

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO TRAMADOL ISOLADO OU ASSOCIADO À
XILAZINA EM EQUINOS**

José Ribamar da Silva Júnior

Médico Veterinário

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Dezembro de 2009

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO TRAMADOL ISOLADO OU ASSOCIADO À
XILAZINA EM EQUINOS**

José Ribamar da Silva Júnior

Orientador: Prof. Dr. Antonio de Queiroz Neto

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, campus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Medicina Veterinária (Clínica Médica Veterinária).

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

Dezembro de 2009

Silva Júnior, José Ribamar da
S586e Efeitos do tramadol isolado ou associado à xilazina em equinos/
José Ribamar da Silva Júnior. – – Jaboticabal, 2009
xiii, 85 f. ; il. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, 2009

Orientador: Antonio de Queiroz Neto

Banca examinadora: Renata Navarro Cassu, Luiz Carlos Rêgo
Oliveira, Luciane Helena Gargaglioni Batalhão, Guilherme de
Camargo Ferraz

Bibliografia

1. Antinocicepção. 2. excitabilidade. 3. cavalos. 4. tramadol. 5.
xilazina I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e
Veterinárias.

CDU 619:616 – 089.5:636.1

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço
Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

JOSÉ RIBAMAR DA SILVA JÚNIOR – nascido aos dezenove dias do mês de abril de hum mil novecentos e setenta e dois na cidade de Parnaíba, Estado do Piauí, filho de José Ribamar da Silva e Raimunda Miranda de Carvalho Silva, concluiu em 1991 o ensino médio no Colégio Batista “Daniel de La Touche”, na cidade de São Luis-MA, ingressando no mesmo ano no curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Maranhão, obtendo o título de Bacharel em Medicina Veterinária no ano de 1996; neste mesmo ano ingressou no Programa de Aperfeiçoamento Técnico (Residência em Medicina Veterinária), na área de Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista, campus de Botucatu, sob orientação dos Professores Doutores: Flávio Massone e Stélio Paca Loureiro Luna; em 1998 iniciou como Professor Substituto da disciplina Anestesiologia Veterinária, no curso de Medicina Veterinária, da Universidade Estadual do Maranhão, tornando-se efetivo por meio de concurso público no ano de 2001; em 2003 obteve o título de Mestre em Ciência Animal pela Universidade Federal do Piauí, tendo como orientador o Professor Dr. Francisco Solano Feitosa Júnior; em 2006 iniciou o doutorado no Programa de Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP Jaboticabal sob orientação do Professor Dr. Antonio de Queiroz Neto; ocupou ainda os cargos de Conselheiro Efetivo do Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado do Maranhão, Conselheiro Fiscal e Vice-presidente da Sociedade de Medicina Veterinária do Estado do Maranhão e Chefe do Departamento das Clínicas Veterinárias/CCA/UEMA.

“Depois da realização de um sonho, tenho a certeza que nada valerá se a ilusão da soberba prevalecer sobre a razão”.

Evaldo Augusto Salomão Monteiro (2009)

Dedico

À minha esposa, Ana Carolina M. de Melo da Silva, por saber compreender meus momentos de ausência e pelo seu amor eterno. Ao meu filho, José Gabriel de Melo Silva, primeiramente peço desculpas pelos momentos de impaciência, e em segundo lugar, agradeço aos teus sorrisos nos momentos mais angustiantes.

A vocês dois, motivos da minha existência, dedico este trabalho.

Amo Vocês!

Ofereço

A meus pais, José Ribamar da Silva e Raimunda Miranda de
Carvalho Silva.

Agradecimento Especial

Agradeço especialmente ao Prof. Dr. Antonio de Queiroz Neto, pela orientação, pelo empenho, pelas horas dispensadas durante a elaboração deste trabalho, por colocar toda a infra-estrutura da FCAV/UNESP sob sua responsabilidade à disposição, por contribuir para que a minha estadia e a de minha família nesta cidade, fosse a mais tranqüila possível e por ter a coragem de acreditar no Programa de Doutorado Interinstitucional DINTER - UNESP/UEMA.

Meus sinceros agradecimentos!

AGRADECIMENTOS

À Deus!

À Universidade Estadual do Maranhão – UEMA.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista – FCAV/UNESP.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

Ao Prof. Dr. César Roberto Esper, por ter acreditado e dado início ao Programa de Doutorado Interinstitucional (DINTER) e a todos os professores participantes deste programa.

À Prof^a. Dr^a. Rosângela Zacarias Machado, por tão brilhante condução de todo processo do DINTER, e por ter adotado, a todos nós “maranhenses”, como seus “orientados”.

À Prof^a. Dr^a. Francisca Neide Costa, pela iniciativa de instituir o Programa de Doutorado Interinstitucional na Medicina Veterinária e acreditar no potencial de cada um dos professores envolvidos, e por conduzir de forma tão dedicada, séria e correta este programa.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão, pela cessão dos cavalos e por oferecer a estrutura do Laboratório Experimental do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária para realização do experimento de avaliação clínica.

À graduanda Anelize Santiré Milaré, aos Pós-graduandos Paulo Alécio Canola e Maria Cristiane P. C. Miranda, ao Pós-Doutorando Guilherme de Camargo Ferraz, a técnica

do laboratório de farmacologia animal Dr^a. Maria Isabel Mataqueiro, e ao funcionário Wanderley Alves pela ajuda fundamental na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Euclides Braga Malheiros pela realização dos testes estatísticos.

Às Professoras, companheiras, colegas de trabalho e do DINTER Antonia Santos Oliveira e Maria Cristiane Pestana Chaves Miranda, pelo companheirismo, pelas horas agradáveis nesta cidade, e pela ajuda nesta jornada.

Aos colegas do DINTER, Daniel Prazeres Chaves, Evaldo Augusto Salomão Monteiro, Lúcia Alves Coelho, José Ribamar Privado Filho, Washington Luís Ferreira Conceição, José Gomes Pereira, Maria do Socorro Costa Braga Oliveira, Débora M. Silva Santos, Rejeana Lima, por tornarem mais agradáveis as horas em sala de aula.

Aos colegas professores do Departamento das Clínicas Veterinárias Adalberto Freire Borralho, Ademir Teixeira do Amaral, Alana Lisléa de Sousa, Cláudio Luís Nina Gomes, Geraldo de Vasconcelos Mahon, Helder de Moraes Pereira, Paulo de Vasconcelos Brito, Porfírio Candanedo Guerra, Ricardo de Macêdo Chaves, Roberto Solano Ferro, Rudson Almeida Oliveira, pelo convívio e pelos ensinamentos transmitidos.

Aos Professores Nordman Wall B. de Carvalho Filho, Luiz Carlos Rêgo Oliveira e Evaldo Augusto S. Monteiro por acreditarem em mim, pelos ensinamentos transmitidos na vida acadêmica, profissional e pessoal.

“A cidade de Jaboticabal, que tem em sua gente, seu maior patrimônio”.

A todos, Muito Obrigado!

SUMÁRIO

Página

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

I. INTRODUÇÃO	1
II. REVISÃO DE LITERATURA	3
1. Opioides – aspectos gerais	3
2. Tramadol	5
3. Agonistas alfa-2 adrenérgicos – xilazina	9
4. Associações de agonistas alfa-2 adrenérgicos e opioides	13
5. Avaliação da dor e atividade comportamental	13
III. MATERIAL E MÉTODOS	17
1. Animais	17
2. Delineamento experimental	17
2.1. Etapa 1 – Avaliação do tramadol isolado	18
2.1.1. Avaliação da excitabilidade: Atividade Locomotora Espontânea (ALE) e Altura de Cabeça (AC)	18
2.2. Etapa 2 – Avaliação da associação tramadol e xilazina	18
2.2.1. Avaliação da excitabilidade: Atividade Locomotora Espontânea (ALE) e Altura de Cabeça (AC).....	18
2.2.2. Avaliação do limiar de resposta ao estímulo nociceptivo	18
2.2.3. Avaliação clínica e das variáveis fisiológicas.....	19
3. Avaliação da excitabilidade	19
4. Avaliação do limiar de resposta ao estímulo nociceptivo (antinocicepção).	22

5. Avaliação clínica e das variáveis fisiológicas	24
5.1. Avaliação cardiovascular	25
5.2. Frequência respiratória e Hemogasometria	26
5.3. Temperatura retal	26
5.4. Avaliação da motilidade intestinal	27
6. Análise estatística	28
IV. RESULTADOS	29
1. Atividade locomotora espontânea (ALE)	29
2. Altura de cabeça (AC)	33
3. limiar de resposta ao estímulo nociceptivo	39
4. Avaliação cardiovascular	39
4.1. Avaliação das pressões arteriais	39
4.2. Eletrocardiografia	41
5. Temperatura retal	45
6. Avaliação da frequência respiratória	46
7. Hemogasometria.....	46
8. Avaliação da motilidade intestinal	47
V. DISCUSSÃO	53
VI. CONCLUSÕES	68
VII. REFERÊNCIAS	69

LISTA DE ABREVIATURAS

- 5-HT** – Serotonina
- AC** – Altura de Cabeça em Relação ao Solo
- ALE** – Atividade Locomotora Espontânea
- AMPc** – Monofosfato Cíclico de Adenosina
- ATP** – Adenosina Trifosfato
- FC** – Frequência Cardíaca
- FR** – Frequência Respiratória
- D1/ D2** – Receptor Dopaminérgico tipo 1 ou 2
- GMPc** – Monofosfato Cíclico de Guanosina
- K⁺ATP** – Canais de Cálcio sensíveis a Adenosina Trifosfato
- MOTLD** – Motilidade total lado direito
- MOTLDCD** – Motilidade lado direito cólon dorsal
- MOTLDCV** – Motilidade lado direito cólon ventral
- MOTLE** – Motilidade total lado esquerdo
- MOTLECD** – Motilidade lado esquerdo cólon dorsal
- MOTLECV** – Motilidade lado esquerdo cólon ventral
- MOTT** – Motilidade intestinal total
- NO** – Óxido Nítrico
- NOS** – Óxido Nítrico Sintetase
- OSH** – Ovariosalpingohisterectomia
- PAD** – Pressão Arterial Diastólica
- PAM** – Pressão Arterial Média
- PAS** – Pressão Arterial Sistólica
- RRM** – Latência para o reflexo de retirada do membro
- SNC** – Sistema Nervoso central
- SNP** – Sistema Nervoso Periférico
- VTA** – Área Tegmentar Ventral

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	A - Representação das baias comportamentais em que se observa a disposição dos sensores fotoelétricos (a) e da janela de visualização (b). B - Representação da disposição dos pares de sensores fotoelétricos na baia.....	20
Figura 2.	Esquema para intervalos de tempos para avaliação da atividade locomotora espontânea (ALE) em (A) e em (B) para altura de cabeça (AC) em relação ao solo.....	21
Figura 3.	Lâmpada irradiante de calor, utilizada como fonte de estímulo doloroso nos testes de antinocicepção em equinos. Em A visão frontal e em B visão posterior. Em C representação da região anatômica para onde foi direcionado o feixe de luz focalizada como estímulo doloroso.....	23
Figura 4.	Representação gráfica da função $Y=1,21 + 0,09x$ obtida pela análise de regressão polinomial dos valores da atividade locomotora espontânea (ALE) em interrupções por minuto em resposta a doses crescentes de tramadol (2, 3 e 5 mg/kg) aplicadas por via intravenosa em eqüinos (dados transformados).....	31
Figura 5.	Representação gráfica da função $Y = 27,66 - 20,37x + 2,99x^2$ obtida pela análise de regressão polinomial dos valores dos valores percentuais de variação, em relação ao tempo basal, da altura da cabeça (AC), em metros, em resposta a doses crescentes de tramadol (2, 3 e 5 mg/kg), por via intravenosa em eqüinos.....	35

- Figura 6.** Evolução das médias dos percentuais de variação, em relação ao tempo basal, da altura da cabeça (AC) em metros, em relação ao solo, no decorrer do tempo (minutos), de equinos tratados com tramadol nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) por via intravenosa. * Médias diferentes ($P < 0,05$), em relação ao tempo 10, para o TT3, pelo teste de Kruskal Wallis..... 37
- Figura 7.** Evolução das médias dos percentuais de variação, em relação ao tempo basal, da altura da cabeça (AC) em metros, no decorrer do tempo (min) de equinos tratados com tramadol na dose de 3 mg/kg (TT3), ou associado a xilazina (0,5 mg/kg) TTX ou tratados somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX) por via intravenosa. # Médias diferentes ($P < 0,05$) em relação ao tempo basal para TX; * Médias diferentes ($P < 0,05$), em relação ao tempo 10, para TT3, pelo teste de Kruskal Wallis..... 38
- Figura 8.** Evolução das medianas das variáveis motilidade total do lado direito (MOTLD) e motilidade total do lado esquerdo (MOTLE) no decorrer do tempo em equinos ($n=6$), tratados com a associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg), por via intravenosa. # Medianas diferentes ($P < 0,05$) em relação aos tempos basais para MOTLD pelo teste de Kruskal Wallis..... 51
- Figura 9.** Evolução das medianas das variáveis motilidade lado direito cólon dorsal (MOTLD) e motilidade lado direito cólon ventral (MOTLDCV) no decorrer do tempo em equinos ($n=6$), tratados com a associação Tramadol (3 mg/kg) e Xilazina (0,5

	mg/kg) por via intravenosa. # Medianas diferentes ($P<0,05$) em relação aos tempos basais para MOTLDCCD pelo teste de Kruskal Wallis.....	51
Figura 10.	Evolução das medianas das variáveis motilidade lado esquerdo cólon dorsal (MOTLECD) e motilidade lado esquerdo cólon ventral (MOTLECV) no decorrer do tempo em equinos ($n=6$), tratados com a associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) por via intravenosa. * Medianas diferentes ($P<0,05$) em relação aos tempos basais para MOTLECD pelo teste de Kruskal Wallis.....	52

LISTA DE TABELAS

		Página
TABELA 1.	Atividade Locomotora Espontânea (ALE), em interrupções por minuto, de equinos (n=30) tratados com administração de tramadol nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) e associado à xilazina (0,5 mg/kg) na dose de 3 mg/kg (TTX) ou somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX) por via intravenosa (dados transformados segundo o método de Bartlett por $Y=Y^{0,23}$).....	30
TABELA 2.	Análise de regressão polinomial da atividade locomotora espontânea (ALE), em interrupções por minuto, de equinos (n=18) submetidos à aplicação intravenosa do tramadol nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) (dados transformados segundo o método de Bartlett por $Y=Y^{0,23}$).....	30
TABELA 3.	Atividade locomotora espontânea (ALE), em interrupções por minuto, dentro dos tratamentos, e no decorrer do tempo (minutos), de equinos (n=30) tratados com tramadol nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) e associado a xilazina (0,5 mg/kg) na dose de 3 mg/kg (TTX) ou somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX), por via intravenosa (dados transformados segundo o método de Bartlett por $Y=Y^{0,23}$).....	32
TABELA 4.	Análise do percentual de variação da altura da cabeça (AC), em relação ao solo, de equinos (n=30) submetidos ao tratamento com tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) ou associado a xilazina (0,5 mg/kg) na dose de 3 mg/kg (TTX) ou somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX)	

	por via intravenosa.....	34
TABELA 5.	Análise de regressão polinomial do percentual de variação, em relação ao tempo basal, da altura da cabeça (AC) em relação ao solo de equinos (n=18) submetidos ao tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) por via intravenosa.....	34
TABELA 6.	Valores médios dos percentuais de variação, em relação ao tempo basal, para altura da cabeça (AC) em relação ao solo, de equinos tratados com tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) e associado a xilazina (0,5 mg/kg) na dose de 3 mg/kg (TTX) ou somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX) por via intravenosa.....	36
TABELA 7.	Resposta nociceptiva a estímulo térmico pela retirada do membro em segundos de equinos (n=18), tratados com tramadol, na dose de 3 mg/kg (TT3) ou associado a xilazina (0,5 mg/kg) na dose de 3 mg/kg (TTX) ou tratados somente com xilazina na dose de 0,5 mg/kg (TX) por via intravenosa.....	40
TABELA 8.	Valores da análise de variância das variáveis: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) em mmHg, de equinos (n=6), submetidos à associação do tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.....	41
TABELA 9.	Avaliação da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) em mmHg de equinos (n=6), no decorrer do tempo (minutos), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5	

	mg/kg) (TTX) por via intravenosa.....	42
TABELA 10.	Análise de variância das variáveis: frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto, duração da onda P (P) em segundos, duração do intervalo PR (PR) em segundos, duração do complexo QRS (QRS) em segundos, e intervalo QT (QT) em segundos de equinos (n=6), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.....	43
TABELA 11.	Análise das variáveis eletrocardiográficas: frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto, duração da onda P (P) em segundos, intervalo PR (PR) em segundos, duração do complexo QRS (QRS) em segundos, e intervalo QT (QT) em segundos de equinos (n=6), no decorrer do tempo (min), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.....	44
TABELA 12.	Valores médios da temperatura retal (T°C) no decorrer do tempo de equinos (n=6), submetidos à associação do tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.....	45
TABELA 13.	Frequência respiratória (FR), em movimentos respiratórios por minuto, de equinos (n=6), no decorrer do tempo (minutos), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.....	46
TABELA 14.	Análise das variáveis hemogasométricas (Na ⁺ (mmol/L) – Sódio, K ⁺ (mmol/L) – Potássio, pH, PO ₂ (mmHg) – Pressão	

parcial de Oxigênio no sangue arterial, PCO_2 (mmHg) – Pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial, Ht% - hematócrito, HCO_3^- (mmol/L) - bicarbonato, $SatO_2$ – Saturação de oxigênio no sangue arterial, – de equinos (n=6), submetidos à associação do tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa..... 47

TABELA 15. Comparação múltipla das variáveis de motilidade intestinal pelo teste de Kruskal-Wallis, de acordo com escores de classificação proposto por TEIXEIRA NETO et al. (2004), em que os dados são expressos em mediana dos escores de classificação para as variáveis motilidade intestinal total (MOTT), motilidade total do lado direito (MOTLD) e motilidade total do lado esquerdo (MOTLE) de equinos (n=6), no decorrer do tempo (min), submetidos à associação do tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa..... 49

TABELA 16. Comparação múltipla das variáveis de motilidade intestinal pelo teste de Kruskal- Wallis, de acordo com escores de classificação proposto por TEIXEIRA NETO et al. (2004), em que os dados são expressos em mediana dos escores de classificação das variáveis motilidade lado direito cólon dorsal (MOTLDLDCD), motilidade lado direito cólon ventral (MOTLDLDCV), motilidade lado esquerdo cólon dorsal (MOTLELDCD) e motilidade lado esquerdo cólon ventral (MOTLELDCV) de equinos (n=6), no decorrer do tempo (min), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa..... 50

TABELA 17. Comparação das variáveis de motilidade intestinal pelo teste de Wilcoxon, de acordo com escores de classificação proposto por TEIXEIRA NETO et al. (2004), de equinos (n=6), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.....	52
---	----

EFEITOS DO TRAMADOL ISOLADO OU ASSOCIADO À XILAZINA EM EQUINOS

RESUMO – Os efeitos antinociceptivos, comportamentais (atividade locomotora espontânea - ALE, altura de cabeça - AC) e sobre as variáveis fisiológicas de seis equinos tratados com tramadol, como agente analgésico preventivo, nas doses intravenosas de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5), assim como da associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) ou ainda da xilazina (0,5 mg/kg) isolada (TX) foram avaliados. Para ALE, diferenças ($P < 0,05$) foram observadas entre os grupos TT2, TT3 e TT5, porém estas não foram significativas ($P > 0,05$) entre esses e os grupos TTX e TX. Para a AC os grupos TTX e TX foram semelhantes sendo esses diferentes dos grupos tratados com tramadol isolado ($P < 0,05$). Diferenças não foram observadas ($P > 0,05$) quanto à ação antinociceptiva. No grupo TTX as variações nas frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial sistólica e motilidade intestinal foram significativas ($P < 0,05$). Pode-se concluir pelo exposto que, embora o tramadol isoladamente não promova alteração significativa no estado comportamental de equinos, não constitui um fármaco analgésico somático ao menos para o estímulo usado, e que a associação tramadol/xilazina, não constitui uma opção como associação, visando à sedação e à analgesia, principalmente quando for desejado incrementar, nas técnicas de anestesia, a antinocicepção somática preventiva.

Palavras-chave: Antinocicepção, equinos, excitabilidade, tramadol, xilazina

EFFECTS OF TRAMADOL ALONE OR COMBINED WITH XYLAZINE IN HORSES

SUMMARY – Antinociceptive and behavioral effects (spontaneous locomotor activity [SLA] and head height [HH]) and effects on physiological parameters in six horses treated with tramadol as a preventive analgesic agent were assessed. Tramadol was administered at intravenous doses of 2 (TT2), 3 (TT3) and 5 mg/kg (TT5), as well as a combination of tramadol (3 mg/kg) and xylazine (0.5 mg/kg) (TTX) or xylazine alone (0.5 mg/kg) (TX). Differences in SLA ($P < 0.05$) were seen in TT2, TT3, and TT5 groups but they were not statistically significant ($P > 0.05$) between these groups and TTX and TX groups. TTX and TX groups showed similar HHs but there were differences of HH between TTX and TX and those groups treated with tramadol alone ($P < 0.05$). However, no differences ($P > 0.05$) were found regarding antinociceptive action. Significant changes ($P < 0.05$) of heart and respiratory rates, systolic blood pressure, and intestinal motility were seen in TTX group. Although tramadol alone does not have a significant effect on horse behavior, it failed to produce analgesia and it has no somatic analgesic action to the stimulus studied. In conclusion, the combination of tramadol plus xylazine should be carefully prescribed to patients with prior cardiovascular and gastrointestinal conditions but it is not an adequate drug combination for sedation and analgesia, especially when anesthesia is intended to increase preventive somatic antinociception.

Keywords: Antinociception, excitability, horses, tramadol, xylazine

I. INTRODUÇÃO

A busca constante de técnicas anestésicas capazes de atender às preocupações com o bem-estar animal, quanto ao aspecto de analgesia e aos conceitos de analgesia preventiva e multimodal, aliado ao crescente uso dos derivados opioides para essas finalidades, tem despertado nos pesquisadores a procura pelos fármacos para a associação ideal.

