. Em seguida, os animais foram submetidos à artroscopia da articulação comprometida, sendo que todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

A recuperação anestésica foi realizada em uma sala própria, acolchoada nas laterais e com piso de borracha. Os animais foram sedados com xilazina⁸, na dose de 0,3 mg/kg por via intravenosa (IV), ao chegarem na sala de recuperação. A extubação foi procedida após o retorno do reflexo de deglutição. Os animais receberam o auxílio de cordas para se levantar, localizadas na cauda e no cabresto. O anestesista foi o mesmo em todos os procedimentos cirúrgicos.

4.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O estudo foi realizado de maneira prospectiva, comparativa, aleatória e duplo cego. Os animais incluídos no estudo foram distribuídos em 3 grupos de forma aleatória por meio de sorteio prévio. Todos os animais que respeitaram os critérios

⁷ Poet IQ Criticare Systems Inc., EUA

⁸ Sedomin – König, SP

de inclusão descritos previamente foram alocados no estudo, obtendo-se desta maneira seis animais por grupo. Em cada grupo foi administrado a seguinte associação de fármacos:

GRUPO T: tramadol na dose de 2 mg/kg administrado por via intravenosa, imediatamente antes da incisão cirúrgica.

GRUPO F: fenilbutazona, na dose de 4,4 mg/kg por via intravenosa imediatamente antes da incisão cirúrgica.

GRUPO TF: tramadol associado à fenilbutazona na dose de 2 mg/kg e 4,4 mg/kg respectivamente, administrados por via intravenosa imediatamente antes da incisão cirúrgica.

O volume dos fármacos administrados imediatamente antes da cirurgia foram equivalentes, para tanto os fármacos foram diluídos em 1 frasco de solução fisiológica 0,9% de 500 ml. Foram sempre utilizados 2 frascos para individualização dos fármacos e, mesmo nos casos dos grupos onde somente se fez uso de um fármaco, outro frasco com solução fisiológica foi providenciado, de volume idêntico, para que o estudo do tipo simples-cego, ou seja, sem o conhecimento do avaliador, não fosse comprometido. O médico veterinário contratado pelo Serviço de Cirurgia ou o residente de cirurgia do Hovet foram responsáveis pela preparação dos fármacos utilizados no estudo.

Após a recuperação anestésica os animais foram alojados em baias individuais, onde foram avaliados durante o período do estudo por dois observadores, no qual um deles conhecia intimamente a espécie por convívio com a mesma desde a infância.

O resgate analgésico foi realizado quando o animal apresentou intensidade de dor igual ou superior a 4 pela END ou score igual ou superior a 13 pela escala descritiva composta, na avaliação de qualquer um dos observadores. Empregou-se morfina⁹ na dose de 0,1 mg/kg por via intravenosa.

⁹ Dimorf – Cristália, SP

4.6 MOMENTOS E PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO

4.6.1 Metodologia para mensuração dos parâmetros cardiovasculares, respiratórios e temperatura

A mensuração da FC nos animais não anestesiados foi realizada por meio da auscultação transtorácica por estetoscópio na área cardíaca. Foram realizadas três mensurações em cada momento, descartando-se o maior e o menor valor obtido em um minuto.

A FR foi avaliada pela observação visual dos movimentos torácicos ocorridos em um minuto. Foram realizadas três mensurações em cada momento, descartando-se o maior e menor valor obtido.

A temperatura foi mensurada através de termômetro analógico de mercúrio inserido na região anal, sendo realizada apenas uma mensuração em cada momento.

4.6.2 Metodologia para avaliação da motilidade intestinal

A motilidade intestinal foi avaliada através da auscultação cuidadosa dos ruídos da cavidade abdominal. Para tal, o abdômen foi dividido em 4 quadrantes:

Quadrante esquerdo dorsal: caudalmente, no terço médio da parede abdominal, para avaliação dos ruídos do intestino delgado.

Quadrante esquerdo ventral: onde foi auscultado o cólon esquerdo dorsal e ventral, assim como a flexura pélvica.

Quadrante direito dorsal: onde foi auscultado os sons da base do ceco e ainda os sons produzidos pelas válvulas íleo-cecal e ceco-cólica.

Quadrante direito ventral: para ouvir os ruídos do corpo e do ápice do ceco, assim como o cólon dorsal e o cólon ventral direitos, junto às 3 últimas costelas.

Cada quadrante foi auscultado 60 segundos, exceto o quadrante direito dorsal, que foi auscultado durante cinco minutos, o que permite uma boa avaliação da frequência e qualidade dos sons.

Foi atribuída uma pontuação em cada quadrante de acordo com a descrição estabelecida por SINGH et al. (1997): 0 (ausência de ruídos intestinal), 1 (ruídos intestinais audíveis em baixa intensidade com uma frequência de 1/min), 2 (ruídos intestinais audíveis em baixa intensidade com uma frequência ≥ 1 /min), 3 (ruídos intestinais audíveis em alta intensidade com uma frequência de 1/min), e 4 (ruídos intestinais audíveis em alta intensidade com uma frequência ≥ 2 /min). Portanto, as pontuações variaram de 0 (ausência de motilidade) a 16, considerando-se que a motilidade era normal, pontuações maiores ou iguais a 12.

4.6.3 Avaliação subjetiva da dor

A avaliação subjetiva da dor foi realizada pelo emprego da escala numérica de dor (END), escala de análise descritiva proposta por LASCELLES, (LASCELLES et al., 1994) escala de dor composta (BRUSSIERSE et al., 2008) e escala facial de dor em eqüinos, realizada por dois observadores distintos durante todo o experimento.

Escala numérica de dor: utilizando numeração de 0 a 10, cujo o número zero representa ausência de dor e o número dez representa a máxima dor possível.

Escala de análise descritiva proposta por Lascelles: variando de 0 a 3, onde 0 equivale à completa analgesia e 3 à ausência da mesma (Quadro 1).

Quadro 1 – Escala de análise descritiva da dor

ESCORE	DESCRIÇÃO
0	Completa analgesia, sem sinais evidentes de desconforto ou reação à pressão da região lesada
1	Boa analgesia, sem sinais evidentes de desconforto, mas há presença de reação à pressão da região lesada
2	Analgesia moderada, com alguma evidência de desconforto, se acentuando quando é feita a pressão da região lesada
3	Ausência de analgesia, com sinais óbvios de desconforto persistente, apresentando piora mediante pressão da região lesada

Escala de dor composta para eqüinos: Foi utilizada escala de avaliação de dor composta proposta por BRUSSIERS et al. (2008). Essa escala é uma escala numérica descritiva multifatorial que incorpora dados fisiológicos e comportamentais, bem como a resposta ao tratamento (Quadro 2). Os parâmetros fisiológicos incluem frequência cardíaca, frequência respiratória, motilidade intestinal e temperatura retal. Os parâmetros comportamentais incluem aparência (relutância em se movimentar, inquietação, agitação, ansiedade), sudorese, movimentos de chute ao abdômen, movimentos de cavar, postura (distribuição de peso, conforto), movimento da cabeça e apetite. E os parâmetros de resposta ao tratamento incluem comportamento interativo e à palpação da área dolorosa. Cada parâmetro tem uma pontuação, que varia de 0-3, sendo 0 normal e 3 anormal, a pontuação máxima possível é 39.

Quadro 2 – Classificação numérica multifatorial – escala de dor composta (EDC)

(continua)

Dados fisiológicos	Critério	Pontuação/12
Frequência cardíaca	Normal quando comparado com o valor inicial (aumento <10%)	0
	Aumento de 11% - 30%	1
	Aumento de 31%-50%	2
	> 50% de aumento	3
Frequência respiratória	Normal quando comparado com o valor inicial (aumento <10%)	0
	Aumento de 11% - 30%	1
	Aumento de 31%-50%	2
	> 50% de aumento	3
Motilidade intestinal	Motilidade normal	0
	Diminuição da motilidade	1
	Sem motilidade	2
	Hiperomotilidade	3
Temperatura retal	Normal quando comparado com o valor inicial (variação <0,5°C)	0
	Variação < 1°C	1
	Variação < 1,5°C	2
	Variação < 2°C	3
Resposta ao tratamento	Critério	Pontuação/06
Interação comportamental	Presta atenção às pessoas	0
	Resposta exagerada ai estímulo auditivo	1
	Resposta excessiva à agressiva ao estímulo auditivo	2
	Esturpor, prostração, sem resposta ao estímulo auditivo	3
Resposta a palpação à área dolorosa	Sem reação à palpação	0
	Leve reação à palpação	1
	Resistência à palpação	2
	Reação violenta à palpação	3
Comportamento	Critério	Pontuação/21
Aparência (relutância ao movimento, inquietação, agitação e ansiedade)	Esperto, cabeça e orelhas abaixadas, sem relutância ao movimento	0
	Esperto e alerta, movimento de cabeça ocasionais, sem relutância ao movimento	1
	Inquieto, orelhas de pé, expressão facial anormal, pupilas dilatadas	2
	Excitado, movimentos corporais contínuos, expressão facial anormal	3
Sudorese	Sem sinais óbvios de suor	0
	Úmido ao toque	1
	Molhado ao toque, gotas de suor aparente no corpo do cavalo	2
	Sudorese excessiva, gotas de suor escorrendo do animal	3
Movimentos de chute no abdômen	Quieto em estação, sem chute	0
	Chutes ocasionais no abdômen (1-2 vezes/5min)	1
	Chutes freqüentes no abdômen (3-4 vezes/5min)	2

Movimentos de chute no abdômen	Chutes excessivos no abdômen (>5 vezes/5 min), tentativas intermitentes de deitar e rolar	3
Movimentos das patas no chão (apontando, suspensão do membro)	Quieto em estação, sem movimentos de cavar	0
	Movimentos de cavar ocasionais (1-2 vezes/5min)	1
	Movimentos de cavar frequentes (3-4 vezes/5min)	2
	Movimentos de cavar excessivo (>5 vezes/5 min),	3
Postura (distribuição do peso, conforto)	Quieto em estação, andar normal	0
	Mudança de apoio do peso ocasional, tremores musculares leves	1
	Sem mudança de apoio de peso, distribuição de peso anormal	2
	Postura analgésica (tentativas de urinar), prostração, tremores musculares	3
Movimentos de cabeça	Sem sinais de desconforto, cabeça para frente na maior parte do tempo	0
	Movimentos de cabeça laterais ou verticais intermitentes, olhar ao flanco ocasionalmente (1-2 vezes/5 min), formação de dobras nos lábios (1-2 vezes/5 min)	1
	Movimentos de cabeça rápidos e intermitentes lateral ou vertical, olhar freqüente ao flanco (3-4 vezes/5 min)	2
	Movimento de cabeça contínuo, olhar excessivo ao flanco (>5vezes/5 min), formação de dobras no lábio (.5 vezes/5 min)	3
Apetite	Come feno prontamente	0
	Hesita em comer feno	1
	Mostra pouco interesse no feno, come bem pouco, ou coloca na boca, mas não mastiga ou engole	2
	Não mostra interesse e nem come feno	3
Total EDC		39

(conclusão)

Escala facial de dor em eqüinos: Foi utilizada escala de avaliação de dor pela expressão facial do animal, incluindo análise da orelha, pálpebra, narina e lábios, sendo que cada uma recebe uma pontuação (Figura 1). A somatória das quatro análises varia de 0 a 10, onde 0 é considerado ausência de dor e 10 a maior expressão de dor demonstrada na escala.

Figura 1 – Escala facial de dor, com somatória de 0 a 10, onde 0 é a ausência de dor e 10 a maior dor possível.

4.6.4 Avaliação objetiva da dor

A avaliação objetiva da dor (avaliação laboratorial) foi realizada através das dosagens de cortisol sérico e citocinas plasmáticas IL-1Ra, IL-10 e TNF- α .

Metodologia para dosagem das citocinas: Foram obtidas amostras de sangue por meio de punção da veia jugular colhidas em seringas de 10 mL e colocadas imediatamente em tubos à vácuo, sem anticoagulante, contendo gel para melhor separação do coágulo e do soro. As amostras foram imediatamente centrifugadas em centrífuga refrigerada a 4 °C a 3000 rpm, durante 10 minutos e o soro obtido foi congelado a -80 °C para posterior processamento. Os valores dos níveis séricos de cortisol e citocinas foram determinados, em duplicata, de acordo com a metodologia de ELISA proposta por kits específicos, utilizando-se placas sensibilizadas com microtítulos e tampão contendo anticorpo monoclonal para esta citocina específica para a espécie eqüina, com o kit comercial Duoset®.

Metodologia para dosagem de cortisol: Para determinação dos níveis séricos de cortisol, as amostras de sangue foram colhidas por meio de punção da veia jugular. Imediatamente após, as amostras foram acondicionadas sob refrigeração de, aproximadamente, 4°C e, posteriormente, centrifugadas a 3000 rpm, durante 10 minutos e o soro obtido foi congelado a -80 °C para posterior processamento. A concentração sérica de cortisol foi determinada, em duplicata, de acordo com a metodologia de ELISA proposta por kits específicos, utilizando o kit comercial Enzo Diagnostics®.

4.6.5 Avaliação subjetiva da sedação

Grau de sedação através da escala numérica: Utilizando numeração de 0 a 10, cujo o número zero representa ausência de sedação e o número dez representa o grau máximo de sedação.

4.6.6 Avaliação da recuperação anestésica

Durante a recuperação, foi quantificada a latência (em minutos) decorrida entre o fim da administração de isoflurano e os seguintes eventos: retorno do reflexo de deglutição, posicionamento espontâneo do animal em decúbito esternal, primeira tentativa espontânea de levantar-se e estabilização na posição quadrupedal. Foram quantificados também o tempo de permanência em decúbito esternal e o número de tentativas para se levantar (DONADSON et al, 2000).

A qualidade da recuperação dos animais foi avaliada por escore no qual considerou o número de tentativas para o animal se posicionar em posição quadrupedal:

- 1) após estar posicionado em decúbito esternal, o animal levanta-se na primeira tentativa;
- 2) após estar posicionado em decúbito esternal, o animal levanta-se em duas ou três tentativas;
- 3) após estar posicionado em decúbito esternal, o animal levanta-se em quatro tentativas, sem ataxia significativa;
- 4) após estar posicionado em decúbito esternal, o animal levanta-se em quatro tentativas, porém com ataxia significativa;
- 5) diversas tentativas para se levantar; evidente excitação; alto risco de injúrias.

4.6.7 Tempos de avaliação

Os tempos de avaliação dos parâmetros FC, FR, motilidade intestinal, sedação e analgesia foram:

T_{basal} – antes da medicação pré-anestésica (valor basal)

T₁₈₀ – 180 minutos após a administração dos analgésicos (tramadol, fenilbutazona, ou ambos).

T₂₄₀ – 240 minutos após a administração dos analgésicos (tramadol, fenilbutazona, ou ambos).

T300 – 300 minutos após a administração dos analgésicos (tramadol, fenilbutazona, ou ambos).

T360h – 360 minutos após a administração dos analgésicos (tramadol, fenilbutazona, ou ambos).

As amostras de sangue para a obtenção do cortisol e interleucinas, foram coletadas no Tbasal, T60 (60 minutos após a administração dos analgésicos), T180 e T360.

4.7 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas por meio de softwares estatísticos SigmaStat for Windows v3.11 (Systat Software Inc, USA) e InStat v3.01 (GraphPad, San Diego, USA), submetendo os dados ao teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov. Para análise dos parâmetros vitais e laboratoriais de cortisol utilizou-se a Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA) de dois fatores (Grupo e Tempo). Ainda, os parâmetros laboratoriais de cortisol foram submetido ao pós teste de Tukey. Ademais, para os parâmetros laboratoriais de citocinas empregou-se o teste de Friedman com medidas repetidas e ao pós teste de Tukey.

Os escores de dor e sedação foram comparados entre diferentes momentos de um grupo por meio do teste de Friedman, enquanto que os grupos em um mesmo momento, foram comparados por meio do teste não-paramétrico Kruskal-Wallis.

Os tempos cirúrgicos e o escore de recuperação anestésica foram comparados por meio de ANOVA de um fator. Ademais, a concordância entre os observadores foi avaliada através do teste de Bland-Altman.

O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$ para os testes realizados.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram submetidos aos diferentes tratamentos analgésicos 18 cavalos, sendo que os parâmetros propostos foram avaliados nos seus respectivos tempos (T_{basal} à T₃₆₀).

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS

5.1.1 Idade, peso, sexo e raça

Não houve diferença significativa com relação à idade e ao peso entre os grupos (Tabela 1 e 2).

Tabela 1 – Médias e desvios-padrão das idades (anos) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo	N	Média
T	6	5,8 ± 3,2
F	6	4,2 ± 1,5
TF	6	4,5 ± 1,4

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

Tabela 2 – Médias e desvios-padrão dos pesos (kg) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo	N	Média
T	6	459 ± 70
F	6	503 ± 71
TF	6	488 ± 49

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

Com relação ao sexo, verificou-se maior número de machos, totalizando 13 animais o que corresponde a 72% do total. O número de fêmeas participantes do estudo foi de 5, correspondendo a 28% (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição do sexo por número e porcentagem de ocorrência conforme os animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo	Macho		Fêmea	
	Total	%	Total	%
T	5	38	1	20
F	5	38	1	20
TF	3	23	3	60
Total	13	100	5	100

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

A maioria dos animais participantes do estudo foi da raça Puro Sangue Lusitano – 67%. Outra raça predominante foi Brasileiro de Hipismo – 28% (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das raças por número de frequência e porcentagem conforme os animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Raça	T	F	TF	Total (%)
Puro Sangue Lusitano	4	4	4	12 (67)
Brasileiro de Hipismo	1	2	2	5 (28)
Campolina	1			1 (6)
Total	6	6	6	18 (100)

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

5.1.2 Região anatômica submetida ao procedimento cirúrgico

As regiões anatômicas das cirurgias realizadas nos 18 animais foram distribuídas nos 3 diferentes grupos de tratamento analgésico conforme o quadro 3. A região anatômica operada mais comum foi a articulação tíbio-társica bilateral envolvendo 50% das cirurgias. seguida da articulação metacarpo/metatarso falangeana esquerda (22%), articulação tíbio-társica esquerda (17%), articulação metacarpo/metatarso falangeana bilateral e direita (11%) e, finalmente, articulação tíbio-társica direita (6%) (Quadro 3).

Quadro 3 – Região anatômica das cirurgias realizadas nos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo	Animal e tipo de cirurgia					
	1	2	3	4	5	6
T	TTE	TTB/MFE	MFE	MFB	TTD	TTB
F	TTB	TTE	TTB	TTB/MFD	TTB	MFE
TF	MFD	TTB	TTB/MFE	MFB	TTE	TTB

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; TTE: articulação tíbio-társica esquerda; TTD: articulação tíbio-társica direita; TTB: articulação tíbio-társica bilateral; MFE: articulação metacarpo/metatarso falangeana esquerda; MFD: articulação metacarpo/metatarso falangeana direita; MFB: articulação metacarpo/metatarso falangeana bilateral.

5.2 TEMPO CIRÚRGICO E ESCORE DE RECUPERAÇÃO ANESTÉSICA

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação tanto ao tempo cirúrgico quanto ao escore de recuperação anestésica (Tabela 5).

Tabela 5 – Média e desvio-padrão do tempo cirúrgico e escore de recuperação anestésica nos diferentes grupos de animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo	Tempo cirúrgico (minutos)	ERA (0-5)
T	72,5 ± 14,7	1,5 ± 0,5
F	65 ± 15,5	1,33 ± 0,5
TF	75,83 ± 14,6	1 ± 0

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; ERA: escore de recuperação anestésica.