Nesse contexto e devido às características farmacológicas dos derivados opioides de provocar excitação, principalmente em equinos (TAYLOR, 2003), a técnica que associa fármacos sedativos aos agentes opioides se tornou clássica em anestesiologia. Dessa forma, dentre o arsenal terapêutico usado pelos autores para essa associação, destacam-se os derivados das fenotiazinas e os agonistas alfa-2 adrenérgicos, como agentes de sedação, e os fármacos morfínomiméticos, como analgésicos.

Com isso, a introdução de novas técnicas de sedação e analgesia em equinos, assim como a introdução de novos fármacos usados nessa espécie, considerando todas as peculiaridades anatômicas, de temperamento, e até as respostas a determinados fármacos (MASSONE, 2008), contribuem para o aperfeiçoamento da terapêutica da dor.

Dentre esses novos agentes analgésicos, o cloridrato de tramadol tem papel de destaque. Esse fármaco é descrito e classificado como agente analgésico, possuindo mecanismo de ação semelhante aos analgésicos opioides e com outros mecanismos de ação analgésica diferenciados, possui atividade analgésica descrita para algumas espécies e para o homem com menor ocorrência de efeitos adversos, tão comuns entre os agentes opioides (RAFFA et al., 1992).

Assim, mesmo com a recente descrição de sua farmacocinética na espécie equina (GIORGI et al., 2007; SHILO et al., 2007; DE LEO et al., 2009), poucos são os relatos de sua ação analgésica e comportamental, por via sistêmica, em equinos livres de dor (DHANJAL et al., 2009), além de não serem relatados nessa espécie, estudos com as associações do tramadol a outros fármacos sedativos ou analgésicos e de

como estas associações modulariam a resposta antinociceptiva e a atividade comportamental.

Nesse aspecto, ROSCOE (2007) observou em dois cavalos que haviam recebido o tramadol por via intravenosa, imediatamente após a administração de xilazina, marcada ataxia, agitação e movimentos estereotipados de cabeça, como levantar e abaixar a cabeça repetidamente. O autor ponderou que talvez a xilazina não tenha impedido o efeito estimulante do tramadol devido ao fato da administração do opioide não ter obedecido ao tempo de latência para o efeito sedativo da mesma.

Em face do exposto e considerando a evolução do desenvolvimento de novas técnicas de sedação e analgesia na espécie equina, aliada à utilização crescente do tramadol na rotina veterinária, torna-se relevante o desenvolvimento de pesquisas nessa área. Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o tramadol como agente antinociceptivo preventivo e de como esse fármaco poderia interferir na atividade comportamental de equinos, assim como identificar as possíveis interações nos efeitos antinociceptivos, comportamentais e nas variáveis fisiológicas da associação da xilazina ao tramadol nessa espécie.

II. REVISÃO DE LITERATURA

1. OPIOIDES – ASPECTOS GERAIS

O termo opioide designa todas as substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opioides, quer seja de forma agonista ou antagonista, sendo classificadas de acordo com sua origem em: naturais – são aquelas de ocorrência natural (morfina, papaverina, codeína e tebaína); semissintéticos – são derivados diretamente da morfina, codeína e tebaína (heroína, hidromorfona, hidrocodona, buprenorfina e oxícodona); e os sintéticos – são aquelas que lembram a estrutura química da morfina, porém não ocorrem de maneira natural (butorfanol, metadona, meperidina, fentanil e seus derivados). Esses fármacos podem ser classificados ainda de acordo com sua ação em: agonistas, antagonistas, agonistas parciais e agonistas-antagonistas (UPPINGTON, 2004).

Em equinos, os derivados opioides são usados há mais de 70 anos (BENNETT & STEFFEY, 2002) e passaram a fazer parte da rotina farmacológica para controle da dor nessa espécie (ARGUEDAS et al., 2008), apesar dos relatos de excitação, aumento da atividade locomotora, comportamento estereotipado e alterações na motilidade intestinal (TAYLOR, 2003; SANCHEZ et al., 2007).

Todos os agentes opioides, de forma geral e variando de intensidade, podem promover, além do efeito analgésico esperado, algumas reações adversas, tais como: bradi ou taquicardia, hiper ou hipotensão, náuseas, vômitos, constipação, excitação, espasmo da musculatura lisa e hipertonia muscular esquelética (ROSOW, 1995); porém MIRCICA et al. (2003) não relataram nenhum desses efeitos em equinos submetidos à ação da morfina.

A ocorrência dos efeitos analgésicos e adversos está relacionada diretamente a dois fatores sendo: 1) a afinidade intrínseca do agente opioide nos receptores opioides endógenos: μ (mu), κ (kappa) e δ (delta); 2) da forma como ele se liga a esses receptores (OTERO, 2005). Esses receptores, apesar de estarem localizados principalmente no SNC, tanto na medula espinhal (corno dorsal) como em estruturas

supraespinhais (MONTEIRO et al., 2009), tem também outras localizações periféricas conhecidas (OTERO, 2005).

Todos os receptores opioides estão ligados através das proteínas G à inibição da adenilato ciclase (OTERO, 2005), reduzindo assim o conteúdo intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). Além disso, os efeitos farmacológicos desses agentes são resultados da interação com os canais de K^+ e Ca^+ na membrana celular neuronal, que prolongam e facilitam a abertura dos canais de K^+ , resultando em hiperpolarização da membrana, ou inibem a abertura dos canais de Ca^{2+} , impedindo a liberação de neurotransmissores. A analgesia é mediada pela interação com os receptores opioides tipo μ , porém os receptores κ e δ possuem participação (WEBSTER, 2005).

MEYER et al. (2009) também demonstraram que os efeitos antinociceptivos da morfina têm relação intrínseca com a dopamina na região da substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo. Essa região faz parte do sistema de analgesia, que compreende também o núcleo magno da rafe e o complexo inibitório da dor (localizado no corno dorsal) que, ao ser estimulado, por estímulo elétrico ou microinjeção de dopamina, pode desencadear a ativação de pelo menos duas das vias descendentes de controle da dor: a serotoninérgica e a noradrenérgica, promovendo analgesia por vários mecanismos, dentre eles: secreção de encefalinas, envio de sinais para secreção de serotonina, que leva à liberação também de encefalinas que medeiam à inibição das vias aferentes tipo A δ e C (LENT, 2005; GUYTON & HALL, 2006).

Dessa forma, injeções de morfina nessa região podem estimular as vias antinociceptivas, pois, sabidamente, a morfina pode levar à liberação de dopamina em muitas áreas encefálicas (MEYER et al., 2009).

Um dos efeitos mais descritos dos opioides em equinos são as ações excitatórias, geralmente atribuídas à capacidade desses fármacos em estimular a liberação de dopamina em diversas regiões encefálicas (SODERMAN & UNTERWALD, 2008) existindo forte relação entre liberação de dopamina e estimulação locomotora (DI CHIARA & IMPERATO, 1998).

HAYWARD & LOW (2005) relataram que os opioides podem modular a transmissão dopaminérgica por inibição da via gabaérgica. Dessa forma, os aumentos das concentrações de dopamina em algumas regiões encefálicas poderiam explicar o aumento da atividade locomotora (SÁNCHEZ-CATALAN et al., 2009). Todavia PASCOE & TAYLOR (2003) não conseguiram concluir que o mecanismo de aumento da atividade locomotora em equinos fosse mediado por dopamina, sugerindo assim outro mecanismo para esse efeito.

2. TRAMADOL

Dentre os agentes analgésicos usados atualmente, o cloridrato de tramadol, usado na Alemanha desde 1977 (GIBSON, 1996; BALLANTYNE, 1998) e aprovado para uso oral nos Estados Unidos, em 1995 (PASERO & McCAFFERY, 2003), sendo seu uso em veterinária ainda restrito (MASTROCINQUE & FANTONI, 2003). Embora sua classificação gere algumas controvérsias quanto ao fato dele ser um agente opioide ou não (ELROÇAY & YÜCEYAR, 2003; LIANG et al., 2006; NATALINI, 2007; MONTEIRO et al., 2009), a maioria dos autores prefere classificá-lo como um agente analgésico central (KUKANICH & PAPICH, 2004; SOUSA et al., 2007).

Possuindo ação moderada em receptores opioides μ , 25 vezes maior do que para κ e δ (RAFFA et al., 1992) e sendo 6.000 vezes menor que a morfina e 10 vezes menor que a codeína, em relação aos receptores μ (BALLANTYNE, 1998), o tramadol (cloridrato de (1RS, 2RS)-2-[(di-metilamino)-metil]-1(3-metoxifenil)-ciclohexanol) é um análogo sintético da codeína, sendo uma mistura racêmica de dois enantiômeros [(+)-T (responsável pela ação opioide e pela inibição da recaptção de serotonina) e (-)-T (responsável pela inibição da recaptção de noradrenalina)] (CODD et al., 1995), que apresentam diferentes propriedades farmacológicas, sobretudo na afinidade pelo receptor. Esses enantiômeros têm atividades sinérgicas e complementares que resultam no efeito analgésico (DUTHIE, 1998), sendo esse efeito da forma racêmica superior a dos enantiômeros isolados.

O tramadol causa analgesia ainda pela ação indireta sobre receptores monoaminérgicos, por meio da liberação de serotonina e inibição da recaptação pré-sináptica da noradrenalina e serotonina, bloqueando as aferências nociceptivas medulares, (RAFFA, 1996; SOUSA et al., 2008). BAMIGBADE et al. (1997) demonstraram que o tramadol possui um mecanismo direto de estimulação de liberação de serotonina (5-HT) independentemente do mecanismo de inibição de recaptação.

Quanto aos aspectos farmacocinéticos, o tramadol, em pacientes humanos, é extensivamente metabolizado no fígado, sendo a principal via a utilização do citocromo P450 (CYP 2D6) que produz, em sua maioria, metabólitos M1 (O-desmetiltramadol) (BUDD & LANGFORD, 1999) e M2 (N-desmetiltramadol), sendo produzidos em menor extensão o M3 (N,N-didesmetiltramadol), M4 (N,N,O tridesmetiltramadol) e o M5 (N,O-desmetiltramadol) (GARCIA-QUETGLAS et al., 2007). Segundo DE LEO et al. (2009), a formação dos metabólitos M2, M3, M4, M5 e M6 são decorrentes diretamente dos metabólitos (M1 e M2), com relatos de até 23 metabólitos identificados para o tramadol em humanos (GIORGI et al., 2007).

A resposta clínica ao tramadol está estritamente relacionada ao seu metabolismo (GIORGI et al., 2009a), pois segundo RAFFA (1996), o metabólito M1 do tramadol tem cerca de 200 vezes mais afinidade pelos receptores μ do que o próprio tramadol, tendo esse um papel importante no mecanismo de antinocicepção.

Nos modelos animais, o tramadol também sofre biotransformação hepática por o-desmetilação, sendo esta catalisada também pelo citocromo P-450 (CYP 2D6), produzindo, em sua maioria, metabólitos M1 nos cães (KUKANICH & PAPICH, 2004), gatos (PYPENDOP & ILKIW, 2007) e em caprinos (SOUSA et al., 2007).

Para os equídeos, os relatos da presença desse metabólito são variados. Em asinino, baixas concentrações do metabólito M1 foram relatadas (GIORGI et al., 2009b), porém com maiores concentrações do que os relatados anteriormente para equinos (SHILO et al., 2007) após administração oral, intramuscular ou intravenosa. GIORGI et al. (2006; 2007) afirmam que o principal metabólito encontrado em equinos, após administração oral ou intravenosa, foi o metabólito M2, não sendo possível determinar a presença dos metabólitos M1 e M5. DE LEO et al. (2009), comparando vários métodos

para detecção do tramadol e de seus metabólitos no cavalo, relataram a presença dos metabólitos M1, M2 e M5, além de, pela primeira vez, relatarem a presença dos metabólitos M3 e M6. Para esses autores, as diferenças apontadas em outros estudos podem estar baseadas nas metodologias utilizadas, que não conseguiam detectar baixas concentrações desses metabólitos.

Outro fator apontado para as diferenças nas concentrações do M1 está baseado na expressão das enzimas CYP entre os animais. NEBBIA et al. (2001) concluíram que o CYP 2D6 no fígado de equinos estava em menor quantidade, quando comparado ao CYP 2B e 3A. Além disso, estudos realizados *in vitro* no fígado de equinos, sugeriram que, nessa espécie, os principais metabólitos são diferentes daqueles encontrados em outras espécies.

POULSEN et al. (1996) e, mais recentemente, STAMER et al. (2003) demonstraram em pacientes com dificuldade de metabolização hepática que existia correlação negativa entre as concentrações de M1 produzidas e a intensidade de resposta a estímulos nociceptivos, ou seja, as respostas nesses pacientes cujas concentrações de M1 foram baixas, não foram alteradas após tratamento com o tramadol.

Quanto às variáveis fisiológicas, o tramadol parece não causar efeitos adversos, como depressão respiratória, euforia e constipação, tão significantes quando comparado aos agentes opioides (MYERS, 2005). Todavia, náuseas, constipação, sonolência (STUBHAUG et al., 1995) e depressão respiratória são relatadas em pacientes humanos (PASERO & McCAFFERY, 2003), principalmente quando o tramadol foi associado a depressores do SNC.

NATALINI & ROBINSON (2000) não relataram efeitos adversos em equinos submetidos à ação do tramadol por via peridural, destacando que o mesmo promoveu analgesia, por essa via, com latência para efeito analgésico menor do que a morfina, porém com menor duração. Os autores ainda relataram que o tramadol foi 10 vezes menos potente que a morfina quanto a esse aspecto.

Estudando a ação antinociceptiva e as alterações provocadas pela associação tramadol/butorfanol em gatos submetidos à toracotomia, BRONDANI et al. (2003) não

observaram alterações cardiovasculares significativas quando esses fármacos foram aplicados na medicação pré-anestésica. Também em gatos, o aumento de temperatura observado foi atribuído à maior susceptibilidade desses animais para desenvolver hipertermia com agonistas μ opioides (BRONDANI et al., 2009).

Avaliando a ação antinociceptiva do tramadol em gatas submetidas à cirurgia de ovariosalpingohisterectomia (OSH), BRONDANI et al. (2009) constataram efeito analgésico em comparação ao grupo submetido à solução placebo, porém os mesmos autores afirmaram que esses resultados são conflitantes, atribuindo essas diferenças às doses utilizadas, sugerindo ação dose-dependente do tramadol. Os autores concluíram seu trabalho com a afirmação de que a associação do tramadol ao vedaprofeno (anti-inflamatório não esteroide) teve maior ação analgésica do que quando comparada aos fármacos isolados.

MASTROCINQUE & FANTONI (2003), comparando a ação do tramadol e da morfina no período pós-operatório imediato, em cadelas submetidas à OSH, não relataram alterações da frequência cardíaca (FC) e na pressão arterial dos grupos analisados, porém observaram grande depressão respiratória tanto nas cadelas que receberam tramadol quanto morfina; todavia, com alterações no CO_2 expirado somente no grupo que recebeu morfina, sem modificações nas variáveis hemogasométricas.

Quanto aos aspectos de analgesia, os autores não citaram diferenças significativas, contudo duas cadelas que haviam recebido tramadol necessitaram de reforço de doses, enquanto no grupo tratado com morfina apenas uma necessitou desse procedimento.

Confirmando estas observações, YAZBECK & FANTONI (2005) não relataram alterações nas frequências cardíaca e respiratória no pós-operatório de cirurgias ósseas em cães, que haviam recebido tramadol preventivamente.

TARKKILA et al. (1997;1998) não relataram alterações respiratórias significativas. Porém relatos de alterações respiratórias com o uso de tramadol em pacientes humanos foram feitos por NIEUWENHUIJS et al. (2001). Segundo esses autores, o tramadol causou depressão respiratória, reduzindo a sensibilidade respiratória ao CO_2 em 30%, sendo a causa ainda não bem estabelecida. WARREN et

al. (2000), avaliando a resposta ventilatória em pacientes humanos submetidos ao tramadol sob hipóxia ou hipercapnia, relataram que o tramadol não alterou a resposta ventilatória sob condições de hipóxia e que, embora a resposta a hipercapnia fosse moderada, ela deveria ser monitorada com atenção.

EROLÇAY & YÜCEYAR (2003) relataram aumento das concentrações da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2) no sangue arterial em pacientes humanos submetidos à ação do tramadol, contudo sem alterações clínicas.

GIORGI et al. (2007) relataram que as alterações comportamentais observadas em equinos que haviam recebido tramadol por via intravenosa foram originadas da instabilidade hemodinâmica promovida por esse fármaco, quando aplicado por essa via de forma rápida. Por outro lado, CLOSE (2005) não reconhece o tramadol como um fármaco capaz de alterar a estabilidade hemodinâmica, embora haja relatos de episódios de hipotensão ortoestática e hipotensão após aplicação intravenosa em pacientes humanos. BORGES et al. (2008), avaliando a influência do tramadol na anestesia pelo isoflurano, em cães, não observaram alterações nos parâmetros eletrocardiográficos. KOKKI et al. (2007) relataram, também em pacientes humanos, a ocorrência de mioclonias após aplicação do tramadol e do propofol. Os autores ainda citaram que o tramadol pode causar convulsões em pacientes predispostos.

Quanto ao trato gastrointestinal, em pacientes humanos, WILDER-SMITH & BETTIGA (1997) não relataram alterações significativas, não havendo nenhum efeito sobre o trânsito gastrointestinal superior ou no tônus da musculatura lisa intestinal. Para os autores, o tramadol pode ser um analgésico útil em casos em que a interferência com a função motora do intestino seja indesejável.

3. AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS - XILAZINA

Outro grupo de fármacos comumente usados para associações anestésicas, com finalidade de sedação em equinos, são os agonistas alfa-2 adrenérgicos, sendo a xilazina, detomidina e a romifidina os mais usados na medicina veterinária (GIOVANNONI et al., 2009), principalmente em associação à cetamina ou a outros

fármacos (MUIR et al., 1977; HALL & TAYLOR, 1981), tornando-se associações comuns na prática anestésica (CORNICK-SEAHORN, 2004).

A xilazina é usada há mais de trinta anos (DAUNT & STEFFEY, 2002) e possui, como os demais agonistas alfa-2 adrenérgicos, mecanismo de ação baseado na interação com os receptores adrenérgicos alfa-2 no sistema nervoso central, determinando também relaxamento muscular (BRUNSON & MAJORS, 1987), sendo esse efeito farmacologicamente comprovado pelo uso de antagonistas alfa-2 adrenérgicos (MUIR & ROBERTSON 1985).

O efeito sedativo dos agonistas alfa-2 adrenérgicos decorrem da sua ação nos receptores alfa-2 adrenérgicos do *locus coeruleus* e em outros grupos de células noradrenérgicas no bulbo e na ponte resultando em hiperpolarização da membrana nervosa pelo aumento da condutância de potássio e por diminuição da liberação de noradrenalina (CORMACK et al., 2005), cuja intensidade depende da especificidade do agonista alfa-2 (CHRISTOVÃO et al., 2006).

As ações sedativas em equinos são caracterizadas pelo abaixamento de cabeça, ptose de lábios e pálpebras e indiferença a ruídos (NATALINI et al., 2008), podendo reduzir a propriocepção com conseqüente ataxia (RABELO et al., 2008) com menor tempo de ação para a xilazina (MOENS et al., 2003).

Usados primariamente como sedativos, os agonistas alfa-2 adrenérgicos também possuem ações analgésicas (DAUNT & STEFFEY, 2002), sendo esse efeito também dose-dependente (KAMERLING et al., 1988). A interação desses fármacos com os adrenoceptores alfa-2, quando aplicados sistemicamente ou intratecalmente, parece ser de fundamental importância no desenvolvimento da ação antinociceptiva em animais (GUNELI et al., 2007); contudo, ainda não está bem estabelecida de que forma os receptores periféricos adrenérgicos alfa-2 participam no processo de antinocicepção (ULGER et al., 2009). Para esses autores, o mecanismo pelos quais esses fármacos causariam analgesia, quando aplicados por via sistêmica, pode envolver os receptores adrenérgicos espinhais e supraespinhais.

PADDLEFORD (2001) relata que a ativação dos receptores adrenérgicos alfa-2 compartilha os mesmos mecanismos de ação dos receptores opioides mu. Dessa

forma, ao serem estimulados, causam, por meio das proteínas G das membranas, hiperpolarização, pela maior perda de potássio intracelular. Esses efeitos também foram relatados em ratos (ÖZDOGAN et al., 2006), sendo o corno dorsal da medula espinhal o local de maior interação entre esses dois mecanismos. Esses agentes podem ainda ativar a via analgésica noradrenérgica descendente, que se origina nos núcleos da formação reticular pontina (OTERO, 2005), interferindo, dessa forma, na liberação da substância P, inibindo os nociceptores espinhais (VALVERDE & GUNKEL, 2005).

Resultados conflitantes, quanto à ação analgésica desses fármacos, são observados na literatura. ROHRBACK et al. (2009) relataram ação analgésica da detomidina, xilazina e romifidina, com maior efeito analgésico para a detomidina, relatando ainda, que as diferenças observadas em seus estudos sejam decorrentes da maior seletividade desses fármacos nos receptores adrenérgicos alfa-2, sendo essa seletividade maior para a detomidina e romifidina que a descrita para a xilazina (MUIR, 2001).

GIL et al. (2009) relataram que a atividade adrenérgica alfa-1 dos agonistas alfa-2 adrenérgicos não seletivos, pode determinar diminuição da atividade antinociceptiva desses fármacos, ressaltando ainda que a introdução de um fármaco antagonista seletivo de receptores alfa-1 adrenérgicos pode aumentar as ações antinociceptivas desses, já que ele interferiria muito mais na ação sedativa do que na analgésica.

Os receptores adrenérgicos são classificados em dois tipos principais: os alfa e os beta receptores, sendo os alfa (α) receptores classificados ainda em: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} , com os subtipos α_{2C} e α_{2A} mais presentes nos animais, com 80% e 20% respectivamente (GIOVANNONI et al., 2009).

A ação antinociceptiva da xilazina é atribuída ao seu efeito agonista em receptores α_{2C} e ainda por um mecanismo indireto que envolve a participação de células imunes que contém peptídeos opioides, as beta (β) endorfinas (BREAZILE, 1987), que, subsequentemente, produzem analgesia pela via opioide (ROMERO et al., 2009). Outro mecanismo de ação antinociceptiva atribuído à xilazina envolve a ativação da via arginina/óxido nítrico (NO)/ monofosfato cíclico de guanósina (GMPc) (ROMERO & DUARTE, 2009).