5.3 PARÂMETROS CARDIOVASCULARES, RESPIRATÓRIOS, TEMPERATURA E MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

5.3.1 Frequência cardíaca

Não foi observada diferença significativa entre os valores das frequências cardíacas entre os grupos e momentos estudados, portanto não houve efeito de tempo ou tratamento (Tabela 6).

5.3.2 Freqüência respiratória

Com relação aos valores de freqüência respiratória, houve efeito de tempo nos três grupos, observando-se redução significativa ($p < 0,05$) nos momentos T180, T240, T300 e T360, quando comparados ao momento basal. Contudo, não houve diferença significativa entre os tratamentos empregados (Tabela 6).

5.3.3 Temperatura

No que diz respeito aos valores de temperatura, houve efeito de tempo nos três grupos, observando-se redução significativa ($p < 0,05$) nos momentos T180 e T240, quando comparados ao momento basal. Contudo, não houve diferença significativa entre os tratamentos empregados (Tabela 6).

5.3.4 Motilidade gastrointestinal

Em relação à motilidade gastrointestinal, não foi observada diferença significativa entre os grupos estudados, porém houve efeito de tempo nos três grupos, observando-se redução significativa ($p < 0,05$) nos momentos T180, T240 e T300, quando comparados ao momento basal (Tabela 6).

Tabela 6 – Parâmetros cardiovasculares, respiratórios, temperatura e motilidade nos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo	Tbasal	T180	T240	T300	T360
FC (bpm)					
T	38±6	39±7	37±7	40±7	36±5
F	38±2	35±3	35±2	38±5	36±5
TF	37±8	38±6	37±4	38±6	37±7
FR (mpm)					
T	16±3	12±2*	12±2*	13±3*	14±4*
F	17±4	12±2*	12±2*	13±5*	13±4*
TF	17±5	12±3*	12±4*	13±2*	13±4*
Temperatura (°C)					
T	38.0±0.7	36.9±0.5*	37.3±0.4*	37.8±0.5	37.9±0.6
F	37.7±0.3	37±0.7*	37.3±0.6*	37.7±0.4	37.9±0.2
TF	37.8±0.5	37.0±0.5*	37.2±0.3*	37.5±0.3	37.7±0.5
Motilidade (0-16)					
T	11.7±3.4	2.5±2.9*	5±2.2*	7.8±1.3*	8.8±1.3
F	13.7±2.3	4.8±3.9*	4.8±3.0*	8.5±4.5*	11.8±4.6
TF	11.7±2.3	2.8±3.1*	5±3.9*	9.8±4.8*	12±3.1

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * p<0,05 em relação ao tempo basal.

5.4 AVALIAÇÃO DA ANALGESIA

5.4.1 Escala numérica de dor (END)

Com relação às avaliações de dor com o emprego da END por ambos observadores, foram observados efeito de tempo ($p<0,05$), mas não de tratamento entre os diferentes grupos estudados. Observou-se aumento significativo no escore de dor no momento T180, T240, T300 e T360 nos três grupos com relação ao Tbasal (Gráficos 1 e 2) (Tabelas 7 e 8).

Gráfico 1 – Escore de dor obtido pela END do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

END: Escala numérica de dor; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Tabela 7 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela END do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo		Tbasal	T180	T240	T300	T360
F	Média	0,0	2,2*	1,8*	1,2*	0,8*
	Desvio-padrão	0,0	1,2	1,2	1,0	0,8
	Mediana	0,0	2,5	2,0	1,5	1,0
T	Média	0,0	2,3*	2,0*	1,8*	1,8*
	Desvio-padrão	0,0	0,8	0,9	0,8	0,8
	Mediana	0,0	2,5	2,0	2,0	2,0
TF	Média	0,0	2,0*	1,8*	1,2*	0,8*
	Desvio-padrão	0,0	1,1	1,0	0,8	0,8
	Mediana	0,0	2,0	2,0	1,0	1,0

END: Escala numérica de dor; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Gráfico 2 – Escore de dor obtido pela END do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

END: Escala numérica de dor; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Tabela 8 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela END do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo		Tbasal	T180	T240	T300	T360
F	Média	0,0	2,0*	1,8*	1,3*	0,5*
	Desvio-padrão	0,0	0,6	0,4	0,8	0,8
	Mediana	0,0	2,0	2,0	1,5	0,0
T	Média	0,0	2,0*	1,8*	1,7*	1,3*
	Desvio-padrão	0,0	0,9	1,3	1,4	0,8
	Mediana	0,0	2,0	2,0	1,5	1,5
TF	Média	0,0	2,3*	1,7*	1,3*	1,0*
	Desvio-padrão	0,0	0,8	0,8	1,4	1,5
	Mediana	0,0	2,5	1,5	1,0	0,0

END: Escala numérica de dor; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

5.4.2 Escala de dor composta (EDC)

Com relação às avaliações de dor com o emprego da EDC por ambos observadores, foram observados efeito de tempo ($p < 0,05$), mas não de tratamento entre os diferentes grupos estudados. Observou-se aumento significativo no escore de dor no momento T180, T240, T300 e T360 nos três grupos com relação ao Tbasal (Gráficos 3 e 4) (Tabelas 9 e 10).

Gráfico 3 – Escore de dor obtido pela EDC do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

EDC: Escala de dor composta; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Tabela 9 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela EDC do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo		Tbasal	T180	T240	T300	T360
F	Média	0,0	4,0*	3,2*	2,0*	1,5*
	Desvio-padrão	0,0	1,5	1,0	1,3	1,2
	Mediana	0,0	4,0	3,5	2,5	1,0
T	Média	0,0	4,5*	3,3*	3,0*	3,3*
	Desvio-padrão	0,0	2,2	2,2	2,1	2,2
	Mediana	0,0	4,0	2,5	2,5	2,5
TF	Média	0,0	3,8*	2,8*	1,5*	1,2*
	Desvio-padrão	0,0	1,9	1,7	1,5	1,0
	Mediana	0,0	3,5	2,5	1,5	1,5

EDC: Escala de dor composta; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Gráfico 4 – Escore de dor obtido pela EDC do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

EDC: Escala de dor composta; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Tabela 10 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela EDC do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo		Tbasal	T180	T240	T300	T360
F	Média	0,0	3,8*	3,5*	3,0*	1,8
	Desvio-padrão	0,0	2,1	0,8	1,3	1,8
	Mediana	0,0	3,0	3,0	2,5	1,0
T	Média	0,0	4,5*	3,5*	2,8*	3,0*
	Desvio-padrão	0,0	2,4	2,1	1,7	1,4
	Mediana	0,0	4,5	3,5	3,0	3,0
TF	Média	0,0	4,8*	4,0*	2,7*	2,2*
	Desvio-padrão	0,0	2,4	1,9	2,2	1,6
	Mediana	0,0	5,5	4,0	2,5	2,0

EDC: Escala de dor composta; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

5.4.3 Escala de análise descritiva proposta por Lascelles (LAS)

Com relação às avaliações de dor com o emprego da LAS por ambos observadores, foram observados efeito de tempo ($p < 0,05$), mas não de tratamento entre os diferentes grupos estudados. Observou-se aumento significativo no escore de dor no T180, T240, T300 e T360 nos três grupos com relação ao Tbasal, através da avaliação do observador 1 (Gráfico 5) (Tabela 11). Pela avaliação do observador 2, observou-se aumento significativo no escore de dor no T180 e T240 com relação ao Tbasal do grupo fenilbutazona; e aos momentos T180, T240, T300 e T360 com relação ao Tbasal do grupo tramadol-fenilbutazona; e no grupo tramadol não foi possível identificar os tempos (Gráfico 6) (Tabela 12).

Gráfico 5 – Escore de dor obtido pela escala de dor proposta por Lascelles do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Tabela 11 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela escala de dor proposta por Lascelles do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo		Tbasal	T180	T240	T300	T360
F	Média	0,3	1,0*	0,7*	0,7*	0,5*
	Desvio-padrão	0,5	0,9	0,5	0,5	0,5
	Mediana	0,0	1,0	1,0	1,0	0,5
T	Média	0,5	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
	Desvio-padrão	0,5	0,8	0,8	0,8	0,8
	Mediana	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
TF	Média	0,0	1,0*	0,8*	0,8*	0,7*
	Desvio-padrão	0,0	0,6	0,4	0,4	0,5
	Mediana	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Gráfico 6 – Escore de dor obtido pela escala de dor proposta por Lascelles do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Tabela 12 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela escala de dor proposta por Lascelles do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo		Tbasal	T180	T240	T300	T360
F	Média	0,3	1,2*	1,0*	0,7	0,3
	Desvio-padrão	0,5	0,4	0,0	0,5	0,5
	Mediana	0,0	1,0	1,0	1,0	0,0
T	Média	0,5	0,8	0,8	0,8	0,8
	Desvio-padrão	0,5	0,8	0,8	0,8	0,8
	Mediana	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0
TF	Média	0,0	1,0*	1,0*	1,0*	0,8*
	Desvio-padrão	0,0	0,6	0,6	0,6	0,8
	Mediana	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

5.4.4 Escala facial de dor em eqüinos (EF)

Com relação às avaliações de dor com o emprego da EF por ambos observadores, foram observados efeito de tempo ($p < 0,05$), mas não de tratamento entre os diferentes grupos estudados. Observou-se aumento significativo no escore de dor no momento T180, T240, T300 e T360 nos três grupos com relação ao Tbasal, através da avaliação dos observadores 1 e 2 (Gráficos 7 e 8) (Tabelas 13 e 14).

Gráfico 7 – Escore de dor obtido pela escala facial de dor do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

EF: escala facial de dor; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Tabela 13 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela escala facial de dor do avaliador 1 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo		Tbasal	T180	T240	T300	T360
F	Média	0,2	1,0*	0,8*	0,8*	0,7*
	Desvio-padrão	0,4	1,1	0,8	0,8	0,8
	Mediana	0,0	1,0	1,0	1,0	0,5
T	Média	0,0	0,8*	0,5*	0,5*	0,5*
	Desvio-padrão	0,0	1,2	0,8	0,8	0,8
	Mediana	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0
TF	Média	0,0	1,7*	0,8*	0,8*	0,7*
	Desvio-padrão	0,0	1,9	1,0	1,0	1,0
	Mediana	0,0	1,0	0,5	0,5	0,0

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Gráfico 8 – Escore de dor obtido pela escala facial de dor do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

EF: escala facial de dor; T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

Tabela 14 – Média, desvio-padrão e mediana do escore de dor obtido pela escala facial de dor do avaliador 2 durante o período pós-operatório dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo		Tbasal	T180	T240	T300	T360
F	Média	0,2	1,2*	1,0*	0,8*	0,8*
	Desvio-padrão	0,4	1,3	0,9	0,8	1,0
	Mediana	0,0	1,0	1,0	1,0	0,5
T	Média	0,0	1,3*	1,2*	1,5*	1,2*
	Desvio-padrão	0,0	1,0	1,0	2,0	1,0
	Mediana	0,0	1,0	1,5	1,0	1,5
TF	Média	0,0	1,7*	1,2*	1,3*	1,3*
	Desvio-padrão	0,0	1,6	1,2	1,2	1,0
	Mediana	0,0	1,5	1,0	1,5	1,0

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * $p < 0,05$ em relação ao tempo basal.

5.4.5 Correlação entre os avaliadores

Realizou-se também a correlação da avaliação dos avaliadores nas diferentes escalas utilizadas. Contudo, houve baixa correlação entre eles nas escalas EF, END e EDC, ou seja, $R^2=0,304$, $R^2=0,57734$ e $R^2=0,60835$, respectivamente (Gráficos 9, 10 e 11). Entretanto, houve correlação satisfatória entre os avaliadores na escala de dor proposta por Lascelles, $R^2=0,71161$ (Gráfico 12).

Gráfico 9 – Correlação entre os avaliadores do escore de dor obtido pela EF – FMVZ/USP – 2012

EF: escala facial

Gráfico 10 – Correlação entre os avaliadores do escore de dor obtido pela END – FMVZ/USP – 2012

END: escala numérica de dor

Gráfico 11 – Correlação entre os avaliadores do escore de dor obtido pela EDC – FMVZ/USP – 2012

EDC: escala descritiva composta

Gráfico 12 – Correlação entre os avaliadores do escore de dor obtido pela escala proposta por Lascelles – FMVZ/USP – 2012

5.4.6 Cortisol

No que diz respeito aos valores de cortisol sérico, foram observados efeito de tempo, mas não de tratamento entre os diferentes grupos estudados. Observou-se diferença significativa no T60 quando comparado ao T180 e ao T360 nos três grupos estudados (Gráfico 13).

Gráfico 13 – Valores de cortisol sérico (ng/ml) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona (média e desvio-padrão) – FMVZ/USP – 2012

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona.

* $p < 0,05$ em relação ao T180 e ao T360

5.4.7 Citocinas

No que diz respeito aos valores de citocinas, foi observado efeito de tempo apenas no valor médio da IL-1Ra do grupo fenilbutazona, ocorrendo uma redução significativa no T60 quando comparado ao T360 (Tabela 15).

Em relação aos valores de TNF- α e interleucina 10 (IL-10), não foi observada diferença significativa entre os grupos e momentos estudados, portanto não houve efeito de tempo ou tratamento (Tabela 16 e Tabela 17).

Tabela 15 – Valores de IL-1Ra (pg/ml) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona (média, desvio-padrão e mediana) – FMVZ/USP – 2012

Grupo	IL-1Ra (pg/ml)	Tbasal	T60	T180	T360
F	Média	130,3	16,1*	670,0	501,6
	Desvio-padrão	254,4	39,5	1196,8	398,6
	Mediana	23,4	0,0	101,2	398,0
T	Média	83,5	0,0	1807,5	1035,7
	Desvio-padrão	129,4	0,0	2347,0	1375,5
	Mediana	0,0	0,0	655,8	311,9
TF	Média	6,6	19,9	1815,2	869,2
	Desvio-padrão	16,2	48,7	4115,0	2031,7
	Mediana	0,0	0,0	0,0	0,0

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; * p<0,05 em relação ao T360

Tabela 16 – Valores de TNF- α (pg/ml) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona (média, desvio-padrão e mediana) – FMVZ/USP – 2012

Grupo	TNF- α (pg/ml)	Tbasal	T60	T180	T360
F	Média	271,0	267,7	164,7	380,0
	Desvio-padrão	576,3	562,7	296,1	814,1
	Mediana	18,2	23,8	17,8	14,3
T	Média	355,5	241,3	307,2	304,1
	Desvio-padrão	513,3	294,1	364,4	411,7
	Mediana	47,4	171,2	166,2	103,7
TF	Média	409,2	597,6	389,3	509,2
	Desvio-padrão	834,0	840,0	839,0	858,2
	Mediana	37,4	336,8	29,2	88,7

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona

Tabela 17 – Valores de IL-10 (pg/ml) dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona (média, desvio-padrão e mediana) – FMVZ/USP – 2012

Grupo	IL-10 (pg/ml)	Tbasal	T60	T180	T360
F	Média	3766,4	3742,4	3820,5	3972,1
	Desvio-padrão	8447,3	8455,0	8422,1	8349,5
	Mediana	226,2	291,0	440,5	781,8
T	Média	10267,9	10469,6	11181,4	11107,1
	Desvio-padrão	9273,3	9300,1	9343,9	10855,2
	Mediana	9493,3	10185,8	12245,4	11853,7
TF	Média	7158,7	7137,9	7139,3	7165,9
	Desvio-padrão	10712,1	10728,7	10726,8	10706,3
	Mediana	491,6	429,2	433,4	513,3

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona

5.5 AVALIAÇÃO DA SEDAÇÃO

No que diz respeito aos escores de sedação por ambos observadores, foram observados efeito de tempo, mas não de tratamento entre os diferentes grupos estudados. Observou-se aumento significativo no escore de sedação no T180 quando comparado ao Tbasal (Tabela 18).

Tabela 18 – Média do escore de sedação dos animais tratados com tramadol, fenilbutazona ou a associação de tramadol e fenilbutazona – FMVZ/USP – 2012

Grupo	Tbasal	T180	T240	T300	T360
ENS1					
T	0	0,83*	0	0	0
F	0	0,33*	0	0	0
TF	0	1,33*	0,5	0,17	0
ENS2					
T	0	1*	0	0	0
F	0	0,33*	0	0	0
TF	0	1,33*	0,5	0	0

T: tramadol; F: fenilbutazona; TF: tramadol+fenilbutazona; ENS: escala numérica de sedação; * $p < 0,05$ em relação ao Tbasal

Ademais, foi observada correlação regular entre os avaliadores, ou seja, $R^2 = 0,67179$ (Gráfico 14).

Gráfico 14 – Correlação entre os avaliadores do escore de sedação obtido pela escala numérica visual – FMVZ/USP – 2012

ENS: escala numérica de sedação

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que o tramadol, a fenilbutazona e a combinação tramadol-fenilbutazona promoveram controle da dor de forma satisfatória no pós-operatório de cavalos com osteocondrite dissecante submetidos à artroscopia. Frente ao emprego dos diferentes tratamentos, não foi observado qualquer efeito adverso, e todos os animais receberam alta hospitalar no dia seguinte à cirurgia.

O tratamento da dor pós-operatória é importante não somente por razões humanitárias, mas também por prevenir a ocorrência de efeitos deletérios a diversas funções do organismo, porém o tratamento da dor na espécie eqüina ainda é limitado, principalmente em relação ao uso de opióides, pois muitos clínicos ainda não utilizam estes fármacos na espécie eqüina temendo possíveis efeitos adversos, tais como excitação e cólica por diminuição de motilidade intestinal (SHAVIT et al., 2006; CLUTTON, 2010; IDA et al., 2011).

No presente estudo, não houve qualquer efeito excitatório decorrente do emprego de ópioide. O mito de excitação com opióides data do início do século passado, com os primeiros estudos de morfina em eqüinos. Em 1917, Milks relatou que o uso de 2 a 5 gramas de morfina causou excitação. Em outro estudo antigo, cujas doses empregadas foram mais próximas das doses empregadas atualmente, Amadon e Craigie (1937) relataram que mínimas doses de morfina (0,2 e 0,5 mg/kg) em cavalos sem dor acarretaram mínimos efeitos analgésicos e excitação. Contudo, sabe-se que os efeitos excitatórios são inversamente proporcionais ao grau de dor (IDA et al., 2011).

Ademais, nenhum cavalo no estudo apresentou desconforto abdominal ou cólica em decorrência da administração do ópioide tramadol. Sabe-se que a morfina pode acarretar constipação em cavalos como também em outras espécies, e tal fato contribui para a impopularidade deste fármaco na espécie eqüina. Segundo Boscan et al. (2006), em cujo estudo administrou morfina (0,5 mg/kg) a cada 12 horas em cavalos sem dor, durante seis dias consecutivos, a morfina diminuiu a motilidade propulsora, predispondo à íleo paralítico e constipação. Entretanto, este estudo não retrata a realidade, pois a dose empregada não condiz com a atualmente

recomendada e também não há indicação clínica do uso deste fármaco em pacientes sem dor. Em contrapartida, em estudo clínico retrospectivo realizado por Mircica et al. (2003), que avaliou os problemas associados ao emprego da morfina transoperatória em cavalos, não foi constatado aumento da incidência de complicações como excitação e cólica no grupo de cavalos que receberam morfina, concluindo que esta proveu analgesia de forma segura e barata.