Confirmando a participação dessa via para o efeito antinociceptivo, ROMAN (2004) conclui seu trabalho ratificando a participação do NO no mecanismo de sedação dos α_2 agonistas e também da via l-arginina/NO/GMPc no mecanismo de ação antinociceptiva.

As ações dos agonistas alfa-2 adrenérgicos no sistema cardiovascular compreendem, inicialmente, elevação da pressão arterial, devida à estimulação de receptores alfa adrenérgicos da musculatura lisa vascular, levando à vasoconstrição (BROUWER et al., 1980) seguida de hipotensão, bradicardia sinusal e bloqueio átrio-ventricular de 2º grau (PUROHIT et al., 1981; MATTHEWS, 2002) atribuído à diminuição de atividade simpática no SNC e ao aumento do tônus vagal em resposta à hipertensão (YAMASHITA et al., 2000). Os mesmos autores ainda descreveram que a xilazina, por possuir também atividade alfa-1 adrenérgica, causa maior ação hipertensora do que os agonistas alfa-2 adrenérgicos puros. BUENO et al. (1999) relataram que a magnitude e a duração das alterações cardiorrespiratórias produzidas por esses fármacos são dose-dependentes.

Quanto às ações dos agonistas alfa-2 adrenérgicos no sistema respiratório, KARAASLAN et al. (2007) descreveram que os mesmos podem induzir padrão respiratório irregular com ocorrência de curtos episódios de apneia em pacientes humanos. Em animais, esta depressão respiratória pode vir acompanhada ou não de alterações importantes nos gases sanguíneos (SINGH et al., 1997), dependendo da dose utilizada (NATALINI, 2007).

KERR et al. (2004) não observaram diferenças significativas nas variáveis respiratórias avaliadas, ao compararem a ação da xilazina e da romifidina em técnicas de anestesia em equinos. Os autores ainda afirmaram que as variáveis ficaram próximas da normalidade, não se alterando em nenhum dos grupos, em relação aos valores basais.

A atividade intestinal promovida pelos agonistas alfa-2 adrenérgicos tem sido descrita (SASAKI et al., 1998) e inclui, de forma geral, diminuição da atividade intestinal, variando de intensidade de acordo com o fármaco e a dose utilizada, sendo mais evidente para a detomidina (MERRITT et al., 1998). SINGH et al. (1997) descreveram

que a xilazina produz diminuição da atividade elétrica e mecânica do cólon e ceco, similarmente à atropina, porém com menor duração. No estômago, a xilazina pode aumentar o tempo de esvaziamento gástrico, reduzindo e alterando o padrão de motilidade e pressão duodenal (MALONE & GRAHAN, 2002).

4. ASSOCIAÇÕES DE AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS E OPIOIDES

As associações mais praticadas em anestesiologia veterinária, quando a espécie alvo é o equino, são as associações de agonistas alfa-2 adrenérgicos ou derivados fenotiazínicos, isolados ou associados, aos agentes opioides (NYMAN et al., 2009), técnicas que já foram e são usadas há algumas décadas (NOLAN & HALL, 1984; CLARKE & PATON, 1988; CLARKE et al., 1991). Essas associações visam, principalmente nessa espécie, ao fornecimento de sedação adequada para procedimentos com o animal em posição quadrupedal, além de conferir analgesia suficiente para alívio da dor em casos severos de síndrome cólica equina (ROBERTSON & MUIR, 1983). Os autores ainda relataram que a associação da xilazina ao butorfanol mostrou-se eficiente em reduzir a ação nociceptiva visceral, além de produzir mínima e transitória alteração hemodinâmica, sem depressão respiratória, observando que as poucas variações relatadas foram em decorrência da ação da xilazina.

Avaliando a motilidade intestinal da associação xilazina e butorfanol, MERRITT et al. (1998) concluíram seus estudos afirmando que a associação desses fármacos se mostrou mais prejudicial à motilidade intestinal que a dos fármacos isolados, recomendando que essa técnica deve ser usada com cautela em equinos com cólica.

5. AVALIAÇÃO DA DOR E ATIVIDADE COMPORTAMENTAL

Um dos maiores impedimentos ou receios do uso de opioides em equinos, principalmente sem dor, é a capacidade desses fármacos em determinar alterações comportamentais como: excitação, contrações musculares, taquicardia e

comportamentos estereotipados. Aliados a esses efeitos, os autores ainda questionam se esses riscos em potencial são compensados pela eficácia desses fármacos em promover antinocicepção, pois a difícil avaliação desse parâmetro em equinos é relatada. Com isto, os autores têm se preocupado em avaliar tanto a ação antinociceptiva quanto as alterações comportamentais nessa espécie, quando submetida à ação isolada ou associada a agentes opioides e sedativos, usando para tal várias metodologias de avaliação nas diferentes espécies. (TAYLOR et al., 2002; TAYLOR, 2003).

A avaliação da dor pode ser feita de forma objetiva, sendo geralmente descrita por meio de um sinal mensurável que varia de forma direta ou indireta com a intensidade da dor. São exemplos: a frequência cardíaca, dosagens de β -endorfinas, catecolaminas e cortisol, grau de claudicação, resposta à pressão, análise da andadura (marcha), imagem termográfica, sinais comportamentais e eletroencefalografia. Outra forma de avaliação são os métodos subjetivos: análise do comportamento animal presencial ou por meio de imagens de vídeo (PRICE et al., 2003) e sistemas de escores de dor (TAYLOR et al., 2002; KRAYCHETE et al., 2009). Alguns autores ainda preferem usar uma mescla de parâmetros, tentando obter respostas mais consistentes (UNLUGENC et al., 2003)

Alguns estudos experimentais em equinos têm usado estímulos nociceptivos para avaliar a resposta ao tratamento com analgésicos (BRUNSON & MAJORS, 1987; NATALINI & ROBINSON, 2000). Várias investigações com calor focalizado na pele da perna ou cernelha são usadas, sendo observadas e registradas as reações de fuga ou a reação dos cavalos quando levantam o membro pélvico ou contraem a cútis da cernelha (frêmito cutâneo) (CHRISTOVÃO et al., 2006).

MUIR & ROBERTSON (1985), avaliando e comparando a atividade analgésica visceral isolada da xilazina, butorfanol, meperidina ou pentazocina, utilizaram como método de estimulação nociceptiva à introdução de um balão no ceco, por meio de fístula abdominal, considerando, ao final do experimento, ser esse um meio adequado para estimular a nocicepção visceral nessa espécie.

Avaliando as ações da morfina e do fentanil, sob administração contínua, TRUJILLO et al. (2004) descreveram métodos de avaliação de analgesia e da atividade locomotora espontânea (ALE) em ratos. Para analgesia, o estímulo usado foi o térmico; para ALE, os autores descrevem o uso de um sistema computadorizado que coletava automaticamente todos os movimentos, conseguindo distinguir, pelo arranjo dos sensores, o que eram movimentos de “andar para frente” de movimentos curtos, estereotipados ou de movimentos de empinar, “ficar em pé”, comuns nessa espécie.

Métodos semelhantes já haviam sido descritos em equinos por KAMERLING et al. (1985;1988) e QUEIROZ-NETO et al. (1998). Nesses estudos, o estímulo nociceptivo usado também foi o térmico, com uma lâmpada que projetava um foco concentrado de calor intenso em uma determinada área. Para garantir igualdade de respostas em equinos de tonalidade de peles diferentes, as regiões utilizadas eram tricotomizadas e tingidas com tinta preta. QUEIROZ-NETO et al. (1998) ainda descrevem que, para evitar o reflexo condicionado de luz, o equipamento era provido de uma lâmpada que não provocava calor e que era ligada, de maneira aleatória, antes da aplicação do estímulo.

Para avaliação da sedação ou excitação, HARKINS et al. (1997) citam a utilização da ALE e da altura de cabeça em relação ao solo (AC), relatando um sistema que usa baias equipadas com sensores fotoelétricos e ligadas a um computador que acumula o número de interrupções do feixe luminoso. Para altura de cabeça, esses autores descrevem que ela é avaliada por meio de uma janela entre as baias, tendo como parâmetro marcações feitas na parede da altura em relação ao solo. Essas mesmas metodologias de avaliação da ALE e AC, também foram utilizadas em outros trabalhos (QUEIROZ NETO et al.,2001; CHRISTOVÃO et al., 2006; CARREGARO et al., 2007). Sistema semelhante também é descrito por TIMAR et al. (2005).

Outros métodos são descritos para avaliação ação antinociceptiva de fármacos tais como: estímulos mecânicos e elétricos (ROHRBACH et al., 2009); cirurgias na rotina dos hospitais veterinários e humanos (AMARAL FILHO & MARCZYK, 2003); ou através da injeção de substâncias nociceptivas (MUNRO, 2009).

Já para avaliação da excitação e antinocicepção, além dos métodos descritos anteriormente, é relatado outro método, a eletroencefalografia, que começa a ser utilizada pelos pesquisadores (ANTUNES et al., 2004; KONGARA et al., 2009).

Ratificando a importância da escolha do teste nociceptivo, MOENS et al. (2003), avaliando a ação analgésica de três agonistas alfa-2 em equinos, concluíram que o teste nociceptivo escolhido pode determinar diferenças quantitativas nos fármacos testados. LORAM et al. (2007) demonstraram que a eficácia analgésica do tramadol e da morfina diferiram de acordo com o teste nociceptivo usado, sendo o tramadol mais eficaz na modulação de dor, quando o estímulo aplicado foi o isquêmico; já para o estímulo térmico, a morfina se mostrou mais eficaz.

III. MATERIAL E MÉTODOS

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista, campus de Jaboticabal, São Paulo, em conformidade com as normas internacionais para uso de animais de experimentação, sob protocolo nº 016917/07.

1. ANIMAIS

Foram utilizados 12 equinos, machos, sem raça definida, com idade entre 5 a 10 anos e pesando $320,43 \pm 37,19$ kg, pertencentes ao rebanho do Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, campus de Jaboticabal. Os cavalos ficaram mantidos em regime de pasto com suplementação alimentar de feno de *coast-cross* (*Cynodon* sp.) e ração. Foram fornecidos, diariamente, 2 quilos de ração e feno, individualmente, em duas administrações. Durante o experimento de antinocicepção e de excitabilidade, a alimentação foi suspensa duas horas antes da aplicação dos fármacos. Durante a fase experimental das variáveis fisiológicas, os cavalos foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas.

2. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O experimento foi efetuado em duas etapas, sendo utilizados seis cavalos para etapa 1 e mais 6 animais para etapa 2. Os cavalos foram submetidos aos tratamentos, com intervalo de uso de pelo menos 10 dias, sendo estes, controles de si próprios. Os tratamentos e etapas utilizadas foram:

2.1. ETAPA 1 – AVALIAÇÃO DO TRAMADOL ISOLADO

2.1.1. AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE: MENSURADA ATRAVÉS DA ATIVIDADE LOCOMOTORA ESPONTÂNEA (ALE) E ALTURA DE CABEÇA (AC) –

Nessa fase, os tratamentos aplicados foram:

- Cloridrato de tramadol¹ isolado nas doses de 2, 3 ou 5 mg/kg, por via intravenosa e os grupos foram denominados: TT2, TT3 e TT5, respectivamente (n=6).

2.2. ETAPA 2 – AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO TRAMADOL E XILAZINA.

2.2.1. AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE: MENSURADA ATRAVÉS DA ATIVIDADE LOCOMOTORA ESPONTÂNEA (ALE) E ALTURA DE CABEÇA (AC) –

Nessa fase os tratamentos aplicados foram:

- Cloridrato de tramadol na dose de 3mg/kg, associado ao cloridrato de xilazina² (0,5 mg/kg), ambas na mesma seringa por via intravenosa, denominado grupo TTX (n=6);
- Cloridrato de xilazina isolado na dose de 0,5 mg/kg, por via intravenosa, denominado grupo TX (n=6).

2.2.2. AVALIAÇÃO DO LIMAR DE RESPOSTA AO ESTÍMULO NOCICEPTIVO (AVALIAÇÃO DO REFLEXO DE RETIRADA DO MEMBRO) –

Nessa fase os tratamentos aplicados foram:

- Cloridrato de tramadol isolado na dose de 3 mg/kg, por via intravenosa, denominado: grupo TT3 (n=6);
- Cloridrato de tramadol na dose de 3mg/kg, associado ao cloridrato de xilazina (0,5 mg/kg), ambos na mesma seringa, por via intravenosa, denominado grupo TTX (n=6);

¹ Cloridrato de Tramadol – Cristália;

² Rompum – Bayer Ltda;

- Cloridrato de xilazina na dose de 0,5 mg/kg, por via intravenosa, denominado grupo TX (n=6).

2.2.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA E DAS VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS – Nessa fase, o tratamento aplicado foi:

- Tramadol na dose de 3mg/kg, associado à xilazina (0,5 mg/kg), na mesma seringa por via intravenosa, denominado grupo TTX (n=6).

O tempo total de aplicação intravenosa dos fármacos isolados ou da associação foi padronizado em 10 segundos.

3. AVALIAÇÃO DA EXCITABILIDADE

A excitabilidade central foi avaliada pela quantificação da atividade locomotora espontânea (ALE) e altura da cabeça (AC) em baias comportamentais automatizadas, segundo o método de KAMERLING et al. (1988). Cada baia mede 4 x 4m, e são equipadas com quatro pares de sensores fotoelétricos, instalados a 45 cm de altura do piso, justapostos de maneira semelhante às linhas do traçado do “jogo da velha”. A interrupção da projeção de luz infravermelha promove a geração de um pulso que é armazenado em contagens por minuto em um armazenador de dados, conectado a um microcomputador. O controle do equipamento utilizado e a observação do comportamento dos cavalos, durante o experimento, foram possíveis pela existência de uma sala situada entre as duas baias, dotada de janelas voltadas para o interior de cada baia. Dessa forma, os cavalos puderam ser observados sem notarem a presença do observador, pois o vidro das janelas era recoberto por uma película escura que impossibilitava que os cavalos percebessem o observador, não sendo influenciados no seu comportamento (Figura 1).

O procedimento experimental seguiu um protocolo pré-estabelecido com a finalidade de reduzir efeitos variáveis externos. O confinamento no interior das baias ocorreu 12 horas antes de iniciar os procedimentos experimentais, com a finalidade de

se promover adaptação, minimizando assim o aumento da ALE, em virtude do comportamento exploratório. O experimento iniciou na manhã seguinte, quando os sensores foram ligados e os dados coletados por 40 minutos, sendo esses considerados como os dados basais da atividade locomotora. Após os 40 minutos de registro dos valores basais, os fármacos foram administrados. A cada dia de experimento utilizaram-se as duas baias.

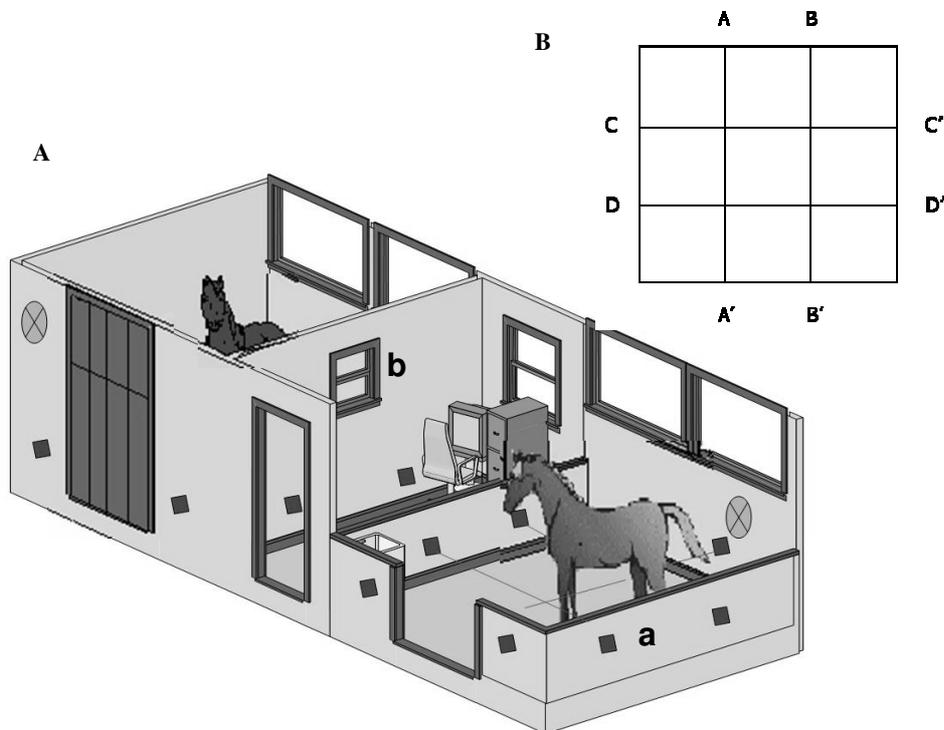


Figura 1. A - Representação das baias comportamentais em que se observa a disposição dos sensores fotoelétricos (a) e da janela de visualização (b). B - Representação da disposição dos pares de sensores fotoelétricos na baia.

A observação foi feita por um período ininterrupto de 3 horas para a avaliação do efeito sedativo ou excitatório dos fármacos sobre a ALE e AC. Em seguida, os sensores foram desligados e os dados transferidos para um disquete de 1,4 *megabytes* de capacidade, uma vez que as interrupções do feixe de luz correspondentes a cada

fotocélula foram convertidas em contagens por minuto, registradas como somatório a cada 5 minutos.

A soma dos valores de cada baia, correspondendo aos quatro feixes de luz, foi realizada estabelecendo-se a média em cada intervalo de tempo. A ALE foi mensurada nos tempos antes da aplicação dos fármacos aos: 40 minutos (-40), 20 minutos (-20) e aos 10 minutos (-10), e imediatamente antes da administração (0) e a partir da aplicação dos fármacos aos 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos (Figura 2).

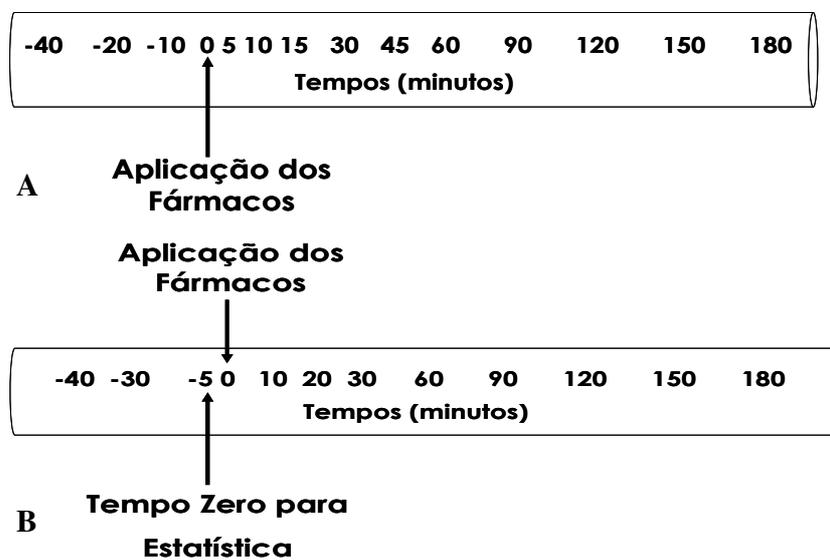


Figura 2. Esquema para intervalos de tempos para avaliação da atividade locomotora espontânea (ALE) em (A) e em (B) para altura de cabeça (AC) em relação ao solo.

A sedação também foi quantificada pelo método de altura da cabeça (AC), mensurando-se a distância em metros do lábio inferior ao chão por meio de uma régua graduada pintada na parede das baias. Para a diminuição das diferenças da AC, decorrentes de variações individuais da altura dos cavalos, os resultados obtidos foram transformados em percentuais de variação, ou seja, os valores basais de cada cavalo foram transformados em percentual e, a partir deste, as diferenças percentuais foram calculadas para cada tempo de avaliação (Equação 1), sendo essas diferenças usadas

para a análise estatística. Os dados foram coletados 40 minutos antes da aplicação dos fármacos (-40), após 30 minutos da aplicação dos fármacos (-30) e aos 5 minutos imediatamente antes da administração das fármacos (-5) e, a partir da aplicação dos fármacos, aos 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos. Para AC, o tempo zero para fins estatísticos, foi o tempo (-5), sendo somados os valores de todos os tempos anteriores, e usado a média, para o cálculo do percentual de variação.

$$\text{(Equação 1)} \quad \text{Percentual de variação da AC } (\Delta\text{AC}(\%)) = \frac{100 \times \text{Valor da AC (m) do tempo avaliado}}{\text{Valor da AC (m) do tempo basal}} - 100$$

Em que,

$$\text{Percentual de variação da AC } (\Delta\text{AC}(\%)) = \text{Negativo} \quad \text{Menor AC em relação ao tempo basal}$$

$$\text{Percentual de variação da AC } (\Delta\text{AC}(\%)) = \text{Positivo} \quad \text{Maior AC em relação ao tempo basal}$$

4. AVALIAÇÃO DO LIMIAR DE RESPOSTA AO ESTÍMULO NOCICEPTIVO (ANTINOCICEPÇÃO)

A avaliação do limiar de resposta ao estímulo nociceptivo (efeito antinociceptivo) foi realizada nas instalações do setor de Equinocultura da FCAV/UNESP, campus de Jaboticabal. Os cavalos foram colocados individualmente em cada baia com o intuito de minimizar os estímulos externos, assim como restringir ao máximo a sua movimentação, diminuindo a interferência na avaliação da resposta nociceptiva. O

estímulo usado para promover resposta nociceptiva foi o térmico, por meio de uma lâmpada de projeção de calor com um feixe de luz de intensidade fixa, direcionado para a região da falange proximal do membro torácico (Figura 3).

Dessa forma, mensurou-se o tempo necessário para ocorrer o reflexo de retirada do membro frente à exposição ao estímulo térmico, determinando a latência para o reflexo de retirada do membro (RRM) (QUEIROZ-NETO et al. 1998). Antes da aplicação do estímulo nociceptivo, a pele da região da falange proximal do membro torácico foi devidamente tricotomizada e tingida com tinta preta à base de água. Esse procedimento teve como finalidade uniformizar a reflexão de luz e, conseqüentemente, a absorção uniforme de calor.