Contudo, o tramadol por ser um ópioide de ação mista (mu-agonista e inibidor da recaptação de monoaminas) aparenta ter pouco efeito na atividade propulsora intestinal. Em estudo realizado em 18 voluntários humanos, o tramadol não aumentou o tempo de trânsito gastrointestinal mesmo com o aumento da dose (FREYE et al., 1996). Portanto, apesar de não haver estudo específico na espécie eqüina, segundo os dados observados neste trabalho, o tramadol parece ter pouco efeito na motilidade intestinal na espécie.

Além disso, a dor também diminui o peristaltismo gastrointestinal e, portanto, apenas esta alteração clínica não justifica a ausência de opióides no controle da dor em eqüinos (MIRCICA et al., 2003; IDA et al., 2011). Outra situação freqüente é a de alguns clínicos não proporcionarem analgesia no período pós-operatório de cirurgias ortopédicas com o argumento de que o tratamento da dor nestes casos resultaria em movimentação excessiva do animal, o que sobrecarregaria o membro operado e danificaria a área operada. Entretanto, sabe-se que se a técnica cirúrgica for adequada, assim como os cuidados pós-operatórios, isso dificilmente ocorrerá.

Entre os cuidados pós-operatórios, preconizou-se repouso absoluto nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico. Desta forma, não foi possível avaliar o grau de claudicação. A claudicação é a manifestação de dor mais comum e facilmente perceptível em cavalos com distúrbios ortopédicos, sendo considerado um ótimo método de avaliação de dor ortopédica (WAGNER, 2010), sendo a ausência de avaliação de claudicação uma das limitações do presente trabalho.

A osteocondrite dissecante constitui uma doença clássica dos indivíduos em crescimento, e é para estes, um dos problemas esqueléticos mais importantes. É resultado da falha do processo normal de ossificação endocondral da cartilagem da placa metafisária de crescimento e/ou do complexo articular-epifisário (JEFFCOTT, 1996). É uma doença de grande importância no cavalo, com alta prevalência para a

raça Puro Sangue Lusitano (PSL), que varia entre os 16 e 74% (VAN WEEREN, 2006). De fato no presente estudo, verificou-se alta prevalência desta raça.

Observou-se maior incidência de machos em relação às fêmeas, o que pode ser explicado pelo fato dos machos serem mais afetados por doenças de desenvolvimento, provavelmente pelos efeitos hormonais ou porque os machos geralmente, tendem a crescer mais rapidamente e ser maiores do que as éguas (STOCK et al., 2006).

Não houve diferença significativa com relação à idade e ao peso entre os grupos, provavelmente pela homogenidade racial observada no estudo. Ademais, como mencionado anteriormente, a OCD por ser uma doença de desenvolvimento é observada predominantemente em animais jovens, como verificado neste estudo.

Segundo a literatura consultada, a maioria das lesões localiza-se na articulação do boleto, seguida pela articulação tíbio-társica. E parece haver uma tendência para a bilateralidade das lesões, estando esta presente em cerca de 45% dos casos para a articulação tíbio-társica (WITTEWER et al., 2006; BRINK et al., 2010). Entretanto, os procedimentos cirúrgicos deste estudo foram realizados em sua grande maioria em ambas articulações tíbio-társicas, fato que pode ser explicado pela bilateralidade das lesões provocarem sinais clínicos mais acentuados, acarretando maior prevalência de correção cirúrgica nestes animais.

O tratamento cirúrgico através de artroscopia é aquele de escolha na maioria dos casos de OCD, devido ao excelente prognóstico a este associado (RICHARDSON, 2008). Contudo, sabe-se que cirurgias artroscópicas resultam em dor pós-operatória de intensidade leve à moderada, havendo necessidade de analgesia para o conforto do paciente.

Em humanos, a analgesia pós-operatória de cirurgia artroscópica é realizada com diversos tipos de antiinflamatórios ou opióides, administrados conforme a intensidade da dor relatada pelo paciente (RASMUSSEN et al., 1993). Na espécie eqüina, a fenilbutazona é o fármaco mais empregado para o controle de dor pós-operatória de artroscopia, devido ao seu efeito analgésico satisfatório para tal procedimento; portanto, optou-se pela utilização deste fármaco no estudo (RAEKALLIO et al., 1997). Contudo, tradicionalmente preconiza-se o emprego deste fármaco imediatamente antes da cirurgia com o intuito de diminuir a inflamação durante o ato cirúrgico, obtendo analgesia preemptiva. Desta forma, optou-se por

administrar os fármacos analgésicos do estudo no período pré-operatório imediato. Acredita-se que esta estratégia, além de proporcionar conforto ao paciente, acelerando sua recuperação, reduz a quantidade de analgésicos necessários para controle da dor no período pós-operatório, assim como aumenta o intervalo entre doses dos mesmos (MASTROCINQUE; FRAZÍLIO, 2011). Baseando-se na fisiopatologia dos estados dolorosos, pode-se acreditar que a analgesia preemptiva promove vários benefícios, porém muitos resultados clínicos ainda geram controvérsias.

McQuay et al. (1988) compararam a utilização de opióide, anestésico local ou sua associação administrados de forma preemptiva a um grupo controle, que não recebeu analgésicos no período pré-operatório de cirurgias ortopédicas. No grupo controle, foi verificado uma diminuição significativa no tempo para solicitação de medicação analgésica pós-operatória. Lascelles et al. (1997) demonstraram, em estudo utilizando 40 fêmeas da espécie canina submetidas a ovariosalpingohisterectomia, que o grupo tratado com meperidina utilizada de forma preemptiva apresentou escore de dor inferior até 20 horas pós-operatórias, quando comparado com o grupo tratado com meperidina no período pós-operatório ou com solução salina. Segundo a literatura consultada, não há trabalhos específicos avaliando o emprego de opióides de forma preemptiva em cavalos, mas acredita-se que o efeito seja semelhante ao observado em humanos e cães, fato que justificou a escolha dessa forma de administração no presente estudo.

A validade da administração de AINEs no período pré-operatório é ainda fonte de maior controvérsia. De fato, parece pouco provável que este grupo de fármacos possa prevenir a hiperexcitabilidade neuronal, promovendo analgesia preemptiva. O que pode ser verificado é menor efeito das prostaglandinas no local da injúria, e conseqüentemente menos dor pós-operatória, sem que este fato seja necessariamente um mecanismo preemptivo (MASTROCINQUE; FRAZÍLIO, 2011). Em medicina o emprego do cetoprofeno de forma preemptiva para controle da dor após tonsilectomia em crianças, não foi mais eficaz que a administração pós-operatória (KOKKI; SALONEN, 2002). Além disso, segundo Almeida (2002), a administração preemptiva de vedaprofeno não foi mais eficiente para controle da dor pós-operatória em cães após procedimentos ortopédicos, quando comparado à administração realizada ao término da cirurgia. Entretanto, em recente estudo de Bufalari et al. (2012) que avaliou o efeito preemptivo do carprofeno em cães

submetidos à artrotomias, concluiu que a administração de carprofeno antes da cirurgia foi efetivo em prover analgesia transoperatória. Em relação à fenilbutazona, apesar de ser comumente empregada antes do procedimento cirúrgico na rotina hospital da FMVZ-USP, não há estudos que comprovem seu efeito analgésico preemptivo.

A dose de fenilbutazona que foi utilizada no estudo foi baseada em estudo anterior de controle de dor pós-operatória em eqüinos submetidos à artroscopia (RAEKALLIO et al., 1997), contudo com relação à dosagem do tramadol, ainda são escassos estudos clínicos de controle de dor aguda nesta espécie. Assim, a dose ora empregada foi baseada nas doses indicadas clinicamente em correspondência às utilizadas em cães (MASTROCINQUE; FANTONI, 2003).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo cirúrgico, com duração média de 65 a 75 minutos. Os animais cujo tempo cirúrgico excedeu 90 minutos foram excluídos do estudo, pois segundo a literatura consultada o tramadol apresenta uma meia-vida curta para o eqüino, em torno de duas horas (SHILO et al. 2007). Desta forma, com o intuito de garantir a presença do fármaco na circulação nas primeiras avaliações optou-se por utilizar o tempo cirúrgico como critério de exclusão. Entretanto, o tramadol na espécie canina quando administrado pela via intravenosa também apresenta meia-vida curta, em torno de uma a duas horas (KUKANICH; PAPICH, 2004; MCMILLAN et al., 2008), mas na prática clínica observa-se efeito analgésico por pelo menos 6 horas, sendo preconizada a administração a cada 6-8 horas (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010). Em cavalos, a dose e o intervalo de administração ainda não foram estabelecidos. Sendo assim, a posologia empregada do tramadol no presente estudo foi baseada naquelas indicadas para cães.

A inclusão do grupo placebo não foi realizado neste estudo pela dificuldade ética em justificar a sua inclusão no estudo de dor. Ademais, Raekallio et al. (1997) ao estudar o efeito analgésico da fenilbutazona no pós-operatório de artroscopia, observou maior escore de dor nos animais pertencentes ao grupo placebo quando comparado ao grupo que recebeu fenilbutazona, evidenciando o processo doloroso pós-operatório de cirurgias artroscópicas e o benefício da analgesia para o paciente.

Com relação à recuperação anestésica, não houve diferença entre os grupos, com valores médios de escores abaixo de 1.5, demonstrando boa qualidade de recuperação anestésica em todos os grupos. O emprego de medicação pré-

anestésica e a aparente eficácia analgésica dos tratamentos empregados corroboraram para uma boa recuperação anestésica.

No presente estudo não houve diferença significativa entre os grupos e nem entre os momentos na avaliação da frequência cardíaca, ou seja os valores se mantiveram estáveis durante todo o estudo. Em relação à frequência respiratória e temperatura, observaram-se períodos com diminuição das médias, contudo essas variações foram discretas e com valores dentro da normalidade fisiológica para o equino. Desta forma, o tramadol aparenta ser um analgésico seguro para o controle da dor pós-operatória com relação aos seus efeitos sobre o sistema cardiorrespiratório.