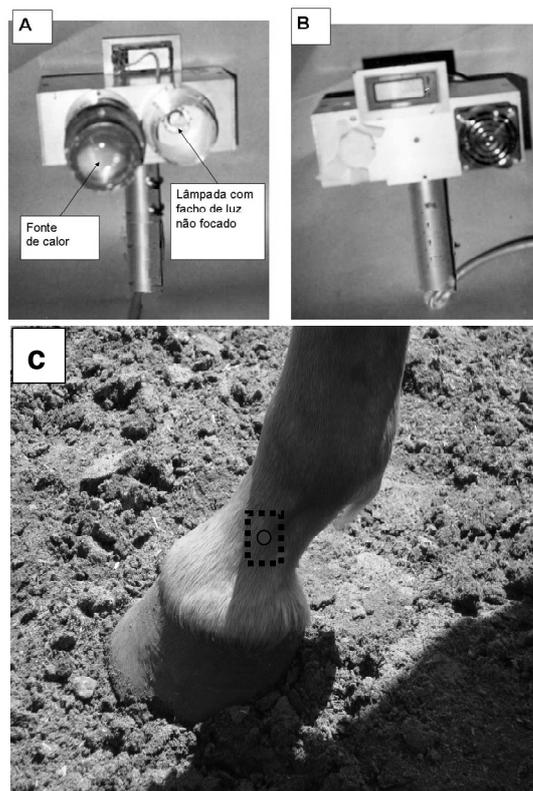


Figura 3. Lâmpada irradiante de calor, utilizada como fonte de estímulo doloroso nos testes de antinocicepção em equinos. Em A, visão frontal e, em B, visão posterior. Em C, representação da região anatômica para onde foi direcionado o feixe de luz focalizada como estímulo doloroso.

A interrupção do estímulo doloroso ocorreu sempre que se percebia a retirada do membro ou quando o tempo de exposição à fonte de calor alcançou o máximo de 10 segundos, prevenindo-se injúria dos tecidos. O limiar de resposta ao estímulo térmico foi avaliado antes da aplicação dos tratamentos aos 10 minutos (-10), imediatamente antes da administração dos fármacos (0) e aos 10, 20, 30, 45, 60, 90 minutos após a mesma.

Os locais para aplicação do feixe de luz foram alternados a cada tratamento e antes da aplicação do estímulo uma lâmpada auxiliar, que não irradiava calor, era acionada até que o animal não demonstrasse qualquer reação, com o intuito do mesmo não associar a luz ao estímulo aplicado. Antes da aplicação dos fármacos o tempo basal de reação foi tomado em triplicata para tirarmos desses tempos o nosso valor basal, garantindo assim que os resultados obtidos fossem realmente do estímulo doloroso e não apenas de reação a luz.

5. AVALIAÇÃO CLÍNICA E DAS VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS

As avaliações foram efetuadas no Laboratório Experimental do Departamento de Clínica e Cirurgia da FCAV-UNESP, campus de Jaboticabal. Todos os cavalos (n=6) foram preparados um dia antes do experimento, com realização de tricotomia nas duas faces laterais e bordos ventrais do pescoço (região da goteira jugular), sendo submetidos a jejum sólido de 12 horas e hídrico de 2 horas. Os dados foram coletados no menor intervalo de tempo possível, entre uma e outra variável, para uma boa relação entre as mesmas. Os tempos usados foram: cinco minutos imediatamente anterior à administração da associação dos fármacos (-5) e aos 5, 10, 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após a administração da associação. Os dados para as pressões arteriais foram ainda coletados após 1 minuto da aplicação dos fármacos. Os tempos e os parâmetros avaliados estão resumidos no (Quadro 1).

5.1. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

As pressões arteriais foram avaliadas por meio de monitor multiparamétrico³ pelo método invasivo através da cateterização da artéria carótida esquerda. Um cateter 20G⁴ foi inserido na artéria carótida e conectado a um tubo extensor⁵ de 60 cm. Para lavagem do cateter e do tubo extensor, foi utilizada solução de cloreto de sódio a 0,9% heparinizada (10 UI/mL de heparina sódica). As seguintes variáveis foram avaliadas: frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto, pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em mmHg. Foram avaliados também os parâmetros eletrocardiográficos⁶: Ps (duração da onda P), PR (intervalo PR), QRS (duração do complexo QRS) e intervalo QT, além de serem registrados os achados eletrocardiográficos durante os tempos de coleta.

Quadro 1. Intervalos de tempos utilizados para as coletas de dados das variáveis analisadas em equinos, tratados com a associação tramadol (3mg/kg) e xilazina (0,5mg/kg), por via intravenosa (TT3).

Variável	Tempos									
	-5		1	5	10	15	30	45	60	90
FC	X			X	X	X	X	X	X	X
PAS	X	Tempo (0) Aplicação da associação	X	X	X	X	X	X	X	X
PAD	X		X	X	X	X	X	X	X	X
PAM	X		X	X	X	X	X	X	X	X
TR	X			X	X	X	X	X	X	X
FR	X			X	X	X	X	X	X	X
ECG	X			X	X	X	X	X	X	X
HEMOGASOMETRIA	X			X		X	X		X	X
MOVIMENTOS INTESTINAIS	X			X	X	X	X	X	X	X

³ Monitor Multiparamétrico DX2010 Dixtal;

⁴ Cateter 20G Jelco;

⁵ Tubo Extensor 60 cm BD;

⁶ ECG –TEB –Ind. Bras.

O eletrocardiograma foi padronizado na velocidade de 50 mm/s, sensibilidade de 1mV=1cm, e a derivação II foi à escolhida para análise das variáveis. Os eletrodos seguiram a distribuição, segundo o sistema de derivação bipolar ápice-base, posicionando-se o eletrodo amarelo no lado esquerdo acima do ápice cardíaco, logo atrás do olecrano; e o eletrodo vermelho no lado direito, cranial à escápula, próximo à veia jugular (DINIZ et al., 2008). Os mesmos foram fixados a agulhas colocadas na pele por meio de garras tipo “jacaré”. Antes da colocação das agulhas, a pele foi preparada por tricotomia e assepsia com álcool a 70% e anestesiada com bupivacaína⁷ 0,5%.

5.2. FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E HEMOGASOMETRIA

A frequência respiratória (FR) foi mensurada por meio da contagem dos movimentos intercostais, sendo anotados os movimentos respiratórios durante 1 minuto. Para avaliação das variáveis hemogasométricas⁸ (Na⁺ (mmol/L) – Sódio, K⁺ (mmol/L) – Potássio, pH, P_aO₂ (mmHg) – Pressão Parcial de Oxigênio no sangue arterial, P_aCO₂ (mmHg) – Pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial, Ht% - hematócrito, HCO₃⁻ (mmol/L) - bicarbonato, SatO₂ – Saturação de oxigênio na hemoglobina do sangue arterial, amostras de sangue arterial foram colhidas da artéria carótida em seringas plásticas previamente heparinizadas⁹. Após a coleta, a seringa foi vedada e o material acondicionado em gelo e levado imediatamente para análise. Antes da realização do exame, o sangue foi homogeneizado e o aparelho corrigido para a temperatura do cavalo no momento da coleta.

5.3. TEMPERATURA RETAL

A temperatura retal (TR) foi a última variável aferida para evitar desconforto do animal e alteração das demais variáveis. A coleta desse dado foi feita por meio de

⁷ Cloridrato de Bupivacaína 0,5% - Cristália

⁸ Hemogasômetro - Omni

⁹ Heparina Sódica 5000 UI/mL

termômetro digital, direcionando-o para a mucosa retal, evitando assim que fosse aferida a temperatura do bolo fecal.

5.4. AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE INTESTINAL

A motilidade intestinal foi medida segundo metodologia descrita por TEIXEIRA NETO et al. (2004), sendo os flancos divididos em 2 quadrantes cada, e o lado direito dividido em uma porção dorsal, para avaliação do funcionamento da válvula íleo-cecal, ceco e cólon dorsal direito (MOTLDCD) e uma porção ventral para avaliação do cólon ventral direito (MOTLDCV); o lado esquerdo também foi dividido numa porção dorsal para avaliação da motilidade do cólon dorsal esquerdo (MOTLECD) e numa porção ventral, para avaliação do cólon ventral esquerdo (MOTLECV). Segundo a metodologia usada, os quadrantes foram examinados e receberam pontuação em escores de 0 a 4, assim descritas:

- 0 – ausência de sons;
- 1 – sons crepitantes, pouco audíveis e abafados, com frequência por minuto igual a 1;
- 2 – sons crepitantes, pouco audíveis e abafados, com frequência por minuto igual a 2;
- 3 – sons tipo borboríngos, audíveis e com frequência de 1 vez por minuto;
- 4 – sons tipo borboríngos, audíveis e com frequência maior que 1 minuto.

Para avaliação da motilidade do lado direito (MOTLD) e do lado esquerdo (MOTLE), foram somadas as motilidades dos quadrantes dos respectivos lados, fazendo assim o total geral do lado correspondente, como segue:

- $MOTLD = MOTLDCD + MOTLDCV$ (Máximo de pontuação - 8);
- $MOTLE = MOTLECD + MOTLECV$ (Máximo de pontuação - 8).

Para avaliação da Motilidade Total (MOTT), foram somadas as motilidades totais dos lados direito e esquerdo:

- $MOTT = MOTLD + MOTLE$ (Máximo de pontuação -16).

A avaliação do funcionamento intestinal perdurou por até 6 horas, a contar da aplicação dos fármacos, ou até que o funcionamento voltasse aos valores basais.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis paramétricas (FC, FR, PAS, PAD, PAM, TR, ALE, RMM, AC, e as obtidas com a hemogasometria arterial e eletrocardiografia), foram submetidas à análise de variância (Teste F) e, a partir desta, caso fossem significativas, submetidas ao teste de Tukey, para comparação das médias entre os grupos e os tempos avaliados dentro de cada tratamento. Em todos os testes, o nível de significância adotado foi de 5%. Antes da realização da análise de variância, os dados foram submetidos aos testes das pressuposições para normalidade dos erros (Teste de Cramer-von Mises ou Kolmogorov Smirnov, ou gráficos de normalidade [box-plot ou gráfico de folhas]) e homogeneidade das variâncias (homocedasticidade) (Teste de Brown and Forsythe), com nível de significância estipulado em 5%.

Para as variáveis de motilidade intestinal, procedeu-se a realização dos testes não paramétricos de Kruskal-Wallis, para comparação dos tempos, dentro da mesma variável e do teste de Wilcoxon para comparação das variáveis entre si. Em todos os testes, o nível de significância estipulado foi de 5% (VIEIRA, 2004). Ainda para as variáveis ALE e AC, foram feitas análises de regressão polinomial, com nível de significância estipulado em 5%. Os dados foram analisados em programa estatístico SAS (*Statistical Analysis System*) nos módulos apropriados.

Para as variáveis paramétricas que não atenderam às pressuposições da análise de variância, os dados foram transformados pelo método proposto por BARTLETT (1947) ou de acordo com o modo apropriado do programa SAS.

IV. RESULTADOS

1. ATIVIDADE LOCOMOTORA ESPONTÂNEA (ALE)

Os dados para ALE foram coletados por 180 minutos, sendo que, no tempo estipulado para avaliação, os valores foram obtidos levando-se em consideração os cinco minutos anteriores ao tempo estipulado, sendo esses valores somados e contabilizados como interrupções por minuto.

Após análise, os dados de ALE não atenderam às pressuposições para normalidade dos erros e homogeneidade das variâncias, sendo então transformados segundo o método de Bartlett, por $Y=Y^{0,23}$. Dessa forma, as pressuposições foram aceitas (Tabela1).

Os cavalos que receberam o tramadol isolado, nas diferentes doses, apresentaram alguns efeitos adversos; embora não quantificados, esses pareciam ser mais exacerbados no grupo TT5. Os efeitos adversos observados foram tremores musculares, inicialmente localizados nos membros pélvicos e, em sequência, na região dos membros torácicos, pescoço e tórax, comportamento estereotipado (levantar e baixar a cabeça repetidamente) e deambulação.

Entre as médias totais dos grupos tratados com tramadol (TT2, TT3 e TT5), diferenças significativas ($P<0,05$) foram observadas com o grupo TT5 obtendo maior média, porém entre esses grupos e os tratados com xilazina (TTX e TX) estas não foram significativas ($P>0,05$). Os grupos TX e TTX também não foram diferentes entre si ($P>0,05$) (Tabela 1).

Ao se aplicar o teste de regressão polinomial nos grupos tratados com tramadol, verificou-se uma relação linear crescente significativa entre dose e ALE ($P<0,05$) (Tabela 2) (Figura 4).

No grupo que recebeu a associação, a xilazina se mostrou pouco efetiva em prevenir os efeitos observados nos cavalos que receberam somente o tramadol, sendo ainda percebidos os movimentos estereotipados descritos anteriormente, além dos tremores musculares, embora tenham sido menos evidentes.

TABELA 1. Atividade locomotora espontânea (ALE), em interrupções por minuto, de equinos (n=30) tratados com administração de tramadol nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) e associado à xilazina (0,5 mg/kg), na dose de 3 mg/kg (TTX), ou somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX) por via intravenosa (dados transformados segundo o método de Bartlett por $Y=Y^{0,23}$).

Estatística		P (significância)
F para Tratamentos	2,72	P<0,05
CV	39,71	
Médias dos Tratamentos		
TT2	1,35 (1,97) ^a	
TT3	1,52 (2,67) ^a	
TT5	1,63 (3,15) ^b	
TTX	1,60 (2,72) ^{ab}	
TX	1,53 (2,74) ^{ab}	
Brown and Fortsythe (F=1,65; P=0,16)		
Erros com distribuição aproximadamente normal pelos gráficos de normalidade.		

* Dentro do parêntese, média da atividade locomotora espontânea em interrupções por minuto (dados não transformados) dos tratamentos; * Médias seguidas de mesma letra não diferem pelo teste de Tukey a $P>0,05$.

Avaliando a ALE no decorrer do tempo, dentro de cada grupo isoladamente, observou-se aumento em relação ao tempo inicial (0) no grupo tratado com a associação de tramadol e xilazina (TTX) nos tempos (90) e (120), com os demais grupos mantendo-se sem alterações, em relação aos tempos basais (Tabela 3).

TABELA 2. Análise de regressão polinomial aplicada aos valores da atividade locomotora espontânea (ALE), em interrupções por minuto, de equinos (n=18) submetidos à aplicação intravenosa do tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) (dados transformados segundo o método de Bartlett por $Y=Y^{0,23}$).

Estatística		P (significância)
F para Tratamentos	7,24	P<0,05
CV	43,12	
Equação da Reta		
Efeito Linear		$Y=1,21+0,09x$

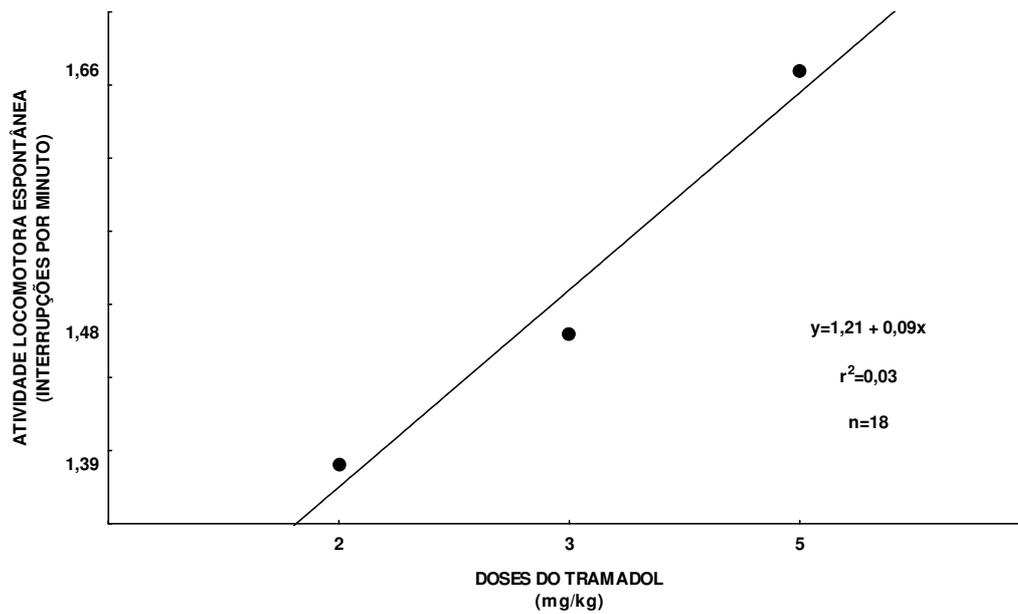


Figura 4. Representação gráfica da função $Y=1,21 + 0,09x$ obtida pela análise de regressão polinomial dos valores da atividade locomotora espontânea (ALE) em interrupções por minuto, em resposta a doses crescentes de tramadol (2, 3 e 5 mg/kg), aplicadas por via intravenosa, em equinos (dados transformados).

TABELA 3. Atividade locomotora espontânea (ALE), em interrupções por minuto, dentro dos tratamentos e no decorrer do tempo (minutos), de equinos (n=30) tratados com tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) e associado à xilazina (0,5 mg/kg), na dose de 3 mg/kg (TTX), ou somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX) por via intravenosa (dados transformados segundo o método de Bartlett por $Y=Y^{0,23}$).

TRAT	TEMPO (MINUTOS)													
	-40	-20	-10	0	5	10	15	30	45	60	90	120	150	180
TT2	1,58 ^a	1,40 ^a	1,72 ^a	1,33 ^a	1,58 ^a	1,42 ^a	1,25 ^a	1,38 ^a	1,45 ^a	1,04 ^a	1,07 ^a	1,20 ^a	1,29 ^a	1,23 ^a
	(2,11)	(1,93)	(4,39)	(1,49)	(2,77)	(2,17)	(1,61)	(1,47)	(1,73)	(1,18)	(1,10)	(1,43)	(1,87)	(2,07)
TT3	1,74 ^a	1,56 ^a	2,08 ^a	1,75 ^a	1,51 ^a	1,35 ^a	1,31 ^a	1,37 ^a	1,32 ^a	1,49 ^a	1,35 ^a	1,61 ^a	1,51 ^a	1,59 ^a
	(4,25)	(2,21)	(5,77)	(2,80)	(3,58)	(2,44)	(1,95)	(1,67)	(0,99)	(1,72)	(2,06)	(2,53)	(2,69)	(2,75)
TT5	1,97 ^a	1,97 ^a	1,78 ^a	1,21 ^a	1,72 ^a	1,78 ^a	1,86 ^a	1,59 ^a	1,40 ^a	1,35 ^a	1,71 ^a	1,41 ^a	1,59 ^a	1,54 ^a
	(5,09)	(4,71)	(3,29)	(1,10)	(3,45)	(3,59)	(3,91)	(2,85)	(2,02)	(2,33)	(3,21)	(1,73)	(4,39)	(2,45)
TTX	1,65 ^{ab}	1,68 ^{ab}	1,41 ^{ab}	1,04 ^a	0,83 ^a	1,70 ^a	1,52 ^a	1,78 ^a	1,68 ^a	1,83 ^a	2,08 ^b	2,00 ^b	1,63 ^a	1,63 ^a
	(2,61)	(2,59)	(1,66)	(0,58)	(0,68)	(2,61)	(1,79)	(2,98)	(2,74)	(3,64)	(5,83)	(5,05)	(2,67)	(2,62)
TX	1,72 ^a	1,53 ^a	1,30 ^a	1,07 ^a	1,22 ^a	1,36 ^a	1,56 ^a	1,40 ^a	1,60 ^a	1,68 ^a	1,62 ^a	1,71 ^a	1,88 ^a	1,78 ^a
	(3,58)	(2,16)	(1,12)	(0,45)	(1,12)	(1,98)	(2,58)	(1,55)	(3,27)	(3,55)	(3,40)	(3,64)	(5,47)	(4,55)

* Médias seguidas de mesma letra, minúsculas na linha, não diferem pelo teste de Tukey a $P>0,05$. Entre parênteses, médias dos dados não transformados nos tempos, em interrupções por minuto.

2. ALTURA DE CABEÇA (AC)

Após análise dos dados, as pressuposições de normalidade dos erros e homogeneidade das variâncias não foram atendidas. Dessa forma, os dados foram submetidos ao teste de esfericidade proposto por Bartlett (1947), que não verificou a regularidade da heterocedasticidade não permitindo assim, a transformação dos dados.

Com isso, os dados tiveram que ser submetidos aos testes não paramétricos de Kruskal Wallis para análise da variável dentro de cada grupo, nos intervalos de tempo de mensuração, e pelo teste de Wilcoxon para verificação das diferenças entre grupos.

Os cavalos submetidos aos tratamentos TTX e TX mostraram características claras de sedação, tais como: ptose de lábios e pálpebras, abaixamento de cabeça e salivação. Entre esses grupos (TTX e TX) não foram observadas diferenças significativas ($P > 0,05$), sendo diferentes ($P < 0,05$) dos grupos TT2, TT3 e TT5 (Tabela 4).

Nos grupos que receberam o tramadol isolado (TT2, TT3 e TT5), foram observadas diferenças significativas ($P < 0,05$) entre os cavalos que receberam o tratamento TT3 e os que receberam os tratamentos TT2 e TT5, sendo esses dois últimos não diferentes entre si ($P > 0,05$) (Tabela 4).

Ao submeter os grupos tratados somente com tramadol (TT2, TT3 e TT5) ao teste de regressão polinomial, os grupos apresentaram relação de efeito quadrática significativa ($P < 0,05$), representada pela equação: $Y = 27,66 - 20,37x + 2,99x^2$ (Tabela 5) (Figura 5), em que o aumento da dose determina inicialmente uma diminuição da AC (aumento do percentual de variação negativo da AC) até a dose, estimada pela função da regressão, de 3,5 mg/kg. A partir desse ponto, o aumento da dose determina elevação da AC com aumento do percentual de variação positivo.

TABELA 4. Análise do percentual de variação, da altura da cabeça (AC) em relação ao solo, de equinos (n=30) submetidos ao tratamento com tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) ou associado à xilazina (0,5 mg/kg), na dose de 3 mg/kg (TTX), ou somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX) por via intravenosa.