Muito embora as alterações fisiológicas contribuam para a avaliação da resposta à dor, isoladamente não são bons parâmetros, pois podem sofrer influências de alterações do ambiente ou ainda ação de fármacos anestésicos (MATHEWS, 2000), sendo necessária a associação de outros critérios para melhor avaliação do tratamento analgésico.

Sabe-se que a anestesia geral na espécie eqüina acarreta diminuição da motilidade intestinal, decorrente do jejum previamente realizado e da ação de anestésicos, como os alfa 2- agonistas. Desta forma, foi possível observar uma redução significativa dos escores de motilidade em alguns períodos quando comparados ao momento basal. Contudo, a alimentação dos animais foi reintroduzida de forma lenta e gradual e nenhum animal desenvolveu desconforto abdominal, sendo que no dia seguinte ao procedimento cirúrgico todos os animais apresentaram motilidade normal.

A dor é um processo multifatorial e não pode ser estudada através de um único método de avaliação; portanto, foram empregadas quatro escalas diferentes para a avaliação da analgesia neste estudo (MATHEWS, 2000; SLINGSBY; WATERMAN-PEARSON, 2001).

A escala analógica visual (EAV) e a escala numérica de dor (END) são as escalas mais utilizadas para quantificar a dor (DOBBINS et al., 2002; SLINGSBY et al., 2006; LINDEGAARD et al., 2010). Neste estudo, optou-se pela utilização da END, por ser uma escala simples, de fácil utilização e rotineiramente aplicada na FMVZ/USP, sendo também utilizada em outros estudos de dor em veterinária (FOWLER et al., 2003; MORTON et al., 2005; BERGMANN et al., 2007). Desta

forma, caso o animal apresentasse escore da END ≥ 4 seria realizado o resgate analgésico, porém não houve a necessidade deste nos animais estudados.

No presente estudo, houve aumento do escore de dor em todas as escalas após o procedimento cirúrgico nos três grupos, conforme esperado em decorrência do estímulo cirúrgico. Em relação à END, apesar de não haver diferença estatística do escore entre os grupos estudados, pelos resultados obtidos através do avaliador 1 foi possível observar valores semelhantes no escore da END nos grupos fenilbutazona e fenilbutazona-tramadol, e escores com valores maiores no grupo tramadol. Entretanto, este fato não foi observado pelo avaliador 2, provavelmente devido a baixa correlação da avaliação da analgesia pela escala END entre os observadores. De qualquer forma, a média do escore da END foi $\leq 2,5$ para todos os grupos pela avaliação de ambos avaliadores, constatando uma boa analgesia.

Ademais, através dos resultados obtidos pelo avaliador 1, os animais tratados com a associação tramadol e fenilbutazona obtiveram médias discretamente menores pela END e EDC do que os demais grupos, reforçando a eficácia da associação de ópioide e antiinflamatório na dor aguda, baseada na analgesia multimodal, no qual a associação de fármacos de diferentes ações atuam em sinergismo, promovendo um efeito terapêutico superior (OTERO, 2005).

Em relação as informações fornecidas pela EDC, todos os animais tiveram boa analgesia com média de escore abaixo de 6. Entretanto, não foi observada uma correlação satisfatória entre os avaliadores com o emprego desta escala, discordando com Brussioeres et al. (2008), que constatou boa correlação entre as avaliações dos observadores, e verificou boa especificidade e boa sensibilidade. Ademais, os parâmetros fisiológicos avaliados como temperatura e motilidade não puderam ser correlacionados com a analgesia, sendo observado valores abaixo do basal não decorrente da presença de dor e sim do procedimento anestésico. Da mesma forma, segundo o mesmo autor, a temperatura retal isoladamente não apresentou especificidade e nem sensibilidade em diagnosticar a dor, já a motilidade também não apresentou sensibilidade, mas apresentou moderada a boa especificidade em avaliar a dor, corroborando com Ida et al (2011) que relatou que a dor pode causar diminuição do peristaltismo.

Semelhança de padrão na variação das médias nos escores entre END e EDC foi observado pelo resultado do avaliador 1, cujos valores de escore foram menores nos grupos fenilbutazona e fenilbutazona-tramadol, e maiores no grupo

tramadol; apesar de ser estatisticamente insignificante poderia subestimar a analgesia do tramadol, porém assim como na END, todos os animais tiveram escore baixo, classificando uma boa analgesia.

O emprego da escala descritiva proposta por Lascelles (1994) não foi de grande valia neste estudo, pois utiliza-se principalmente da palpação para graduar a dor, sendo que todos os animais receberam bandagens com diversas camadas de algodão ortopédico, dificultando a avaliação. Contudo, por ser tratar de uma escala de fácil emprego e menor sensibilidade, houve uma boa correlação entre os observadores.

A escala facial de dor em eqüinos foi a que demonstrou menor correlação entre a avaliação dos observadores, fato que pode ser explicado devido a dificuldade da interpretação da expressão facial, exigindo maior experiência dos avaliadores. Desta forma, apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, foi possível observar um menor escore de dor no grupo tramadol através do resultado da avaliação do observador 1, fato que pode ser decorrente da falta de acurácia da escala, pois o grupo da associação de tramadol com fenilbutazona apresentou o maior valor médio de escore dor; ou devido a inabilidade dos observadores em utilizar esta escala. Da mesma forma, através da avaliação do observador 2, foi possível observar escores menores no grupo fenilbutazona, fato que corrobora com a falta de acurácia da escala ou inabilidade dos avaliadores, pois a associação de tramadol com fenilbutazona também apresentou o maior valor médio de escore dor.

Em relação aos resultados laboratoriais, foi possível observar redução significativa dos valores de cortisol durante o procedimento cirúrgico (T60), contrapondo com a literatura consultada. Segundo Ayala et al. (2012), o procedimento cirúrgico acarreta leve aumento do cortisol sérico decorrente do estresse cirúrgico que ativa o sistema nervoso simpático e a liberação de hormônios, e segundo Taylor (1989) o procedimento anestésico também pode induzir resposta de estresse com aumento do cortisol. Entretanto, os valores de cortisol obtidos durante todo o experimento estavam consideravelmente acima dos valores de referência para a espécie, que segundo Dugat et al. (2010) pode variar de 29 a 66 ng/ml. Desta forma, uma justificativa plausível para os altos valores de cortisol encontrados pode ser decorrente do estresse ambiental, que segundo Foreman e Ferlazzo (1996) pode causar uma resposta neuroendócrina significativa, portanto;

durante o procedimento anestésico possivelmente ocorreu diminuição do efeito do ambiente, levando à diminuição nos valores de cortisol.

A análise das interleucinas IL-10, IL 1-Ra e TNF- α não foi de grande valia neste estudo, pois verificou-se grande desvio-padrão nos resultados. Alguns animais apresentaram valores extremamente altos de citocinas séricas, o que pode ser decorrente de provável afecção subclínica. Entretanto, outros animais apresentaram valores indetectáveis de citocinas, acarretando em alto desvio-padrão. Segundo Hebert et al. (1995), o TNF- α é o principal mediador da resposta inflamatória, e segundo Kamm et al. (2010), esta citocina pode ser encontrada no líquido sinovial de cavalos com osteoartrite. Portanto, para estudos futuros é provável que a análise de TNF- α no líquido sinovial e talvez das citocinas antiinflamatórias IL1-Ra e IL-10 seja mais promissor do que a análise sérica em eqüinos com osteoartrite.

Frente aos resultados obtidos, a grande limitação do trabalho foi o baixo número de animais por grupo. O tamanho da amostra está diretamente relacionado à capacidade dos resultados em fornecer uma resposta confiável para a hipótese clínica. Portanto, estudos com um número muito pequeno de pacientes pode não produzir uma resposta definitiva e permitir que diferenças importantes passem despercebidas. Entretanto, por ser um trabalho clínico, que depende da casuística da instituição, há uma grande dificuldade na obtenção de maior amostra. Contudo, os ensaios clínicos retratam de forma mais fidedigna a realidade da prática, principalmente em relação à avaliação da dor e analgesia, em que os modelos experimentais não são capazes de refletir a intensidade e o tipo de dor causada por determinada afecção. Apesar do tamanho pequeno da amostra, a mesma foi consideravelmente homogênea, visto que foi composta em sua grande maioria por machos jovens da raça Puro Sangue Lusitano, contribuindo para maior confiabilidade dos resultados.

Apesar de alguns autores não incentivarem o emprego do tramadol na espécie eqüina devido a meia-vida curta, baixa concentração do metabólito M1 na circulação e portanto baixa eficácia (SHILO et al.2007; DHANJAL et al., 2009), o presente estudo apresentou resultados divergentes, no qual o analgésico tramadol demonstrou-se seguro e eficaz no controle da dor pós-operatória de cavalos submetidos à artroscopia.

Ainda, neste estudo o tramadol apresentou eficácia analgésica semelhante à fenilbutazona. A grande vantagem do tramadol frente à fenilbutazona é o mínimo efeito no trato gastrointestinal, pois segundo Hough et al. (1999) a administração prolongada de fenilbutazona pode causar ulceração e até estenose no cólon dorsal. Desta forma, o tramadol pode ser um fármaco analgésico alternativo em pacientes com distúrbios gastrointestinais, e possivelmente em pacientes que necessitam de tratamento analgésico prolongado, como nos casos de dores crônica. Assim, este trabalho abriu uma linha de pesquisa clínica, que em conjunto com novos dados científicos poderão auxiliar o tratamento da dor nos cavalos.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos nesse estudo permitiu concluir que:

1. O tramadol, a fenilbutazona e a associação tramadol-fenilbutazona promoveram analgesia de boa qualidade no pós-operatório de artroscopia em 100% dos animais, podendo ser indicados para este fim;
2. O tramadol na dosagem de 2 mg/kg mostrou eficácia analgésica semelhante à fenilbutazona;
3. Não foram observado efeitos adversos relacionados ao parâmetros fisiológicos durante o período do estudo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, T.I. **Avaliação do emprego de vedaprofeno em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos**. 2002. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

AMADON, R. S.; CRAIGE, A. H. The action of morphine on the horse. Preliminary studies: diacetylmorphine (heroin), dihydrodesoxymorphine-D (desomorphine) and dihydroheterocodine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 91, p. 674-678, 1937.