TRATAMENTOS		TT2	TT3	TT5	TX	TTX
	z		3,94	1,55	5,16	4,26
TT2	p	-	<0,001	0,12	<0,001	<0,001
	z			4,94	3,97	5,42
TT3	p	-	-	<0,001	<0,001	<0,03
	z				5,42	4,29
TT5	p	-	-	-	<0,001	<0,001
	z					1,57
TX	p	-	-	-	-	0,12

* Estatisticamente diferentes quando $P < 0,05$ pelo teste de Wilcoxon.

TABELA 5. Análise de regressão polinomial do percentual de variação, em relação ao tempo basal, da altura da cabeça (AC) em relação ao solo de equinos (n=18) submetidos ao tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 (TT5) mg/kg, por via intravenosa.

Estatística		P (significância)
F para Tratamentos	16,61	$P < 0,05$
r^2	0,17	
Equação da Regressão		
Efeito Quadrático	$Y = 27,66 - 20,37x + 2,99x^2$	

* Distribuição aproximadamente normal pelos gráficos de normalidade.

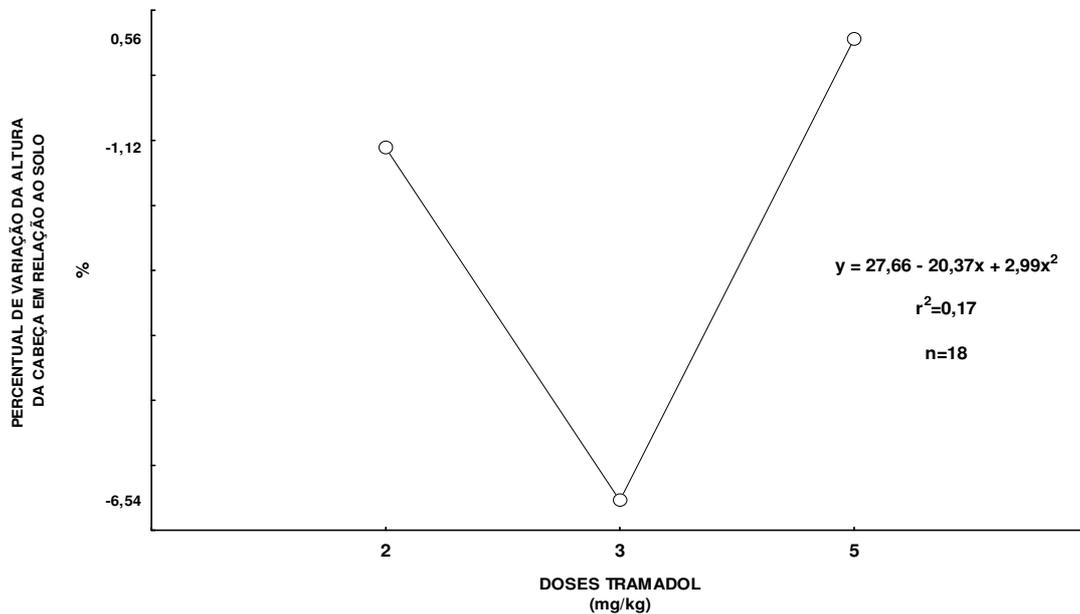


Figura 5. Representação gráfica da função $Y = 27,66 - 20,37x + 2,99x^2$ obtida pela análise de regressão polinomial dos valores dos percentuais de variação, em relação ao tempo basal, da altura da cabeça (AC) em metros, em resposta a doses crescentes de tramadol (2, 3 e 5 mg/kg), por via intravenosa, em equinos.

Ao observar o percentual de variação da AC no decorrer do tempo de cada grupo isoladamente (Tabela 6) (Figuras 6 e 7), observou-se que o grupo TT2 não apresentou variação significativa ($P > 0,05$) entre os tempos; para o grupo TT3, as variações da AC foram significativas nos tempos (60) e (180) em relação ao tempo (10), porém sem significância para o tempo (-5). No grupo TT5, não se observou variação significativa ($P > 0,05$) nas médias durante os intervalos de avaliação.

Para o grupo TTX, não se observou diferenças significativas entre as médias ($P > 0,05$) entre os tempos, ao contrário do grupo TX, no qual aos 10 e 20 minutos de avaliação, após aplicação do fármaco, o percentual de variação negativo foi significativo ($P < 0,05$) (menor AC) em relação ao tempo basal, não sendo diferente nos demais tempos.

TABELA 6. Valores médios dos percentuais de variação, em relação ao tempo basal, para altura da cabeça (AC) em relação ao solo, de equinos tratados com tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 mg/kg (TT5) e associado à xilazina (0,5 mg/kg), na dose de 3 mg/kg (TTX), ou somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX) por via intravenosa.

TRAT	TEMPOS								
	-5	10	20	30	60	90	120	150	180
TT2	0 ^a	3,98 ^a ± 4,74	0,92 ^a ± 5,80	0,91 ^a ± 4,10	0,15 ^a ± 5,36	-2,14 ^a ± 4,47	-6,73 ^a ± 9,02	-2,14 ^a ± 5,56	0,15 ^a ± 6,10
TT3	0 ^{ab}	-12,84 ^a ± 4,10	-5,96 ^{ab} ± 6,32	-12,84 ^{ab} ± 9,87	-12,08 ^b ± 4,51	-9,79 ^{ab} ± 4,74	-4,43 ^{ab} ± 6,75	-3,67 ^{ab} ± 8,20	2,44 ^b ± 6,91
TT5	0 ^a	4,74 ^a ± 3,45	0,92 ^a ± 2,91	-0,61 ^a ± 3,75	2,45 ^a ± 7,49	-7,49 ^a ± 11,39	3,21 ^a ± 2,51	-0,61 ^a ± 4,74	3,98 ^a ± 3,75
TX	0 ^a	-41,90 ^b ± 7,16	-38,07 ^b ± 6,60	-18,96 ^{ab} ± 1,48	-13,61 ^{ab} ± 2,11	-10,55 ^{ab} ± 6,96	-9,79 ^{ab} ± 9,48	-12,84 ^{ab} ± 6,92	-6,73 ^{ab} ± 6,27
TTX	0 ^a	-26,61 ^a ± 21,90	-21,25 ^a ± 0,21	-12,84 ^a ± 15,07	-13,61 ^a ± 7,98	-14,37 ^a ± 8,04	-9,79 ^a ± 15,80	-7,49 ^a ± 12,11	-6,73 ^a ± 5,80

* Médias ± DP seguidas de mesma letra, minúsculas na linha, não diferem pelo teste de Kruskal Wallis a P>0,05.

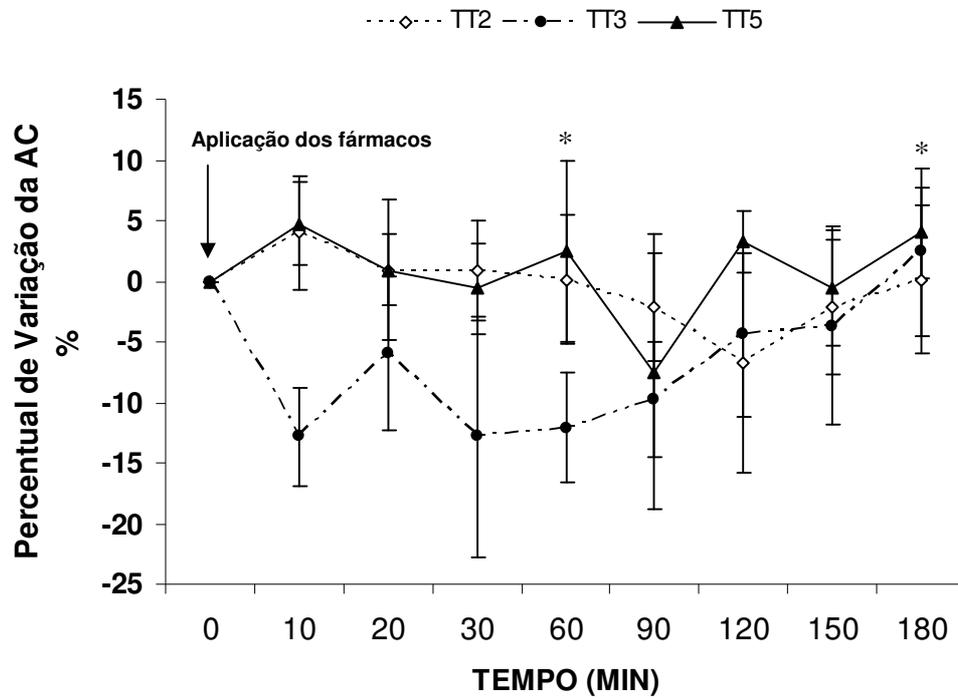


Figura 6. Evolução das médias dos percentuais de variação, em relação ao tempo basal, da altura da cabeça (AC), em metros, em relação ao solo, no decorrer do tempo (minutos), de equinos tratados com tramadol, nas doses de 2 (TT2), 3 (TT3) e 5 (TT5) mg/kg por via intravenosa. * Médias diferentes ($p < 0,05$) em relação ao tempo 10 para o TT3 pelo teste de Kruskal Wallis.

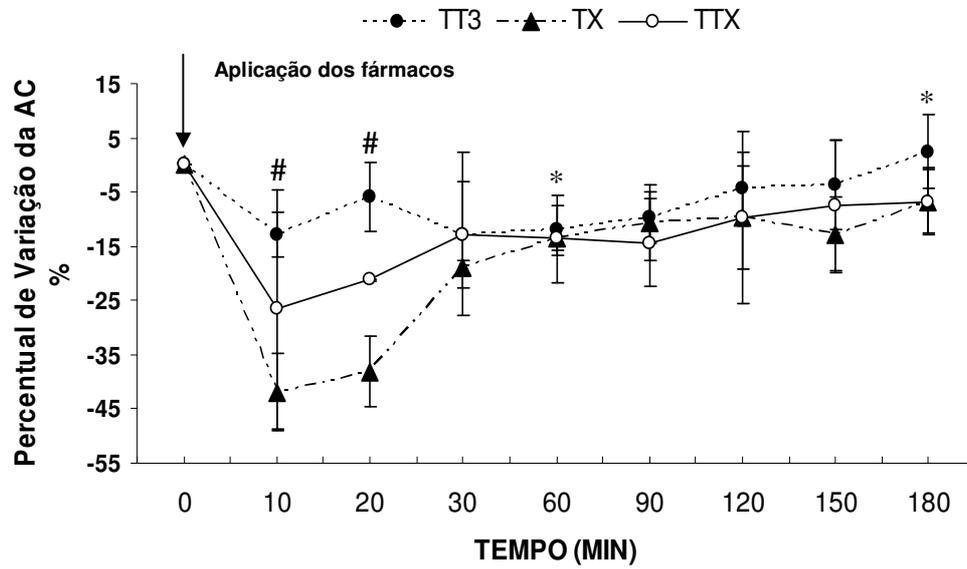


Figura 7. Evolução das médias dos percentuais de variação, em relação ao tempo basal, da altura da cabeça (AC) em metros, no decorrer do tempo (min), de equinos tratados com tramadol, na dose de 3 mg/kg (TT3), ou associado à xilazina (0,5 mg/kg) TTX ou tratados somente com xilazina (0,5 mg/kg) (TX) por via intravenosa. # Médias diferentes ($p < 0,05$) em relação ao tempo basal para TX; * Médias diferentes ($p < 0,05$), em relação ao tempo 10, para TT3, pelo teste de Kruskal Wallis.

3. LIMIAR DE RESPOSTA AO ESTÍMULO NOCICEPTIVO

Os dados de latência para resposta de retirada do membro (RRM) na análise de variância não apresentaram a normalidade e homocedasticidade exigidas. Dessa forma, os dados foram transformados por $1/\sqrt{y}$ pelo método apropriado do programa SAS. Com essa transformação, as pressuposições da análise de variância foram satisfeitas. Os tratamentos TT3, TTX e TX não apresentaram diferenças significativas ($P>0,05$) entre si, nem dentro do grupo nos intervalos dos tempos analisados (Tabela 7).

4. AVALIAÇÃO CARDIOVASCULAR

4.1 AVALIAÇÃO DAS PRESSÕES ARTERIAIS

As pressuposições da análise de variância para PAS, PAD e PAM foram satisfeitas. Para a variável PAS, há diferença significativa ($P<0,05$) entre os tempos analisados; para as variáveis PAD e PAM, não foram constatadas diferenças significativas entre os tempos ($P>0,05$) (Tabela 8). As variáveis PAS, PAD e PAM apresentaram elevação, embora não significativa ($P>0,05$), após 1 minuto da aplicação dos tratamentos, sendo esse valor significantemente maior ($P<0,05$), na variável PAS, em relação aos tempos 10, 15, 60 e 90 (Tabela 9), embora esses tempos fossem estatisticamente iguais ao tempo basal (-5) ($P>0,05$). A PAM e PAD não acompanharam o comportamento da PAS e se mantiveram sem alterações significativas entre os tempos analisados (Tabela 9).

TABELA 7. Resposta nociceptiva a estímulo térmico pela retirada do membro em segundos de equinos (n=18), tratados com tramadol, na dose de 3 mg/kg (TT3) ou associado à xilazina (0,5 mg/kg), na dose de 3 mg/kg (TTX) ou tratados somente com xilazina, na dose de 0,5 mg/kg (TX), por via intravenosa.

TRATAMENTOS	TEMPOS (min)								MÉDIA ±DP
	-10	0	10	20	30	45	60	90	
TT3	4,75a ±1,48	5,20a ±2,28	5,20a ±2,51	4,53a ±1,74	4,20a ±1,24	3,55a ±0,93	3,42a ±1,36	3,12a ±0,90	4,25 ^A
TTX	4,18a ±1,75	5,28a ±2,35	5,17a ±2,13	4,23a ±1,17	3,87a ±1,07	4,07a ±1,08	3,23a ±0,94	2,90a ±0,68	4,12 ^A
TX	4,28a ±1,51	4,45a ±1,17	4,37a ±0,94	5,02a ±0,90	4,45a ±1,43	3,77a ±0,91	3,62a ±1,39	3,18a ±0,62	4,14 ^A

* F para Tratamentos - 0,25; CV - 16,15; Brown and Forsythe (F=1,03; P>0,05) ; Cramer-von Mises (W=0,04, P>0,25). Médias ± Desvio Padrão (DP) seguidos de letra minúscula na linha e maiúsculas na coluna, não diferem pelo teste de Tukey a P>0,05. Estatística dos grupos foi feita após transformação dos dados por 1/√y para atender as pressuposições da análise de variância.

TABELA 8. Valores da análise de variância das variáveis: pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) em mmHg – de equinos (n=6), submetidos à associação do tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX), por via intravenosa.

Estatística		P (significância)
F para PAS	3,13	P<0,05
CV	13,86	
F para PAM	1,63	P=0,14
CV	13,32	
F para PAD	0,55	P=0,81
CV	18,75	

* As pressuposições de homogeneidade das variâncias (homocedasticidade) e normalidade dos erros foram aceitas pelos Testes de Brown and Fortsythe (F=0,65; P=0,74) e Cramer-von mises (W=0,05; P>0,25) respectivamente.

4.2. ELETROCARDIOGRAFIA

As pressuposições da análise de variância para as variáveis eletrocardiográficas estudadas foram atendidas (Tabela 10). Dentre as variáveis estudadas, apenas a FC teve variação significativa durante o tempo de análise (P<0,05); para as demais variáveis não foram observadas variação significativa (P>0,05) (Tabela 11). As variações da FC ocorreram principalmente entre os tempos -5, 10 e 90, observando-se inicialmente, embora de forma não significativa, diminuição gradual dos valores nos primeiros 10 minutos de experimento, com maior média alcançada aos 90 minutos do estudo em relação ao tempo basal (Tabela 11).

Para as variáveis P, PR, QRS e QT não foram observadas diferenças significativas no decorrer do tempo (Tabela 11).

TABELA 9. Avaliação da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) em mmHg de equinos (n=6), no decorrer do tempo (min), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX), por via intravenosa.

VARIÁVEIS	TEMPOS								
	-5	1	5	10	15	30	45	60	90
PAS	168 ^{ab}	210 ^a	168 ^{ab}	154 ^b	152 ^b	168 ^{ab}	167 ^{ab}	165 ^b	164 ^b
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	15,29	22,47	21,93	15,53	22,41	32,56	24,70	22,19	28,17
PAM	131 ^a	164 ^a	140 ^a	133 ^a	133 ^a	140 ^a	142 ^a	140 ^a	145 ^a
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	10,42	14,72	13,53	12,03	17,86	30,16	23,38	19,56	18,57
PAD	117 ^a	133 ^a	116 ^a	113 ^a	112 ^a	113 ^a	119 ^a	116 ^a	124 ^a
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	37,85	19,25	9,07	11,44	19,83	28,93	20,30	24,43	12,52

* (Média ± Desvio Padrão) Médias seguidas de mesmas letras, minúsculas na linha, não diferem entre si pelo teste de Tukey a $P > 0,05$.

TABELA 10. Análise de variância das variáveis: frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto, duração da onda P (P) em segundos, duração do intervalo PR (PR) em segundos, duração do complexo QRS (QRS) em segundos e intervalo QT (QT) em segundos de equinos (n=6), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.

Estatística		P (significância)
F para FC	2,37	P<0,05
CV	13,40	
F para P	1,63	P=0,16
CV	21,59	
F para PR	0,02	P=1
CV	22,94	
F para QRS	0,33	P=0,94
CV	18,38	
F para QT	2	P=0,08
CV	5,78	

* As pressuposições de homogeneidade das variâncias (homocedasticidade) e normalidade dos erros foram aceitas pelos Testes de Brown and Fortsythe e Cramer-von mises (W=0,06; P>0,25) respectivamente.

TABELA 11. Análise das variáveis eletrocardiográficas: frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto, duração da onda p (P) em segundos, intervalo PR (PR) em segundos, duração do complexo QRS (QRS) em segundos e intervalo QT (QT) em segundos de equinos (n=6), no decorrer do tempo (min), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.

VARIÁVEIS	TEMPO (min)							
	-5	5	10	15	30	45	60	90
FC	50 ^{ab} ± 5,68	44 ^{ab} ± 4,49	42 ^a ± 2,71	48 ^{ab} ± 8,11	47 ^{ab} ± 5,29	47 ^{ab} ± 5,31	52 ^{ab} ± 6,98	54 ^b ± 10,11
P	0,085 ^a ± 0,025	0,08 ^a ± 0,66	0,07 ^a ± 0,01	0,07 ^a ± 0,02	0,07 ^a ± 0,01	0,07 ^a ± 0,01	0,07 ^a ± 0,01	0,07 ^a ± 0,02
PR	0,21 ^a ± 0,04	0,21 ^a ± 0,05	0,21 ^a ± 0,05	0,21 ^a ± 0,03	0,21 ^a ± 0,32	0,21 ^a ± 0,23	0,21 ^a ± 0,25	0,21 ^a ± 0,46
QRS	0,14 ^a ± 0,04	0,15 ^a ± 0,02	0,15 ^a ± 0,02	0,14 ^a ± 0,03	0,13 ^a ± 0,32	0,13 ^a ± 0,23	0,14 ^a ± 0,25	0,14 ^a ± 0,46
QT	0,43 ^a ± 0,02	0,46 ^a ± 0,03	0,47 ^a ± 0,03	0,46 ^a ± 0,01	0,48 ^a ± 0,32	0,47 ^a ± 0,23	0,45 ^a ± 0,25	0,45 ^a ± 0,46

* Médias seguidas da mesma letra, minúsculas na linha, não diferem pelo teste de Tukey a P>0,05.

5. TEMPERATURA RETAL

As pressuposições da análise de variância para a temperatura retal foram atendidas, não sendo observadas diferenças significativas ($P>0,05$) (Tabela 12).

TABELA 12. Valores médios da temperatura retal ($T^{\circ}\text{C}$) no decorrer do tempo de equinos ($n=6$), submetidos à associação do tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.

VARIÁVEL	TEMPO (min)							
	-5	5	10	15	30	45	60	90
	38 ^a	37,83 ^a	38,03 ^a	38,15 ^a	38,02 ^a	38,07 ^a	37,98 ^a	37,85 ^a
$T^{\circ}\text{C}$	$\pm 0,34$	$\pm 0,66$	$\pm 0,52$	$\pm 0,23$	$\pm 0,32$	$\pm 0,23$	$\pm 0,25$	$\pm 0,46$

* Médias seguidas da mesma letra, minúsculas na linha, não diferem pelo teste F a $P>0,05$. * As pressuposições de homogeneidade das variâncias (homocedasticidade) e normalidade dos erros foram aceitas pelos testes de Brown and Forsythe ($F=0,56$ $P>0,98$) e Cramer-von mises ($W=0,06$; $P>0,25$) respectivamente. **F para Trat: 0,41; CV: 1,06; P=0,89**

6. AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

As pressuposições da análise de variância para a frequência respiratória (FR) foram atendidas, sendo observadas diferenças significativas ($P < 0,05$) no decorrer do tempo (Tabela 13). Após a aplicação da associação no tempo 5, houve redução da FR que perdurou até o tempo 30, normalizando-se aos 45 minutos após a aplicação do protocolo. O pico de depressão respiratória foi observado aos 15 minutos após a aplicação do tratamento, com média de 16 movimentos respiratórios por minuto.

7. HEMOGASOMETRIA

As pressuposições da análise de variância para as variáveis hemogasométricas estudadas foram atendidas, não sendo observadas diferenças significativas ($P > 0,05$) para nenhuma das variáveis estudadas no decorrer do tempo (Tabela 14).

TABELA 13. Frequência respiratória (FR), em movimentos respiratórios por minuto, de equinos ($n=6$), no decorrer do tempo (minutos), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.

VARIÁVEL	TEMPO (min)							
	-5	5	10	15	30	45	60	90
FR	31 ^a	20 ^b	18 ^b	16 ^b	20 ^b	25 ^{ab}	28 ^a	31 ^a
	± 5,32	± 8	± 4,20	± 2,53	± 3,58	± 5,47	± 6,69	± 4,43

* Médias ± DP seguidas da mesma letra não diferem pelo teste de Tukey a $P > 0,05$. F para Trat: 0,80; CV: 2,34; P=0,98.

TABELA 14. Análise das variáveis hemogasométricas (Na⁺ (mmol/L) – Sódio, K⁺ (mmol/L) – Potássio, pH, PO₂ (mmHg) – Pressão parcial de Oxigênio no sangue arterial, PCO₂ (mmHg) – Pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial, Ht% - hematócrito, HCO₃⁻ (mmol/L) - bicarbonato, SatO₂ – Saturação de oxigênio no sangue arterial, – de equinos (n=6), submetidos à associação do tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.

Variáveis	Tempos					
	0	5	15	30	60	90
Na⁺	139,13a ± 1,83	139,2a ± 1,47	139a ± 2,26	142,53a ± 5,05	138,98a ± 2,10	138,88a ± 1,64
K⁺	3,85a ± 0,18	3,83a ± 0,13	3,80a ± 0,20	3,29a ± 0,74	3,64a ± 0,23	3,75a ± 0,14
pH	7,45a ± 0,16	7,43a ± 0,01	7,44a ± 0,02	7,43a ± 0,02	7,45a ± 0,02	7,45a ± 0,02
PO₂	97,75a ± 7,76	91,38a ± 16,11	95,55a ± 8,70	92,5a ± 6,81	95,85a ± 8,38	102,37a ± 26,02
PCO₂	40,67a ± 2,99	41,92a ± 4,24	42,6a ± 5,04	42,72a ± 6,62	41,78a ± 3,93	42,78a ± 2,99
Ht%	33,52a ± 4,61	30,90a ± 5	29,95a ± 2,75	27,58a ± 3,77	29,65a ± 4,11	31,92a ± 4,16
HCO₃⁻	27,35a ± 1,99	27,02a ± 2,40	27,93a ± 2,92	27,75a ± 3,69	28,28a ± 2,74	28,78a ± 1,63
SatO₂	97,6a ± 0,50	96,6a ± 1,36	97,3a ± 0,76	97,38a ± 1,11	97,48a ± 0,62	97,52a ± 1

Médias seguidas de mesma letra, na linha, não diferem pelo teste de Tukey a P<0,05. *Brown and Fortsythe (F=1,36; P=0,27) e Cramer-von mises (W=0,08; P>0,19).

8. AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE INTESTINAL

A motilidade intestinal total (MOTT), obtida pelo somatório dos escores atribuídos aos quadrantes nos lados direito (MOTLD) e esquerdo (MOTLE), diminuiu significativamente (P<0,05), atingindo o mínimo de pontuação no tempo 15 (Tabela 15). Os parâmetros MOTLD e MOTLE se comportaram de forma semelhante com MOTLD,

diminuindo gradativamente ($P < 0,05$) até o tempo 15. Para a variável MOTLE, embora ela também tenha diminuído gradativamente, não foram observadas diferenças significativas no decorrer do tempo (Tabela 15). De forma geral, o comportamento das variáveis MOTLD e MOTLE foi semelhante, seguindo a mesma tendência (Figura 8), porém com medianas diferentes ($P < 0,05$) (Tabela 17).

Os escores de avaliação das variáveis MOTLDCD e MOTLDCV diminuíram gradativamente apresentando o mesmo comportamento (Figura 9) com a mediana dos grupos não apresentando diferenças (Tabela 17), porém, na variável MOTLDCD, a diminuição dos escores no decorrer do tempo foi significativa ($P < 0,05$) (Tabela 16). Para as variáveis MOTLECD e MOTLECV, o comportamento foi similar (Figura 10) com diminuição gradativa dos escores, porém de forma significativa ($P < 0,05$) somente na variável MOTLECD (Tabela 19), contudo as medianas dessas variáveis pelo teste de Wilcoxon não diferiram (Tabela 17).

TABELA 15. Comparação múltipla das variáveis de motilidade intestinal pelo teste de Kruskal-Wallis, de acordo com escores de classificação propostos por TEIXEIRA NETO et al. (2004), em que os dados são expressos em mediana dos escores de classificação para as variáveis motilidade intestinal total (MOTT), motilidade total do lado direito (MOTLD) e motilidade total do lado esquerdo (MOTLE) de equinos (n=6), no decorrer do tempo (min), submetidos à associação do tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.

VARIÁVEIS	TEMPO (min)							
	-5	5	10	15	30	45	60	90
MOTT	16 ^a	13 ^a	11,5 ^b	11,5 ^b	12 ^a	14 ^a	15,50 ^a	16 ^a
P		1,00	0,02	0,03	0,26	1,00	1,00	1,00
MOTLD	8 ^a	6 ^a	5,5 ^b	5,5 ^b	6 ^a	7,5 ^a	8 ^a	8 ^a
P		0,15	0,02	0,02	0,32	1,00	1,00	1,00
MOTLE	8 ^a	7 ^a	6 ^a	6 ^a	6 ^a	8 ^a	8 ^a	8 ^a
P		0,42	0,06	0,73	0,30	1,00	1,00	1,00

* Medianas seguidas de mesma letra na linha não diferem pelo teste de Kruskal-wallis quando $P > 0,05$.

TABELA 16. Comparação múltipla das variáveis de motilidade intestinal pelo teste de Kruskal- Wallis, de acordo com escores de classificação propostos por TEIXEIRA NETO et al. (2004), em que os dados são expressos em mediana dos escores de classificação das variáveis motilidade lado direito cólon dorsal (MOTLDCD), motilidade lado direito cólon ventral (MOTLDCV), motilidade lado esquerdo cólon dorsal (MOTLECD) e motilidade lado esquerdo cólon ventral (MOTLECV) de equinos (n=6), no decorrer do tempo (min), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.

VARIÁVEIS	TEMPOS (min)							
	-5	5	10	15	30	45	60	90
MOTLDCD	4 ^a	3 ^a	2,5 ^b	3 ^a	3 ^a	4 ^a	4 ^a	4 ^a
P		0,50	0,03	0,06	1,00	1,00	1,00	1,00
MOTLDCV	4 ^a	3 ^a	3 ^a	2,5 ^a	3 ^a	4 ^a	4 ^a	4 ^a
P		0,65	0,36	0,10	0,65	1,00	1,00	1,00
MOTLECD	4 ^a	3 ^a	3 ^b	3 ^a	3 ^a	3 ^a	4 ^a	4 ^a
P		1,00	0,04	1,00	0,43	1,00	1,00	1,00
MOTLECV	4 ^a	3 ^a	3 ^a	3 ^a	3 ^a	4 ^a	4 ^a	4 ^a
P		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

*Medianas seguidas da mesma letra na linha não diferem entre si pelo teste de Kruskal-wallis quando $P > 0,05$.

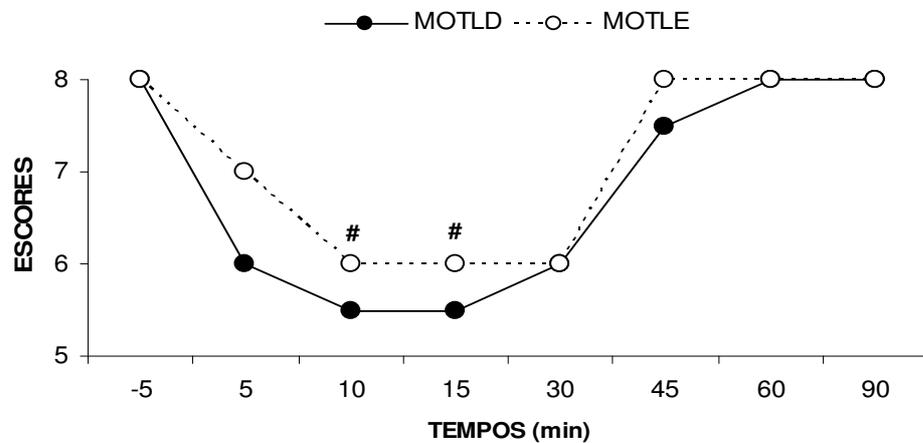


Figura 8. Evolução das medianas das variáveis motilidade total do lado direito (MOTLD) e motilidade total do lado esquerdo (MOTLE) no decorrer do tempo em equinos (n=6), tratados com a associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg), por via intravenosa. # Medianas diferentes ($P < 0,05$) em relação aos tempos basais para MOTLD pelo teste de Kruskal Wallis.

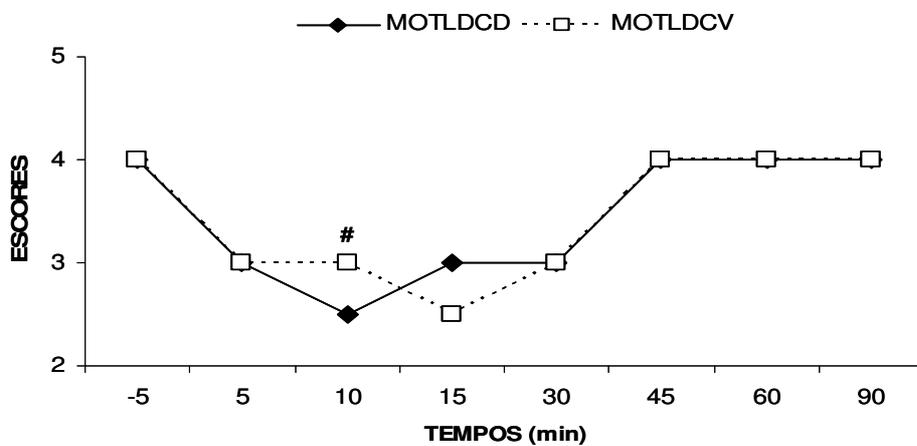


Figura 9. Evolução das medianas das variáveis motilidade lado direito cólon dorsal (MOTLDCD) e motilidade lado direito cólon ventral (MOTLDCV) no decorrer do tempo em equinos (n=6), tratados com a associação Tramadol (3 mg/kg) e Xilazina (0,5 mg/kg), por via intravenosa. # Medianas diferentes ($P < 0,05$) em relação aos tempos basais para MOTLDCD pelo teste de Kruskal Wallis.

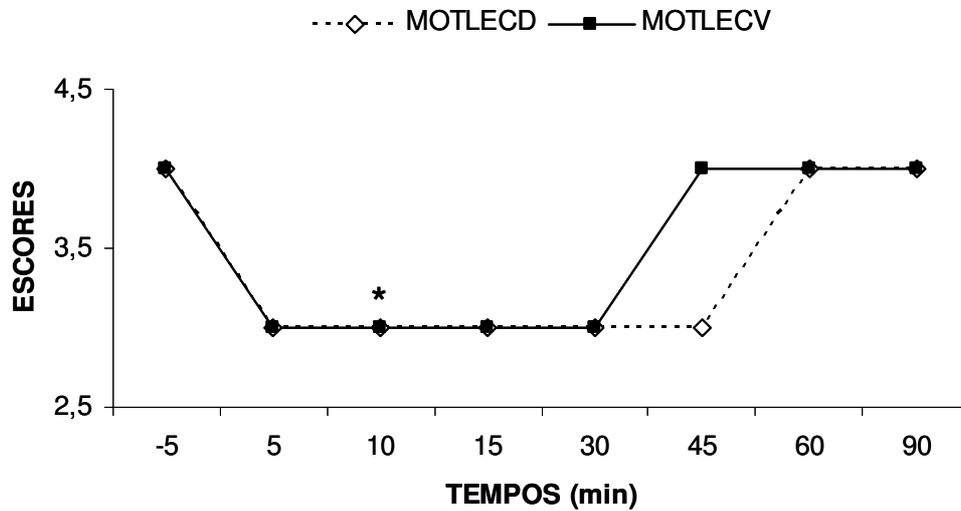


Figura 10. Evolução das medianas das variáveis motilidade lado esquerdo cólon dorsal (MOTLECD) e motilidade lado esquerdo cólon ventral (MOTLECV) no decorrer do tempo em equinos (n=6), tratados com a associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg), por via intravenosa. * Medianas diferentes ($P < 0,05$) em relação aos tempos basais para MOTLECD pelo teste de Kruskal Wallis.

TABELA 17. Comparação dos pares das variáveis de motilidade intestinal pelo teste de Wilcoxon, de acordo com escores de classificação propostos por TEIXEIRA NETO et al. (2004), de equinos (n=6), submetidos à associação tramadol (3 mg/kg) e xilazina (0,5 mg/kg) (TTX) por via intravenosa.

PARES DE VARIÁVEIS	VALOR DE T	VALOR DE Z	VALOR DE P *
MOTLD & MOTLE	25,5	2,80	0,005
MOTLDCD & MOTLDCV	32,5	0,91	0,36
MOTLECD & MOTLECV	9	1,26	0,21

* Significantes quando $P < 0,05$ pelo Teste de Wilcoxon.

V. DISCUSSÃO

Nesse estudo, foi observada, após aplicação do tramadol isolado ou mesmo associado à xilazina, a ocorrência de tremores musculares, tanto nos músculos dos membros torácicos quanto dos membros pélvicos, além de movimentos estereotipados de cabeça (levantar e baixar a cabeça repetidamente). Esses efeitos se iniciaram imediatamente após a aplicação dos tratamentos com tramadol, com tempo médio de aparecimento de 1 a 3 minutos, tendo duração média de 5 a 10 minutos, exceto no TT5, em que este foi maior, com duração média de 20 minutos.

Essas mesmas observações foram feitas por SHILO et al. (2007), que utilizaram o tramadol na dose de 2 mg/kg, diluída em 100 mL de solução de cloreto de sódio a 0,9%, aplicada por via intravenosa, com duração de aplicação em torno de 6 minutos. Esses autores ao aumentarem o tempo de aplicação, mantendo a mesma dose e concentração, não observaram mais esses efeitos.

GIORGI et al. (2007) relataram, além dos efeitos citados nesse estudo, o aparecimento de desorientação, agitação e taquicardia em equinos. No trabalho desses autores, a dose utilizada de tramadol foi de 5 mg/kg, também por via intravenosa, com os mesmos efeitos adversos observados variando apenas na intensidade.

Para SHILO et al. (2007), essas ações foram originadas diretamente da instabilidade hemodinâmica promovida pela rápida aplicação desse fármaco por via intravenosa, haja vista que, ao aumentarem a duração da aplicação, mantendo a mesma dose e concentração, essas ações não foram mais observadas.

ROSCOE (2007), testando várias combinações de agentes sedativos e analgésicos opioides, inclusive o tramadol, em equinos para procedimentos odontológicos, relatou que, ao aplicar o tramadol na dose de 1 mg/kg por via intravenosa, após aplicação da xilazina, dois cavalos apresentaram sinais de excitação caracterizados por agitação, movimentos estereotipados de cabeça e tentativa de pular o tronco de contenção. Assim o autor mudou a via de administração para intramuscular, não observando mais esses efeitos. DUTHIE (1998), embora afirme que o tramadol seja

estável hemodinamicamente, cita que ele pode causar instabilidade hemodinâmica transitória, principalmente em aplicações por via intravenosa.

Todavia, CLARKE & PATON (1988) descreveram os efeitos, observados neste estudo, como sintomas de excitação de opioides em equinos, embora os autores tenham citado que esses não foram clinicamente importantes, assim como citado neste trabalho. Com isso, acredita-se que os efeitos observados neste estudo sejam decorrentes de um conjunto de causas, sendo elas: a excitação promovida pelo tramadol e as alterações observadas na pressão arterial sistólica, decorrentes da rápida aplicação intravenosa do mesmo causando elevação transitória nos sítios receptores.

Outro fato observado por ROSCOE (2007) e também observado neste estudo foi a incapacidade da xilazina em antagonizar a ação excitatória do tramadol. Acredita-se que, nesta pesquisa, esse fato é devido à aplicação conjunta dos fármacos na mesma seringa, o que não teria impedido a ação excitatória do tramadol. Ainda para esse autor, essas ações se deram pela não-espera do período de latência para sedação da xilazina em equinos.

Em nosso estudo, o tempo médio de aparecimento desses efeitos foi mais curto, embora com a mesma duração em média, quando comparado aos citados por GIORGI et al. (2007) e SHILO et al. (2007), fato esse devido à maior velocidade de aplicação, assim como a não-diluição do tramadol nesta pesquisa.

Avaliando-se a ALE neste estudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos que receberam o tramadol isolado e aqueles que receberam a xilazina, com ou sem o tramadol. Comparando-se somente os grupos que receberam o tramadol isolado, percebeu-se que o aumento da dose determinou o aumento da ALE, embora não houvesse alteração significativa entre os tempos avaliados nos grupos isoladamente. Como explicar, então, as diferenças entre as médias dos grupos tratados isoladamente com tramadol, se não foram observadas diferenças no decorrer do tempo para os mesmos grupos?

A resposta pode estar na pequena variação, porém não uniforme entre os grupos, ou seja, o aumento da ALE nos grupos ocorreu de forma tão gradativa que o método estatístico não foi capaz de detectar diferenças entre os tempos, porém estas

não tiveram a mesma magnitude dentro dos grupos, fazendo com que a média geral dos grupos fosse diferente. Outra possível explicação pode ser atribuída à grande variação individual e ao comportamento estereotipado descrito, principalmente no grupo TT5. Vale ressaltar que as diferenças observadas não tiveram importância clínica, pois os cavalos não apresentaram, em nenhum momento, comportamento que oferecesse risco à sua integridade física. Esses resultados ratificam os achados de DHANJAL et al. (2009), que mesmo usando metodologia diferente para avaliação da ALE, não relataram alterações significativas em equinos tratados com doses crescentes de tramadol por via intravenosa.

As observações deste estudo, ainda ratificam as feitas por ROSCOE (2007) que não observou diferenças significativas na ataxia apresentada pela ação da associação xilazina e tramadol, quando comparada às ações da xilazina isolada ou associada a outros agentes opioides em equinos. Utilizando a mesma metodologia para avaliação da ALE usada em neste estudo, CHRISTOVÃO et al. (2006) observaram que a ALE diminui mais rapidamente para os equinos tratados com xilazina do que com romifidina, porém a duração da ação foi maior para o segundo fármaco. Segundo esses autores, os resultados esperados não foram alcançados em razão da grande variação nas respostas individuais. Os autores ainda citam que cavalos muito calmos podem mascarar a ação dos agentes depressores centrais.

Usando dessa mesma metodologia, HARKINS et al. (1997) concluíram seus estudos de atividade locomotora em equinos, comparando amitraz e detomidina, com a afirmação de que o método é sensível e tem total capacidade de avaliar as alterações na ALE promovida pelos fármacos.

SANCHEZ et al. (2007), avaliando a ação nociceptiva, somática e visceral, em equinos submetidos à infusão contínua de fentanil, reportaram aparecimento de efeitos excitatórios transitórios, porém sem repercussão clínica. LIANG et al. (2006), estudando a ação do tramadol na atividade locomotora espontânea em ratos, afirmaram que o tramadol, nessa espécie, em doses únicas ou repetidas, não foi capaz de induzir alteração nesse parâmetro, embora o fármaco tenha potencial para aumentar a neurotransmissão monoaminérgica central e ativar receptores opioides tipo μ . Estes

autores afirmam, ainda, que altas doses de tramadol podem diminuir a atividade locomotora, demonstrando que os opioides também podem promover o *turnover* da dopamina por intermédio de receptores opioides tipo μ , sendo os efeitos locomotores derivados de componentes dopamino-dependentes.

BENNETT & STEFFEY (2002) consideram, de forma geral, que a ação dos opioides, para promover o aumento da atividade locomotora, seja decorrente da atividade dopaminérgica dos agonistas opioides em receptores μ .

DI CHIARA & IMPERATO (1988) demonstraram, em seus estudos, que os agonistas μ opioides estimulam a liberação de dopamina (DA), principalmente no núcleo *accumbens*, ao se ligarem nesses receptores. SODERMAN & UNTERWALD (2008), estudando a atividade locomotora da cocaína em ratos, demonstraram que o bloqueio dos receptores opioides μ no núcleo *accumbens* atenuou a indução da hiperlocomoção pelo fármaco. Para esses autores, ainda, a ativação desses receptores opioides inibe a liberação do ácido gama-aminobutírico (GABA) na área tegmentar ventral (VTA). Essa inibição leva à liberação da via mesolímbica dopaminérgica aumentando a quantidade de dopamina no núcleo *accumbens*.

TIMAR et al. (2005) citam, em seus estudos que, apesar dos avanços nas pesquisas, não está claro de quais áreas ou quais sistemas de transmissão estão envolvidos nos efeitos locomotores dos opioides. Para esses autores, a via mesolímbica e especialmente o núcleo *accumbens* têm papel importante na indução de dependência aos opioides, entretanto a sua ação na atividade locomotora ainda não é totalmente compreendida. Nesse aspecto, DI CHIARA & IMPERATO (1988) relataram que a morfina, metadona e o fentanil causaram maior liberação de dopamina no núcleo *accumbens* do que no núcleo caudado, sendo a estimulação locomotora não relacionada diretamente à maior quantidade de dopamina no núcleo *accumbens*; ainda citam que essa liberação foi mediada pela estimulação dos receptores opioides μ , já que, ao utilizarem um bloqueador de receptores μ , foram necessárias maiores doses dos opioides estudados para induzir liberação de dopamina nessa região.

Ratificando a importância dos receptores μ no processo de desencadeamento do aumento da ALE, ARGUEDAS et al. (2008) não descrevem aumento desse parâmetro

em potros submetidos à ação do butorfanol, um opioide com ações antagonistas em receptores μ e agonistas em receptores kappa (κ). Para esses autores, o fato desse fármaco possuir fraca ação antagonista em receptores μ pode torná-lo potencialmente capaz de promover aumento da ALE, não com a mesma intensidade dos agonistas μ puros.

PASCOE & TAYLOR (2003), estudando a ALE em equinos submetidos à interação do alfentanil com bloqueadores dopaminérgicos, observaram aumento dessa variável. Dessa forma, os autores relataram que o aumento da atividade locomotora em equinos submetidos ao tratamento com agonistas opioides μ não é exclusivamente dopamino-dependente, sendo o mecanismo ainda não completamente elucidado, porém os próprios autores contestaram esse dado, pois o antagonista dopaminérgico utilizado causou aumento da atividade locomotora, ficando assim, no modelo usado, a difícil diferenciação de quem causou a estimulação locomotora. Dessa forma, os autores concluíram que a falha do antagonista dopaminérgico em bloquear de forma confiável a atividade locomotora induzida pelo opioide demonstra que outros mecanismos devem ser procurados.

Ainda nesse estudo, os autores afirmam que os agonistas dos receptores μ opioides induzem a liberação de dopamina, sendo a magnitude e o tempo de liberação não correlacionados diretamente com estimulação locomotora.

Anteriormente a esse trabalho, DI CHIARA & IMPERATO (1988) já levantavam a hipótese de que os opioides, em algumas condições experimentais, poderiam estimular atividade locomotora sem a participação das vias dopaminérgicas.