ANDRADE, P; VISSER-VANDEWALLE, V; PHILLIPPENS, M; DAEMEN, M. A.; STEINBUSCH, H. W.; BUURMAN, W. A.; HOOGLAND, G. Tumor necrosis factor- α levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: Opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. **Pain**, v. 152, n. 11, p. 2645-2652, 2011.

AYALA, I; MARTOS, M.; SILVAN, G. Cortisol, adrenocorticotrophic hormone, serotonin, adrenaline and noradrenaline serum concentrations in relation to disease and stress in the horse. **Research in Veterinary Science**, v. 93, n. 1, p. 103-107, 2012.

BAMIGBADE, T. A.; LANGFORD, R. M. The clinical use of tramadol hydrochloride. **Pain Reviews**, v. 5, p. 155-182, 1998.

BENNETT, R. C.; STEFFEY, E. P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. **The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, n. 1, p. 47-60, 2002.

BERGMANN, H. M.; NOLTE, I.; KRAMER, S. Comparison of analgesic efficacy of preoperative or postoperative carprofen with or without preincisional mepivacaine epidural anesthesia in canine pelvic or femoral fracture repair. **Veterinary Surgery**, v. 36, p. 623-632, 2007.

BOSCAN, P.; HOOGMOED, L. M.; FARVER, T. B.; SYNDER, J. R. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, n. 6, p. 992-997, 2006.

BRINK, P.; SKYDSGAARD, M.; TEIGE, J.; TVERDAL, A.; DOLVIK, N. I. Association between clinical signs and histopathologic changes in the synovium of the tarsocrural joint of horses with osteochondritis dissecans of the tibia. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 1, p. 47-54, 2010.

BRUSSIÈRES, G.; JACQUES, C.; LAINAY, O.; BEAUCHAMP, G.; LEBLOND, A.; CADORÉ, J. L.; DESMAIZIÈRES, L. M.; CUVELLIEZ, S. G.; TRONCY, E. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. **Research Veterinary Science**, v. 85, n. 2, p. 296-297, 2008.

BUFALARI, A.; MAGGIO, C.; CERASOLI, I. MORATH, U.; ADAMI, C. Preemptive carprofen for peri-operative analgesia in dogs undergoing Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO): a prospective, randomized, blinded, placebo controlled clinical trial. **Schweizer Tierheilkund Journal**, v. 154, n. 3, p. 105-111, 2012.

CALIL, A. M.; PIMENTA, C. A. M. Intensidade da dor e adequação de analgesia. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 13, n. 5, p. 692-699, 2005.

CAMBRIDGE A. J.; TOBIAS K. M.; NEWBERRY R. C.; SARKAR, D. K. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 5, p. 685-690, 2000.

CARON, J. P. Neurogenic factors in joint pain and disease pathogenesis. In: MCLELLWRAITH, C. W.; TROTTER, G. W. **Joint disease in the horse**. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 71-80.

CLUTTON, R. E. Opioid Analgesia in Horses. **The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 493-514, 2010.

COX, S.; VILLARINO, N.; DOHERTY, T. Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. **Research in Veterinary Science**, v. 89, n. 2, p. 236-241, 2010.

DESMEULES, J. A. The tramadol option. **European Journal of Pain**, v. 4, p. 15-21, 2000.

DART, A. J.; HODGSON, D. R.; SNYDER, J. R. Caecal disease in equids. **Australian Veterinary Journal**, v. 75, n. 8, p. 552-557, 1997.

DE GRAUW, J. C.; VAN DE LEST, C. H.; BRAMA, P. A.; RAMBAGS, B. P.; VAN WEEREN, P. R. In vivo effects of meloxicam on inflammatory mediators, MMP activity and cartilage biomarkers in equine joints with acute synovitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 7, p. 693-699, 2009.

DHANJAL, J. K.; WILSON, D. V.; ROBINSON, E.; TOBIN, T. T.; DIROKULU, L. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, n. 6, p. 581-590, 2009.

DOBBINS, S.; BROWN, N. O.; SHOFER, F. S. Comparasion of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. **Journal of Veterinary Medical Association**, v. 38, p. 507-514, 2002.

DONADSON, L. L.; DUNLOP, G. S.; HOLLAND, M. S.; BURTON, B. A. The recovery of horses from inhalant anesthesia: a comparison of halothane and isoflurane. **Verinary Surgery**, v. 29, n. 1, p. 92-101.

DRUMMOND, J. P. **Dor aguda: fisiopatologia, clínica e terapêutica**. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 1-55.

DUGAT, S. L.; TAYLOR, T. S.; MATTHEWS, N. S. Values for Triglycerides, Insulin, Cortisol, and ACTH in a Herd of Normal Donkeys. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 30, n. 6, p. 141-144, 2010.

FANTONI, D. T.; GAROFALO, N. A. Fármacos analgésicos opióides. In: FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2011. p. 109-126.

FANTONI, D. T.; GODOI, D. A. Princípios básicos de farmacocinética e farmacodinâmica dos analgésicos para o tratamento da dor. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2011. p. 11-28.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D. T., CORTOPASSI, S. R. G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2.ed. São Paulo: Roca; 2010. p. 522-44.

FOREMAN, J. H.; FERLAZZO, A. Physiological responses to stress in the horse. **Pferdeheilkunde**, v. 12, p. 401-404, 1996.

FOSSLIEN, E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, v. 30, p.3-21, 2000.

FOWLER, D.; ISAKOW, K.; CAUKETT, N.; WALDNER, C. An evaluation of the analgesic effects of meloxicam in addition to epidural morphine/mepivacaine in dogs undergoing cranial cruciate ligament repair. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, p. 643-648, 2003.

FREYE, E.; ROSENKRANZ, B.; NERUDA, B. Constipation after tilidine/naloxone and tramadol in comparison to codeine. A dose response study in human volunteers. **Der Schmerz**, v. 10, n. 5, p. 254-260, 1996.

GAYNOR, J. S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, v. 3, p. 254-258, 1999.

GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clinical Pharmacology**, v. 43, p. 879-923, 2004.

GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. C.; RUDE, E. P.; FARIA, R. X. Comparison of tramadol and morphine for pre-medication of dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 32, n. 4, p. 236-248, 2005.

GUEDES, A. G. P.; MATHEWS, N. S.; HOOD, D. M. Effect of ketamine hydrochloride on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis-associated pain. **American Journal of Veterinary Research**, v. 73, n. 5, p. 610-619, 2012.

GUTSTEIN, H. B.; AKIL, H. Opioid Analgesics. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 547-590.

GWILYM, S. E.; KELTNER, J. R.; WARNABY, C. E.; CARR, A. J.; CHIZH, B.; CHESSELL, I.; TRACEY, I. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. **Arthritis & Rheumatism**, v. 61, n. 9, p. 1226-1234, 2009.

HANSON, P. D.; MADDISON, J. E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. In: MADDISON, J. E.; PAGE, S.; CHURCH, D. **Small Animal Clinical Pharmacology**. 2^o ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008, p. 287-308.

HASKINS, S. C. Use of analgesics portoperatively and in a small intensive care setting. **Journal of American Veterinary Medical Association**, n. 191, v. 10, p. 1266-1268, 1987.

HEBERT, J. C.; O'REILLY, M.; BEDNAR, M. Modifying the host response to injury. The future of trauma care. **Surgical Clinics of North America**, v. 75, p. 335-349, 1995.

HELLEBREKERS, L. J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: ____ **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. cap. 5, p. 69-79.

HELLYER, E. W.; GAYNOR, G. S. Acute post-surgical pain in dogs and cats. **Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian (Small Animals)**, v. 20, p. 140-153, 1998.

HOUGH, M. E.; STEEL, C. M.; BOLTON, J. R.; YOVICH, J. V. Ulceration and stricture of the right dorsal colon after phenylbutazone administration in four horses. **Australian Veterinary Journal**, v. 77, n. 12, p. 785-788, 1999.

IDA, K. K.; MARUCIO, R. L.; GODOI, D. A. AMBRÓSIO, A. M.; FANTONI, D. T. Manejo da dor em equinos. **Brazilian Journal of Equine Medicine**, v. 37, p. 24-26, 2011.

JEFFCOT, L. B. Osteochondrosis – An international problem for the horse industry. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 16, p. 32-37, 1996.

JOHNSON, C. B.; TAYLOR, P. M.; YOUNG, S. S.; BREARLEY, J. C. Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses. **Veterinary Record**, v. 133, n. 14, p. 336-338, 1993.

KAHVEGIAN, M.; FANTONI, D. T. Fluidoterapia e sua influência sobre a resposta inflamatória na fluidoterapia. **Clínica Veterinária**, n. 85, p. 48-64, 2010.

KAMM, J. L.; NIXON, A. J.; WITTE, T. H. Cytokine and catabolic enzyme expression in synovium, synovial fluid and articular cartilage of naturally osteoarthritic equine carpi. **Equine Veterinary Journal**, v. 42, n. 8, p. 693-699, 2010.

KANNER, R. Anamnese do paciente com dor. In: ____ **Segredos em clínica de dor**. São Paulo: Artmed, 1998. p. 31-4.

KEHLET, H. Surgical stress: The Role of Pain and Analgesia. **British Journal of Anaesthesia**, n. 63, p. 189-195, 1989.

KOKKI, H.; SALONEN, A. Comparison of pre-and postoperative administration of ketoprofen for analgesia after tonsillectomy in children. **Paediatric Anaesthesia**, v. 12, n. 2, p. 162-167, 2002.

KOLLIAS-BAKER, C.; COX, K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: BERTONE, J. J.; HORSPOOL, L. J. I. **Equine clinical pharmacology**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2004. p. 247-266.

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

KUO, C. P.; JAO, S. W.; CHEN, K. M.; WONG, C. S.; YEH, C. C.; SHEEN, M. J.; WU, C. T. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and iv infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 97, n. 5, p. 640-646, 2006.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th ed. Ames: Blackwell Publishing; 2007. p. 241-272.

LANDONI, M. F.; FOOT, R.; FREAN, S.; LEES, P. Effects of flunixin, tolfenamic acid, R(-) and S(+) ketoprofen on the response of equine synoviocytes to lipopolysaccharide stimulation. **Equine Veterinary Journal**, v. 28, n. 6, p. 468-475, 1996.

LASCELLES, B. D., BUTERWORTH, S. J.; WATERMAN, A. E. Postoperative Analgesia and Sedative Effects of Carprofen and Pethidine in Dogs. **Veterinary Record**, n. 19, p. 187-191, 1994.

LASCELLES, B. D. X.; CRIPPS, P. J.; JONES A.; WATERMAN, A. E. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v. 73, n. 3, p. 461-471, 1997.
LIVINGSTON, A. Physiological Basis for Pain Perception in Animals. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, n. 21, p. 73-81, 1994.

LINDEGAARD, C.; THOMSEN, M. H.; LARSEN, S.; ANDERSEN, P. H. Analgesic efficacy of intra-articular morphine in experimentally induced radiocarpal synovitis in horses. **Journal of Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 37, n. 2, p. 171-185, 2010.

LOESER, J. D.; MELZACK, R. Pain: an overview. **Lancet**, v. 353, p. 1607-1609, 1999.

MACALLISTER, C. G.; MORGAN, S. J.; BORNE, A. T.; POLLET, R. A. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**, v. 202, n. 1, p. 71-77, 1993.

MASTROCINQUE, S. **Avaliação do emprego do tramadol epidural ou sistêmico e da morfina epidural em cadelas submetidas à ovariectomia**. 2005. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

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

MASTROCINQUE, S.; FRAZÍLIO, F. O. Analgesia preemptiva. In: FANTONI, D. T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2011. p. 93-106.

MATHEWS K. A. Nonsteroidal Antiinflammatory Analgesics to Manage Acute Pain in Dogs and Cats. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian – small animal**, v. 14, p. 1117-1123, 1996.

MATHEWS, K. A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, p. 729-755, 2000.

MATTHEWS, N. S.; CARROLL, G. L. Review of equine analgesics and pain management. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 53., 2007, Florida. Proceedings... Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2007/matthews/chapter.asp>> Acesso em: 20 jul 2010.

MCMILLAN, C. J.; LIVINGSTON, A.; CLARK, C. R.; DOWLING, P. M.; TAYLOR, S. M.; DUKE, T.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 4, p. 325-331, 2008.

MCQUAY H. J.; CARROL. D.; MOORE, R. A. Postoperative orthopaedic pain-the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. **Pain**, v. 33, p. 291-295, 1988.

MILKS, H. J. Opium-morphine. In: **Practical Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. New York: The Macmillan Company, 1917. p. 139-46.

MILLAN, M. J. The induction of pain: an integrative review. **Progress in Neurobiology**, v. 57, n. 1, p. 1-164, 1999.

MIRCICA, E.; CLUTTONY, R. E.; KYLESY, K. W.; BLISSITT, K. J. Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, p. 147-155, 2003.

MORGAN-JONES, R.; CUTLER, L.; KAUL, S. Patient satisfaction with pré-operative analgesia in acute trauma. **Journal of the Royal College of Surgeons in Edinburgh**, v. 45, n. 6, p. 371-373, 2000.

MORTON, C. M.; REID, J.; SCOTT, E. M.; HOLTON, L. L.; NOLAN, A. M. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 12, p. 2154-2166, 2005.

NICHOLSON, A.; CHRISTIE, M. Opioid Analgesics. In: MADDISON, J. E; PAGE, S.; CHURCH, D. **Small Animal Clinical Pharmacology**. London: W B Saunders, 2002. p. 251-269.

OTERO, P. E. Manejo da dor aguda de origem traumática e cirúrgica. In: OTERO, P. E. Dor: **Avaliação e tratamento de pequenos animais**. São Paulo: Interbook, 2005. p. 122-141.

RAEKALLIO, M.; TAYLOR, P. M.; BENNETT, R. C. Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. **Veterinary Surgery**, v. 26, p. 150-155, 1997.

RAFFA, R. B. Mechanism of action of analgesics used to treat osteoarthritis pain. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 29, p. 737-745, 2003.

RASMUSSEN, S.; THOMSEN, S.; MADSEN, S. N.; RASMUSSEN, P. J.; SIMONSEN, O. H. The clinical effect of naproxen sodium after arthroscopy of the knee: A randomized, double-blind, prospective study. **Journal of Arthroplasty**, v. 9, n. 4, p. 375-380, 1993.

RICHARDSON, D. Management of osteochondritis dissecans lesions: When to resist the knife. In: BRITISH EQUINE VETERINARY ASSOCIATION CONGRESS, 47., 2008, United Kingdom. Proceedings... 2008 - United Kingdom. 53., 2007, Florida. Proceedings... Disponível em: <<http://www.ivis.org/proceedings/beva/2008/6.pdf>> Acesso em: 20 maio 2012.

ROBINSON, E. P.; NATALINI, C. C. Epidural anesthesia and analgesia in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, n. 1, p. 61-82, 2002.

SACKMAN, J. E. Pain: Its Perception and Alleviation in Dogs and Cats. Part I. The Physiology of Pain. **Compendium on Continuous Education for the Practicing Veterinarian**, n. 1, p. 35-40, 1991.

SAKATA, R. K. Tratamento da dor. In: YAMASHITA, A.M.; TAKAOKA, F.; AULER, J.O.C.; IWATA, N.M. **Anestesiologia-SAESP**, 5. ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1165-82.

SCHUMACHER, M. A; BASBAUM, A. L.; WAY, W. L. Analgésicos e Antagonistas Opióides. In: KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 416-432.

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

SEO, J.; SON, W.; GANG, S.; LEE, I. Sedative and analgesic effects of intravenous xylazine and tramadol in horses. **Journal of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, p. 281-286, 2011.

SHAVIT, Y.; FRIDEL, K.; BEIL, B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. **Journal of Neuroimmune Pharmacology**, v. 1, p. 443-451, 2006.

SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, n. 1, p. 60-65, 2008.

SINGH, S.; MCDONELL, W. N.; YOUNG, S. S.; DYSON, D. H. The effect of glycopyrrolate on heart rate and intestinal motility in conscious horses. **Journal of Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 24, p. 14-19, 1997.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Analgesic effects of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone in dogs. **Veterinary Record**, v. 148, p. 441-444, 2001.

SLINGSBY, L. S.; TAYLOR, P. M.; WATERMAN-PEARSON. Effects of two doses of buprenorphine four or six hours apart on nociceptive thresholds, pain and sedation in dogs after castration. **Veterinary Record**, v. 159, p. 705-711, 2006.

STEWART, A. J.; BOOTHE, D. M.; CRUZ-ESPINDOLA, C.; MITCHUM, E. J.; SPRINGFIELD, J. Pharmacokinetics of tramadol and metabolites O-desmethyltramadol and N-desmethyltramadol in adult horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 7, p. 967-974, 2011.

STOCK, K. F.; DISTL, O. Genetic correlations between conformation traits and radiographic findings in the limbs of German Warmblood riding horses. **Genetics Selection Evolution**, v. 38, p. 657-671.

TAYLOR, P. M. Equine stress response to anesthesia. **British Journal of Anesthesiology**, v. 63, n. 6, p. 702-709, 1989.

TAYLOR, P. M.; PASCOE, P. J.; MAMA, K. R. Diagnosing and treating pain in the horse: where are we today? **The veterinary clinics of north america: equine practice**, v.18, p.1-19, 2002.

TEIXEIRA, M. J.; OKADA, M.; TEIXEIRA, V. G. Eficácia analgésica e tolerabilidade do tramadol. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 56, p. 287-293, 1999.

TOUTAIN, P. L.; AUTEFAGE, A.; LEGRAND, C.; ALVINERIE, M. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 6, p. 459-469, 1994.

VALLE, M.; GARRIDO, M. J.; PAVON, J. M.; CALVO, R.; TROCONIZ, I. F. Pharmacokinetic- pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-desmethytramadol, in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 293, n. 2, p. 646-53, 2000.

VAN WEEREN, P. R. Osteochondrosis. In: AUER, J.; STICK, J. **Equine Surgery** 3.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006. p. 1166-1178.

VAUGHAN, C. W.; INGRAM, S. L.; CONNOR, M. A.; CHRISTIE, M. J. How opioids inhibit GABAergic neurotransmission. **Nature**, v. 390, n. 6660, p. 611-614, 1997.

WAGNER, A. E. Effects of stress on pain in horses and incorporating pain scales for equine practice. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 481-492, 2010.

WAGNER, W.; KHANNA, P.; FURST, D. E. Antiinflamatório Não-esteróides, Fármacos Anti-reumáticos Modificadores da Doença, Analgésicos Não-opióides e Fármacos Utilizados na Gota. In: KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.481-504.

WEEREN, P. R.; GRAUW, J. C. Pain in osteoarthritis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 619-642, 2010.

WILDER-SMITH, C. H.; BETTIGA, A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, p. 71-75, 1997.

WILLIAMS, J. T. The painless synergism of aspirin and opium. **Nature**, v. 390, n. 6660, p. 557-558, 1997.

WITTEW, C.; HAMANN, H.; ROSENBERGER, E.; DISTI, O. Prevalence of Osteochondrosis in the Limb Joints of South German Coldblood Horses. **Journal of Veterinary Medicine Series**, v. 53, n. 10, p. 531-539, 2006.