Confirmando a importância dos receptores dopaminérgicos D_2 na atividade locomotora espontânea em ratos, HAYWARD & LOW (2005) demonstraram a incapacidade da naloxona, um antagonista opioide, em reduzir a atividade locomotora em ratos geneticamente modificados, que não expressavam fenotipicamente receptores dopaminérgicos D_2 em comparação a ratos normais. Estudos recentes também têm demonstrado a participação da dopamina na atividade antinociceptiva dos agonistas opioides μ (MEYER et al., 2009).

Neste estudo, foi observado que os grupos TTX e TX apresentaram maior percentual de variação negativo (menor AC), quando comparados aos grupos tratados somente com tramadol, porém sem diferenças entre si, indicando que o tramadol não exerce sinergismo na atividade sedativa da xilazina. Outra questão importante é como estes tratamentos puderam apresentar diferenças no percentual de variação da AC, sugerindo maior grau de sedação, para os tratamentos que usaram xilazina, se não tivemos diferenças para ALE? Para PASCOE & TAYLOR (2003), a sedação promovida pela associação de um alfa-2 agonista e um agente opioide geralmente é profunda e raramente se observam efeitos excitatórios, não estando claro se está prevenida por um mecanismo alfa-2 mediado ou se simplesmente é minimizada pela depressão do SNC.

Todavia, segundo os mesmos autores, não é rara a observação de algumas contrações musculares, com tendência dos animais caminharem para frente. Talvez por esse motivo, os dados de ALE não tenham sido diferentes entre os grupos nesse estudo.

Analisando-se estatisticamente, por meio da regressão polinomial, os grupos que receberam o tramadol isolado, quanto ao aspecto da AC, esses grupos apresentaram uma relação quadrática, ou seja, à medida que a dose do tramadol aumentava até 3,5 mg/kg, a AC diminuía; a partir desse ponto, a AC aumentava, demonstrando que doses do tramadol isolado acima de 3,5 mg/kg em equinos são potencialmente mais estimulantes.

MONTEIRO et al. (2009) também não relataram efeito sedativo significativo do tramadol em cães. ROSCOE (2007) conclui seu trabalho afirmando que o tramadol pode fazer parte dos protocolos de neuroleptoanalgesia em equinos; todavia, no mesmo estudo, ele concluiu que as associações da xilazina à petidina ou ao butorfanol se mostraram mais efetivas na contenção farmacológica do que a associação xilazina e tramadol.

O efeito sedativo dos opioides resulta da interação com receptores μ e κ , entretanto outros fatores podem contribuir para esse efeito como: tipo de receptor ativado, dose, diferenças na farmacocinética, além da variação individual (MUIR et al., 2001).

CLARKE & PATON (1987), estudando a combinação de detomidina e de vários agentes opioides, relataram que houve potencialização dos efeitos sedativos quando os opioides foram usados, variando de intensidade de acordo com o agente escolhido, porém os autores relataram também que a detomidina, na dose utilizada, não foi capaz de impedir o aparecimento de excitação. É importante salientar que os agentes opioides, no referido estudo, foram aplicados após a observação dos efeitos sedativos da detomidina.

Neste trabalho, optou-se por aplicar o tramadol, na associação com xilazina, na mesma seringa, com o intuito de facilitar e não interferir na mensuração dos parâmetros AC e ALE. Por esse motivo, acredita-se que os efeitos excitatórios observados nesse trabalho tenham sido clinicamente da mesma magnitude do que os observados com o tramadol isolado na mesma dose.

ARGUEDAS et al. (2008) atribuem os efeitos sedativos do butorfanol à sua ação em receptores κ ; além disso, esses receptores produzem analgesia com menor estímulo locomotor e simpático do que a estimulação dos receptores μ (BENNETT & STEFFEY, 2002). Parece claro, até agora, que o mecanismo pelo qual os opioides desencadeiam aumento da atividade locomotora é complexo e ainda não é bem entendido, havendo ainda muita discussão sobre o verdadeiro papel da dopamina e quais áreas participam nesse mecanismo; neste estudo, apesar de haver diferenças significativas entre os grupos tratados somente com tramadol, essas diferenças não foram significativas entre os cavalos tratados com xilazina isolada ou associada ao tramadol.

Segundo a literatura (RAFFA et al., 1992;1996), o tramadol tem fraca ação em receptores opioides tipo μ , sendo esse talvez o motivo pelo qual não há neste estudo diferenças entre os grupos. Outro fator é que também não houve diferenças entre os grupos quanto ao aspecto de analgesia, demonstrando mais uma vez que o tramadol falhou em provocar ação antinociceptiva no modelo de dor utilizado.

Este estudo não evidenciou diferenças significativas na atividade antinociceptiva entre os tratamentos, levando-se em consideração a latência para retirada do membro (RRM). Este achado ratifica a observação de DHANJAL et al. (2009) que também não

observaram ação antinociceptiva em equinos submetidos ao tramadol, por via venosa na dose de 2 mg/kg, utilizando o mesmo tipo de estímulo nociceptivo.

Como método de estímulo nociceptivo, foi utilizado o proposto por KAMERLING et al. (1985), que usaram o estímulo térmico por meio de uma fonte focalizada de calor. LORAM et al. (2007), trabalhando com ratos e usando também estímulo térmico para promover estímulo nociceptivo, relataram que os ratos tratados com morfina e um inibidor de recaptção de noradrenalina e serotonina, foram mais eficientes do que o tramadol em inibir esse estímulo.

UNLUGENC et al. (2003), comparando a ação antinociceptiva preventiva do tramadol e morfina em pacientes humanos submetidos a cirurgias abdominais, não relataram diferenças entre esses fármacos, enfatizando que a resposta ao estímulo doloroso não foi alterada no pós-operatório.

Relatando falha do tramadol em promover analgesia em pacientes submetidos a procedimentos ortopédicos STUBHAUG et al. (1995) atribuíram tal fato à via de administração oral. Para esses autores, o tramadol é fracamente absorvido por essa via. Estes autores relataram que o tramadol atua nas fibras de condução tipo C por um mecanismo independente da ação opioide, indicando ser essa ação mediada pelo enantiômero responsável pela inibição de recaptção de serotonina e noradrenalina, porém, os mesmos autores contrapõem esse argumento, pois não observaram os mesmos efeitos ao usarem um antagonista dessas vias de recaptção, demonstrando que as ações do tramadol são dependentes da interação dos seus mecanismos.

A falha do tramadol em promover analgesia na espécie equina, segundo DHANJAL et al. (2009), foi atribuída a falta de ação do tramadol em fibras A δ , que seriam as principais vias de estimulação nociceptiva com o estímulo térmico agudo, aliada a mínima produção do metabólito M1 nessa espécie.

YAZBEK & FANTONI (2005), trabalhando com cães submetidos a procedimentos ortopédicos, relataram que a associação de tramadol e acepromazina apresentou bom grau de sedação e analgesia. Para esses autores, essa associação se mostrou vantajosa, já que, nenhum efeito adverso foi observado. Contrariando esse trabalho MONTEIRO et al. (2009) relataram que a associação de acepromazina e tramadol,

quando comparada a outras associações de acepromazina e agonistas opioides μ , foi menos eficiente. Para esses autores, a baixa afinidade do tramadol nesses receptores e a baixa produção dos metabólitos M1 foram as causas para esse fraco desempenho.

BRONDANI et al. (2009) ratificaram a importância da produção dos metabólitos M1 para analgesia em gatos. Esses autores concluem que a analgesia do tramadol nessa espécie deve ser monitorada para eventual ajuste das doses. KUKANICH & PAPICH (2004) observaram que as concentrações de metabólitos M1, no cão, foram maiores que as concentrações desse mesmo metabólito no homem, porém isso não garante que a eficácia analgésica seja a mesma, sugerindo a realização de mais pesquisas para esclarecimento desse fato.

DE LEO et al. (2009) relataram que a resposta clínica ao tramadol está intimamente relacionada ao seu metabolismo, haja vista que o principal metabólito, o o-desmetiltramadol (M1) é cerca de 200 vezes mais potente em receptores μ que o próprio tramadol. As observações deste estudo ratificam as de BRUNSON & MAJORS (1987) que, ao utilizarem dolorímetro dental em equinos, também não observaram diferenças significativas entre os animais que receberam xilazina isolada ou associada à morfina ou ao butorfanol ou à nalbufina, demonstrando não haver efeito sinérgico, para analgesia, quando a xilazina foi associada aos opioides; porém os mesmos autores citaram que a analgesia da xilazina e suas associações foram maiores que a dos opioides isolados.

Neste trabalho, não foi observada excitação clinicamente importante, assim como também não foi observada ação antinociceptiva com o tramadol na dose testada. Sob esse aspecto, PASCOE & TAYLOR (2003) discutiram a correlação entre o efeito analgésico e aumento da ALE. Os autores citam que o potencial efeito analgésico de alguns opioides que não promovem estimulação locomotora ainda não é bem entendido. Acredita-se que o comportamento descrito da atividade locomotora, assim como a ausência de efeitos analgésicos neste estudo, possuam correlação, principalmente porque, conforme relatado, esses dois efeitos utilizam a mesma via, ou seja, a estimulação dos receptores μ opioides.

Corroborando essa correlação entre ALE e ação antinociceptiva, CARREGARO et al. (2007) observaram uma correlação positiva entre esses dois parâmetros que, segundo os autores, variaram apenas no tempo de duração, sendo esse maior para ALE.

Pelos trabalhos expostos, percebe-se que o ponto central ou que a chave para o tramadol produzir efeitos antinociceptivos e excitatórios é devida à interação ou afinidade da molécula principal ao receptor opioide tipo μ e da quantidade de metabólitos, principalmente o M1, apontado por diversos autores como sendo o de maior atividade analgésica. Outros aspectos para explicação da falha do tramadol em promover analgesia podem ser observados nas afirmações de SANCHEZ et al. (2007). Esses autores observaram que a resposta ao agente opioide é espécie – específica e pode estar relacionada ao receptor opioide envolvido, bem como na sua distribuição. Os autores citam ainda que a distribuição, densidade e subtipos de receptores opioides no sistema nervoso central (SNC) são diferentes entre equinos e cães. Os autores concluem dizendo que as dosagens de fentanil necessárias para promover analgesia em equinos conscientes podem não ser clinicamente toleráveis.

CODD et al. (1995) demonstraram forte correlação, em modelos *in vitro*, da relação ação em receptores opioides μ e potência analgésica.

KONGARA et al. (2009) atribuem a falha do tramadol em promover analgesia a diversos fatores. Para esses autores, além dos mencionados anteriormente, a estimulação elétrica nociceptiva aguda e breve usada nos seus estudos pode não ter ativado os sistemas moduladores antinociceptivos descendentes noradrenérgicos e serotoninérgicos. Dessa forma, com já mencionado, esses mecanismos são importantes para as vias de modulação de antinocicepção para o tramadol.

Dessa forma, pode-se explicar, em parte, o fracasso do tramadol em produzir analgesia em equinos, por dois caminhos: o primeiro, como citado anteriormente, levando em consideração a interação do tramadol e seus receptores, além da pequena ou ausente produção do metabólito M1 descrita na literatura para essa espécie e, em segundo, pelo tipo de estímulo nociceptivo utilizado, que ativa uma via de nocicepção diferente da modulada pelo tramadol para promover analgesia.

Em um estudo de metabolismo *in vitro* em equinos, realizado por GIORGI et al.(2006), não foram encontrados os metabólitos M1 e M2. Esses dados são confirmados por SHILO et al. (2007), nesse estudo; baixas concentrações do metabólito M1 foram detectadas após a administração do tramadol pelas vias intravenosa, intramuscular e oral. Esses mesmos resultados foram encontrados por GIORGI et al. (2007). Para esses autores, ainda o tramadol tem metabolismo mais acelerado em equinos do que quando comparado a outras espécies; além disso, a maioria dos metabólitos produzidos é do tipo M2, que são significativamente menos efetivos em equinos.

Outra situação apontada por GIORGI et al. (2007) se resume ao efeito *flip/flop*. Para esses autores, a taxa de transformação do tramadol em metabólitos M1 é mais baixa que a taxa de eliminação, ou seja, a produção nunca excede a quantidade eliminada. Essa observação é confirmada pelos autores quando formas farmacêuticas de liberação lenta foram usadas em equinos. Os autores ainda citam que o tramadol é metabolizado e eliminado mais rapidamente no cavalo do que, comparativamente, no homem. Para SHILO et al. (2007), a falta de detecção do metabólito M1 em equinos sugere que o mesmo seja menos efetivo nessa espécie, em comparação a espécies que têm produção mais acentuada desse metabólito, como o cão KUKANICH & PAPICH (2004).

NEBBIA et al. (2001) concluíram que o CYP 2D6 no fígado de equinos está em menor quantidade do que quando comparado ao CYP 2B e 3A. Além disso, estudos realizados *in vitro*, no fígado de equinos, sugeriram que, nessa espécie, os principais metabólitos são diferentes daqueles encontrados em outras espécies. DE LEO et al. (2009) reportaram ainda a presença dos metabólitos M1, M2 e M5, após a administração oral de 5mg/kg de tramadol e relataram, pela primeira vez, o aparecimento de metabólitos M6 e M3 em equinos.

Com relação as variáveis fisiológicas, as alterações observadas nesse estudo, principalmente nas pressões arteriais, FC e na motilidade intestinal, embora não tenham se mostrado clinicamente importantes, são potencialmente prejudiciais,

oferecendo riscos a pacientes com comprometimento cardiovascular ou com alterações decorrentes de problemas gastrintestinais.

DUTHIE (1998) relatou que, apesar de sua estabilidade hemodinâmica, o tramadol pode causar elevação das pressões arteriais sistólica e diastólica de forma transitória, principalmente quando aplicado por via intravenosa. Para esse autor, o tramadol não tem potencial para liberação de histamina, assim como não causa hipotensão.

A FC, apesar de algumas variações, mostrou-se estável durante todo o tempo de avaliação, finalizando no tempo (90) com médias maiores que nos tempos iniciais, provavelmente devido à inquietação dos animais por causa da contenção. MUIR & ROBERTSON (1985), usando associações da xilazina a três agentes opioides, afirmaram que as mudanças observadas na FC, PAS, PAD e FR não foram significativas. Para os autores, a observação do aumento das pressões arteriais decorre da ação da xilazina em ambos os receptores α_1 e α_2 adrenérgicos, resultando em vasoconstrição, sendo esses efeitos geralmente transitórios. Ainda segundo esses autores, os agentes opioides podem causar aumento das pressões arteriais por outro mecanismo, tal como: ativação do tônus simpático e conseqüente aumento da resistência vascular periférica.

A FR, apesar da diminuição gradativa até o tempo (30), não causou alterações nos valores dos gases sanguíneos nem do pH do sangue arterial durante a fase de avaliação, sugerindo que, apesar de potencialmente depressora da frequência, foi compensada pela sua maior profundidade. Vale ressaltar que não foi mensurado neste estudo o volume corrente dos cavalos utilizados durante o tratamento com a associação tramadol e xilazina.

As observações deste trabalho ratificam as feitas por ROSCOE (2007), que também não relatam alterações significativas na FC, não observando a ocorrência de bradicardia nos cavalos que receberam a associação de xilazina e tramadol. Para a variável FR, o autor relata que ela teve diminuição significativa, como a observada neste estudo, porém o mesmo não avaliou se ocorreram alterações nos gases

sanguíneos. Para esse autor, as alterações decorrentes da associação são devidas à ação da xilazina.

TARKKILA et al. (1998), comparando os efeitos do tramadol e da petidina na respiração em pacientes humanos, não observaram alterações nos parâmetros respiratórios analisados quando o tramadol foi utilizado, sendo esse equiparado à solução placebo utilizada; em contrapartida, a petidina induziu significativa depressão respiratória. Para esses autores, todos os agonistas μ opioides podem causar depressão por um mecanismo que envolva a diminuição de sensibilidade ao CO_2 no centro respiratório. NIEUWENHUIJS et al. (2001) afirmam que o mecanismo de depressão respiratório proporcionado pelo tramadol, em humanos, permanece desconhecido.

Usando doses crescentes de tramadol por via venosa em equinos DHANJAL et al. (2009) relataram aumento significativo da frequência respiratória em comparação a solução placebo, porém os autores não puderam concluir se esta alteração, está associada a depressão ou não, pois não realizaram análise dos gases sanguíneos.

CLOSE (2005) afirma que o tramadol em doses clínicas é potencialmente menos depressor respiratório do que quando comparado à morfina. Essas mesmas observações já haviam sido feitas por EROLÇAY & YÜCEYAR (2003). NYMAN et al. (2009) observaram alterações respiratórias significativas em equinos que receberam a associação de um agonista alfa 2 e do butorfanol por via intravenosa. Para esses autores, essas alterações são um efeito conjunto dos fármacos empregados, relatando ainda que as mudanças fisiológicas proporcionadas pelos agonistas alfa-2 é dose-dependente. WARREN et al. (2000) afirmam que o metabólito M1 tem maior afinidade pelo receptor μ opioide do que o próprio tramadol. Talvez por esse motivo, como exposto anteriormente, e baseados nos relatos de menor produção desse metabólito em equinos, acredita-se que, mesmo na dose utilizada, a xilazina, neste estudo, foi a principal responsável pela diminuição da FR.

Para os demais parâmetros avaliados (TR, variáveis hemogasométricas e eletrocardiográficas) não se observou diferenças significativas no decorrer do tempo. BRONDANI et al. (2009) relataram aumento da temperatura em gatos submetidos à

ação do tramadol, observando na literatura que esses animais são sensíveis à elevação da temperatura após uso de opioides μ agonistas.

Para as variáveis eletrocardiográficas, os valores relatados neste estudo estão próximos dos descritos por DINIZ et al. (2008), porém um pouco discrepantes dos descritos por FERNANDES et al. (2004), principalmente para o parâmetro duração de QRS. Acredita-se que essas diferenças estejam baseadas principalmente na hipótese de que diferenças no porte dos animais, assim como o uso de fármacos depressores da condução elétrica cardiovascular, como os agonistas alfa-2, possam ter possibilitado estas diferenças.

Ressalta-se que, durante os estudos, não se observou a ocorrência de arritmias comuns e descritas para os agonistas alfa-2, como bloqueio átrio-ventricular ou bradicardias. Esses resultados são, em parte, concordantes com as observações de BORGES et al. (2008), que não observaram alterações nas variáveis eletrocardiográficas em cães submetidos à ação do tramadol.

YAZBEK & FANTONI (2005) também não observaram alterações cardiorrespiratórias em cães submetidos ao tramadol, porém alterações da FC, no traçado eletrocardiográfico e nas pressões arteriais sistólica e diastólica em equinos foram relatados por NOLAN & HALL (1984), quando a associação xilazina e buprenorfina foi utilizada. Os autores ainda relataram diminuição da FR sem alterações nos parâmetros hemogasométricos, como observado neste estudo.

A motilidade intestinal diminuiu significativamente no grupo tratado com a associação de tramadol e xilazina (TTX), porém sem repercussão clínica com os cavalos que, em nenhum momento, demonstraram desconforto abdominal. O tempo máximo de diminuição da motilidade foi em torno de 15 minutos após a aplicação da associação. ARGUEDAS et al. (2008), utilizando butorfanol em potros, relataram a ocorrência de diminuição da motilidade intestinal. Segundo BENNETT & STEFFEY (2002), os opioides e seus derivados são conhecidos por aumentar a contração intestinal de forma segmentar, porém o efeito líquido da sua ação sobre o trato gastrointestinal é constipação devida à prolongada depressão na propulsão intestinal.

SHILO et al. (2007) observaram, em seus estudos, que um cavalo apresentou desconforto abdominal 24 horas após aplicação do tramadol. Ao exame clínico, os autores perceberam diminuição dos sons intestinais, porém os autores não atribuíram esse efeito ao tramadol. DHANJAL et al. (2009) relataram diminuição dos escores de sons dos borborigmos intestinais, em cavalos tratados com tramadol intravenoso, porém, os autores relataram que estes não causaram alterações na quantidade das síbalas fecais produzidas em comparação aos cavalos tratados com solução placebo.

CLOSE (2005) relata, em humanos, que a constipação representa 8,8% das reações adversas, porém esse autor ainda cita que esse efeito é equivalente aos observados em outros agentes opioides. WILDER-SMITH & BETTIGA (1997) concluem seus estudos demonstrando que o tramadol possui mínima interferência no funcionamento motor gastrintestinal em pacientes humanos, porém, em decorrência das suas interações com receptores opioides e as modulações nos mecanismos monoaminérgicos, ele pode potencialmente interferir na motilidade intestinal.

Neste trabalho, não foram estudadas os efeitos na motilidade intestinal do tramadol e da xilazina isoladamente, porém, em obediência aos dados apresentados na literatura, acredita-se que as alterações observadas nesse estudo, são devidas à interação entre os mecanismos de ação desses fármacos, fazendo com que a associação seja usada com cautela, principalmente em animais com histórico de síndrome cólica por diminuição de motilidade.

VI. CONCLUSÕES

Pode-se concluir pelo exposto que, embora o tramadol isoladamente não promova alteração significativa no estado comportamental de equinos, não constitui um fármaco analgésico somático ao menos para o estímulo usado, e que a associação tramadol/xilazina, não constitui uma opção como associação, visando à sedação e à analgesia, principalmente quando for desejado incrementar, nas técnicas de anestesia, a antinocicepção somática preventiva.

VII. REFERÊNCIAS

AMARAL FILHO, A. C. C.; MARCZYK, L. R. S. Efeitos da titulação de doses no perfil de tolerabilidade de tramadol de liberação prolongada em pacientes com dor crônica não-oncológica. **Acta Ortop Bras.**, v.11, n.4, p.211-219, out-dez. 2003.

ANTUNES, L. M.; ROUGHAN, J. V.; FLECKNEL, P. A. Excitatory effects of fentanyl upon the rat electroencephalogram and auditory-evoked potential responses during anaesthesia. **Eur J Anaesthesiol.**, v.20, p. 800–808, 2003.

ARGUEDAS, M. G.; HINES, M. T.; PAPICH, M. G.; FARNSWORTH, K. D.; SELTON, D. C. Pharmacokinetics of butorphanol and evaluation of physiologic and behavioral effects after intravenous and intramuscular administration to neonatal foals. **J Vet Intern Med.**, v. 22, p. 1417-1426, 2008.

BALLANTYNE, J. Tramadol: Its role in acute pain management. **Acute Pain.**, v.1, n.2, p.5-6, Mar. 1998.

BAMIGBADE, T. A.; DAVIDSON, C.; LANGFORD, R. M.; STAMFORD, J. A. Actions of Tramadol, its enantiômeros and principal metabolite, o-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. **Br J Anaesth.**, v.79, p.352-356, 1997.

BARTLETT, M. S. The use transformations. **Biometrics.**, v.3, p.39-52, 1947.

BENNETT, R. C.; STEFFEY, E. P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. **Vet Clin Equine.**, v. 18, p.47-60, 2002.

BORGES, P. A.; NUNES, N.; BARBOSA, V. F.; CONCEIÇÃO, E. D. V.; NISHIMORI, C. T. D.; PAULA, D. P.; CARARETO, R.; THIESEN, R.; SANTOS, P. A. C. Variáveis

cardiorrespiratórias, índice biespectral e recuperação anestésica em cães anestesiados pelo isofluorano, tratados ou não com tramadol. **Arq Bras Med Vet Zootec.**, v.60, n.3, p.613-619, 2008.

BREAZILE, J. E. Physiologic basis and consequence of distress in animals. **JAVMA.**, v.191, n.10, p.1212-1215, Nov.1987.

BRONDANI, J. T.; LUNA, S. P. L.; BEIER, S. L.; MINTO, B. W.; PADOVANI, C. R. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. **J Feline Med Surg.**, v.11, p. 420-429, 2009.

BRONDANI, J. T.; NATALINI, C. C.; SCHOSSLER, J. E. W.; PINTO FILHO, S. T. L.; BERTIN, A. P. Alterações cardiovasculares de gatos submetidos à toracotomia intercostal, pré-medicados com associação de tramadol, butorfanol e atropina e anestesiados com propofol e halotano. **Ciênc Rural.**, v.33, n.5, p.869-873, set-out. 2003.

BROOM, D. M.; MOLENTO, C. F. M. Bem estar animal: conceitos e questões relacionadas – revisão. **Arc Vet Sci.**, v.9, n.2, p.1-11, 2004

BROUWER, G. J.; HALL, L. W.; KUCHEL, T. R. Intravenous anesthesia in horses after xylazine premedication. **Vet Rec.**, v.13, p.241-245, Sep. 1980.

BRUNSON, D. B.; MAJORS, L. J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine / morphine, xylazine / butorphanol, and xylazine / nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **Am J Vet Res.**, v.48, n.7, July. 1987.

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

BUENO, A. C.; CORNICK-SEAHORN, J.; SEAHORN, T. L.; HOSGOOD, G.; MOORE, R. M. Cardiopulmonary and sedative effects of intravenous administration of low doses of medetomidine and xylazine to adult horses. **Am J Vet Res.**, v.60, n.11, p.1371-1376, Nov. 1999.

CARREGARO, A. B.; LUNA, S. P. L.; MATAQUEIRO, M. I.; QUEIROZ NETO, A. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. **Am J Vet Res.**, v.68, n.3, p.246-250, 2007.

CHRISTOVÃO, F. G.; ZAMUR, G.; MATAQUEIRO, M. I.; QUEIROZ-NETO, A. Sedative and antinociceptive effects of romifidine and xylazine in Thoroughbred mares. **Arq Bras Med Vet Zootec.**, v.58, n.6, p.1030-1036, 2006.

CLARKE, K. W.; ENGLAND, G. C. W.; GOOSSENS, L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. **J Vet Anaesth.**, v.18, p.25-29, 1991.

CLARKE, K. W.; PATON, B. S. Combined use of detomidine with opiates in the horse. **Equine Vet J.**, v.20, p.331-338, 1988.

CLOSE, B. R. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? **EMA.**, v.17, p.73-83, 2005.

CODD, E. E.; SHANK, R. P.; SCHUPSKY, J. J.; RAFFA, R. B. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesic: structural determinants and role in antinociception. **J Pharmacol Exp Ther.**, v.274, n.3, p.1263-1269, 1995.

CORMACK, J. R.; ORME, R. M.; COSTELLO, T. G. The role of α_2 -agonists in neurosurgery. **J Clin Neurosci.**, v. 12, n.4, p.375-378, 2005.

CORNICK-SEAHORN, J. Anesthesia of the critically ill equine patient. **Vet Clin Equine.**, v. 20, p.127-149, 2004.

DAUNT, D. A.; STEFFEY, E. P. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. **Vet Clin Equine.**, v. 18, p. 39-46, 2002.

DE LEO, M.; GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; MANERA, C.; BRACA, A. Evaluation of tramadol and its main metabolites in horse plasma by high-performance liquid chromatography/ fluorescence and liquid chromatography/ electrospray ionization tandem mass spectrometry techniques. **Rapid Commun Mass Sp.**, v.23, p.228-236, 2009.

DHANJAL, K. J.; WILSON, D. V.; ROBINSON, E.; TOBIN, T. T.; DIROKULU, L. Intravenous Tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. **Vet Anaesth Analg.**, v. 36, p.581-590, 2009

DI CHIARA, G.; IMPERATO, A. Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. **J Pharmacol Exp Ther.**, v.244, n.3, p.1067-1080, 1998.

DINIZ, M. P.; MUZZI, R. A. L.; MUZZI, L. A. L.; ALVES, G. E. S. Estudo eletrocardiográfico de equinos da raça mangalarga marchador. **Arq Bras Med Vet Zootec.**, v.60, n.3, p.536-42, 2008.

DUTHIE, D. J. R. Remifentanil and tramadol. **Br J Anaesth.**, v.81, p.51-57, 1998.

EROLÇAY, H.; YÜCEYAR, L. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. **Eur J Anaesthesiol.**, v.20, p.141-146, 2003.

FERNANDES, W. R.; LARSSON, M. H. M. A.; ALVES, A. L. G.; FANTONI, D. T.; BELLI, C. B. Características eletrocardiográficas em equinos clinicamente normais da raça Puro Sangue Inglês. **Arq Bras Med Vet Zootec.**, v.56, n.2, p.143-149, 2004.

GARCIA-QUETGLASS, E.; AZANZA, J. R.; SABADA, R.; MUÑOZ, M. J.; GIL, I.; CAMPANERO, M. A. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. **Pharmacol Res.**, v.55, n.2, p.122-130, Feb. 2007.

GIBSON, T. P. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Analgesia with a Focus on Tramadol HCl. **Am J Med.**, v.101, p.47-53, July, 1996. s. 1A.

GIL, D. W.; CHEEVERS, C. V.; KEDZIE, K. M.; MANLAPAZ, C. A.; RAO, S.; TANG, E.; DONELLO, J. E. α -1 – Adrenergic receptor agonist activity of clinical α adrenergic receptor agonist interferes with α -2- mediated analgesia. **Anesthesiology.**, v.110, p.401-407, 2009.

GIORGI, M.; DEL CARLO, S. R.; SGORBINI, M.; SACCOMANNI, G. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolites M1, M2 and M5 in donkeys after intravenous and oral immediate release single-dose administration **J Equine Vet Sci.**, v.29, n.7, p.569-574, 2009b.

GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; DANIELL, M. R.; MANERA, C. SOLDANI, G.; FERRARINI, P. L.; GIUSIANI, M. In vitro metabolism of tramadol in horses: preliminary data. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.29, p.124, Oct. 2006. s.1

GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; LEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B.; KOWALSKI, C. Pharmacokinetics evaluation of tramadol and its major metabolites after single oral sustained tablet administration in the dog: a pilot study. **Vet J.**,v.180, p.253-255, 2009a.

GIORGI, M.; SOLDANI, G.; MANERA, C.; FERRARINI, P.; SGORBINI, M.; SACCOMANNI, G. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolites M1, M2 and M5 in horses following intravenous, immediate release (fasted/fed) and sustained release single dose administration. **J Equine Vet Sci.**, v.27, n.11, p.481-488, 2007.

GIOVANNONI, M. P.; GHELARDINI, C.; VERGELLI, C.; PIAZ, V. α_2 agonists as analgesic agents. **Med Res Rev.**, v. 29, n.2, p.339-368, 2009.

GUNELI, E.; YAVASOGLU, N. U. K.; APAYDIN, S.; UYAR, M.; UYAR, M. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of Tramadol and dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. **Pharmacol Biochem Be.**, p. 1-9, 2007.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 115p.

HALL, L. W.; TAYLOR, P. M. Clinical trial of xylazine with ketamina in equine anaesthesia. **Vet Rec.**, v.108, p.489-493, June. 1981.

HARKINS, J. D.; QUEIROZ-NETO, A.; MUNDY, G. D.; WEST, D.; TOBIN, T. Development and characterization of an equine behaviour chamber and the effects of amitraz and detomidina on spontaneous locomotor activity. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.20, p. 396-401, 1997.

HAYWARD, M. D.; LOW, M. J. Naloxone's suppression of spontaneous and food-conditioned locomotor activity is diminished in mice lacking either the dopamine D₂ receptor or enkephalin. **Mol Brain Res.**, v. 140, p. 91-98, 2005.

KAMERLING, S. G.; CRAVENS, W. M. T.; BAGWELL, C. A. Objective assessment of detomidine-induced analgesia and sedation in the horse. **Eur J Pharmacol.**, v.151, p.1-8, 1988.

KAMERLING, S. G.; WECKMAN, T. J.; DEQUICK, D. J.; TOBIN, T. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. **J Pharmacol Method.**, v.13, n.3, p.267-274, Jun. 1985.

KARAASLAN, K.; YILMAZ, F.; GULCU, N.; COLAK, C.; SEREFLICAN, M.; KOCOGLU, H. Comparison of dexmedetomidine and midazolam for monitored anesthesia care combined with tramadol via patient-controlled analgesia in endoscopic nasal surgery: a prospective, randomized, double-blind, clinical study. **Curr Ther Res.**, v. 68, n. 2, p. 69-81, Mar/Apr. 2007.

KERR, C. L.; McDONELL, W. N.; YOUNG, S. S. Cardiopulmonary effects of romifidine/ ketamina or xylazine/ ketamina when used for short duration anesthesia in the horse. **Can J Vet Res.**, v.68, p.274-282, 2004.

KONGARA, K.; CHAMBERS, J. P.; JOHNSON, C. B. Electroencephalographic responses of Tramadol, parecoxib and morphine to acute noxious electrical stimulation in anesthetized dogs. **Res Vet Sci.**, 2009.

KOKKI, H.; WENNERVIRTA, J.; LAISALMI, M.; VAKKURI, A. Regular tramadol use does not affect the propofol dose requirement for induction of anaesthesia. **Eur J Anaesthesiol.**, v.24, p. 776–781, 2007.

KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; BACELLAR, O.; JESUS, R. S.; CARVALHO, E. M. Citocinas Pró-Inflamatórias em Pacientes com Dor Neuropática Submetidos a Tratamento com Tramadol. **Rev Bras Anesthesiol.**, v.59, n.3, p.297-303, 2009.

KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.27, p.239-246, 2004.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios**. São Paulo: Atheneu, 2005. 698p.

LIANG, J.; WANG, K.; SUN, H.; HAN, R. Potentiating effect of tramadol on methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice. **Psychopharmacology.**, v. 185, p. 1-10, 2006.

LORAM, L. C.; MITCHELL, D.; SKOSANA, M.; FICK, L. G. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. **Pharmacol Res.** , v.56, p. 80-85, 2007.

MALONE, E.; GRAHAM, L. Management of gastrointestinal pain. **Vet Clin Equine.**, v. 18, p.133-158, 2002.

MASSONE, F. Técnicas anestésicas em equinos. In: _____ **Anestesiologia Veterinária: farmacologia e técnicas**. 5ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.147-168.

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

MATTHEWS, N. S. Anesthetic considerations of the older equine. **Vet Clin Equine.**, v.18, p.403-409, 2002.

MERRIT, A. M.; BURROW, J. A.; HARTLESS, C. S. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. **Am J Vet Res.**, v.59, n.5, p. 619-623, May. 1998.

MEYER, P. J.; MORGAN, M. M.; KOZELL, L. B.; INGRAM, S. L. Contribution of dopamine receptors to periaqueductal gray-mediated antinociception. **Psychopharmacology**, v. 204, p.531-540, 2009.

MIRCICA, E.; CLUTTON, R. E.; KYLESY, K. W.; BLISSITTY, K. J. Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. **Vet Anaesth Analg.**, v.30, p.147-155, 2003.

MOENS, Y.; LANZ, F.; DOHERRY, M. G.; SCHATZMANN, U. A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. **Vet Anaesth Analg.**, v. 30, p. 183-190, 2003.

MONTEIRO, E. R.; RODRIGUES JUNIOR, A.; ASSIS, H. M. Q.; CAMPAGNOL, D.; QUITZAN, J. G. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine, in dogs. **Vet Anaesth Analg.**, v. 36, p.25-33, 2009.

MUIR, W. W. Fármacos usados na medicação pré-anestésica. In: MUIR, W. W.; HUBBEL, J. A. E.; SKARDA, R. T.; BEDNARKI, R. M. **Manual de anessesia veterinária**. 3ed, Porto Alegre: Artmed, 2001. p.31-44.

MUIR, W. W.; ROBERTSON, J. T. Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. **Am J Vet Res.**, v.46, n.10, p.2081-2084, Oct. 1985.

MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; MILNE, D. W. Evaluation of xylazine and ketamina hydrochloride for anesthesia in horses. **Am J Vet Res.** , v.38, n.2, p.195-201, Feb. 1977.

MUNRO, G. Pharmacological assessment of the rat formalin test utilizing the clinically used analgesic drugs gabapentin, lamotrigine, morphine, duloxetine, tramadol and ibuprofen: Influence of low and high formalin concentrations. **Eur J Pharmacol.**, v.605, p. 95-102, 2009.

MYERS, D. Tramadol. **Therapeutic Review: Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine.**, v.14, n.4, p. 284-287, Oct. 2005.

NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, Tramadol, and U50488H in horses. **Am J Vet Res.**, v. 61, n.12, p. 1579-1586, 2000.

NATALINI, C. C. Medicação pré-anestésica. In:_____ **Teoria e técnicas em Anestesiologia veterinária.** Porto Alegre: Artmed, 2007. p.43-66.

NATALINI, C. C.; POLYDORO, A. S.; CAVALCANTI, R. L.; BRANQUINHO, L. Q.; CROSIGNANI, N.; SERPA, P. B.; SCHLLENBERGER, R. G.; MOLNAR, B. F. P.; CARREGARO, A.; FUTEMA, F. Effects of a convertible to-and-fro and circle anesthetic system on cardiopulmonary variables in isoflurane anesthetized horses. **Acta Sci Vet.**, v.36, n.3, p.229-233, 2008.

NEBBIA, C.; CEPPA, L.; DACASTO, M.; NACHTMANN, C.; CARLETTI, C. Oxidative monensin metabolism and cytochrome P450 3A content and functions in liver microsomes from horses, pigs, broiler chicks, cattle and rats. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.24, n.6, p.399-403, Dez. 2001.

NIEUWENHUIJS, D.; BRUCE, J.; DRUMMOND, G. B.; WARREN, P. M.; DAHAN, A. Influence of oral tramadol on the dynamic ventilatory response to carbon dioxide in healthy volunteers. **Br J Anaesth.**, v.87, n.6, p.860-865, 2001.

NOLAN, A. M.; HALL, L. W. Combined use of sedatives and opiates in horses. **Vet Rec.**, v.21, p.63-67, Jan. 1984.

NYMAN, G.; MARNTELL, S.; EDNER, A.; FUNKQUIST, P.; MORGAN, K.; HEDENSTIERNA, G. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. **Acta Vet Scand.**, v.51, n.22, p.1-9, 2009.

OTERO, P. E. Fármacos analgésicas. In: _____ **Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. 293p.

ÖZDOGAN, U. K.; LÄHDESMÄKI, J.; SCHEININ, M. The analgesic efficacy of partial opioid agonists is increased in mice with targeted inactivation of the α_{2A} -adrenoceptor gene. **Eur J Pharmacol.**, v. 529, p. 105-13, 2006.

PADDLEFORD, R. R. Fármacos pré-anestésicas. In: _____ **Manual de anestesia em pequenos animais**. 2ed. São Paulo: Roca, 2001. p.15-35.

PASCOE, P. J.; TAYLOR, P. M. Effects of dopamine antagonists on alfentanil-induced locomotor activity in horses. **Vet Anaesth Analg.**, v.30, p.165-171, 2003.

PASERO, C.; McCAFFERY, M. Tramadol. **AJN.**, v. 103, n.2, p.71-73, Feb.2003.

PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.31, p.52–59, 2007.

POULSEN, L.; ARENDT-NIELSEN, L.; BROSEN, K.; SINDRUP, S. H. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. **Clin Pharmacol Ther.**, v.60, p.633-644, 1996.

PRICE, J.; CATRIONA, S.; WELSH, E. M.; WARAN, N. K. Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. **Vet Anaesth Anal.**, v.30, p.124-137, 2003.

PUROHIT, R. C.; MYSINGER, P. W.; REDDING, R. W. Effects of xylazine and ketamina hydrochloride on the electroencephalogram and the electrocardiogram in the horse. **Am J Vet Res.**, v.42, n.4, p.616-619, Apr. 1981.

QUEIROZ-NETO, A.; ZAMUR, G.; GONÇALVES, S. C.; CARREGARO, A. B.; MATAQUEIRO, M. I.; HARKINS, J. D.; TOBIN, T. Characterization of the antinociceptive and sedative effect of amitraz in horses. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.21, p.400-405, 1998.

QUEIROZ NETO, A.; ZAMUR, G.; CARREGARO, A. B.; MATAQUEIRO, M. I.; SALVADORI, C. P. A.; HARKINS, J. D.; TOBIN, T. Effects of Caffeine on Locomotor Activity of Horses: Determination of the No-effect Threshold. **J Appl Toxicol.**, v.21, p.229–234, 2001.

RABELO, R. E.; SILVA, L. A. F.; SANT'ANA, J. F.; SILVA, M. A. M.; MOURA, M. I.; FRNACO, L. G.; LIMA, C. R. O. Use do polyamide tie-rape ovarietomy in standing mares. **Acta Sci Vet.**, v.36, n.2, p.119-125, 2008.

RAFFA, R. B. A novel approach to the pharmacology of analgesics. **Am J Med**, v.101, p.40-46, July, 1996. s. 1A.

RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. **J Pharmacol Exp Ther.**, v.260, n.1, p.275-285, 1992.

ROBERTSON, J. T.; MUIR, W. W. A new analgesic drug combination in the horse. **Am J Vet Res.**, v.44, p. 1667-1669, Sept. 1983.

ROHRBACH, H.; KORPIVAARA, T.; SCHATZMANN, U.; SPADAVECCHIA, C. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. **Vet Anaesth Analg.**, v.36, p.384-395, 2009.

ROMAN, A. A. S. R. **Participação do óxido nítrico no efeito sedativo e antinociceptivo dos agonistas α_2 – adrenérgicos.** 2004. 78 f. Tese (Doutorado em Patologia Experimental) – Universidade Federal Fluminense. Niterói, 2004.

ROMERO, T. R. L.; DUARTE, I. D. G. α_2 -Adrenoceptor agonist xylazine induces peripheral antinociceptive effect by activation of the L-arginine/nitric oxide/cyclic GMP pathway in rat. **Eur J Pharmacol.**, v.613, p.64-67, 2009.

ROMERO, T. R. L. ; PEREZ, A. C.; FRANCISCHI, J. N.; DUARTE, I. D. G. Probable involvement of α_{2C} -adrenoceptor subtype and endogenous opioid peptides in the peripheral antinociceptive effect induced by xylazine. **Eur J Pharmacol.**, v. 608, p.23-27, 2009.

ROSCOE, M. P. **Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos.** 2007. 65 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

ROSOW, C. E. Newer opioid agonists. **Bailliere Clin Anaes.**, v.9, n.1, p.67-82, Mar. 1995.

SANCHEZ, L. C.; ROBERTSON, S. A.; MAXWELL, L. K.; ZIENTEK, K.; COLE, C. Effect of Fentanyl on Visceral and Somatic Nociception in Conscious Horses. **J Vet Intern Med.**, v.21, p. 1967-1975, 2007.

SÁNCHEZ-CATALÁN, M. J.; HIPÓLITO, L.; ZORNOZA, T.; POLACHE, A.; GRANERO, L. Motor stimulant effects of ethanol and acetaldehyde injected into the posterior ventral tegmental area of rats: role of opioid receptors. **Psychopharmacology.**, v. 204, p.641-653, 2009.

SASAKI, N.; MIZUNO, Y.; YOSHIHARA, T. The application of electroceography for evaluation of cecum motility in horses. **J Vet Med Sci.**, v.60, n.11, p.1221-1226, 1998.

SHILO, Y.; BRITZ, M.; EYTAM, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.31, p.60-65, 2007.

SINGH, S.; YOUNG, S. S.; McDONELL, W. N.; O'GRADY, M. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. **Can J Vet Res.**, v.61, p.99-107, 1997.

SODERMAN, A. R.; UNTERWALD, E. M. Cocaine reward and hyperactivity in the rat: sites of mu opioid receptor modulation. **Neuroscience.**, v.154, p. 1506-1516, 2008.

SOUSA, A. M.; FRANCO, P. A. B.; ASHMAWI, H. A.; POSSO, I. P. Efeito Analgésico Local do Tramadol em Modelo de Dor Provocada por Formalina em Ratos. **Rev Bras Anesthesiol.**, v.58, n.4, p. 371-379, jul-ago. 2008.

SOUSA, A. B.; SANTOS, A. C. D.; SCHRAMM, S. G.; PORTA, V.; GÓRNIK, S. L.; FLORIO, J. C.; SPINOZA, H. S. Pharmacokinetics of tramadol and o-desmethyltramadol

in goats after intravenous and oral administration. **J Vet Pharmacol Ther.**, v.31, p. 45–51, 2007.

STAMER, U. M.; LEHNEN, K.; HOTHKER, F.; BAYERER, B.; WOLF, S.; HOEFT, A.; STUBER, F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. **Pain**, v.105, p. 231-238, 2003.

STUBHAUG, A.; GRIMSTAD, J.; BREIVIK, H. Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery: a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. **Pain**, v.62, p.111-118, 1995.

TARKKILA, P.; TUOMINEN, M.; LINDGREN, L. Comparison of Respiratory Effects of Tramadol and Oxycodone. **J Clin Anesth.**, v.9, p.582-5, 1997.

TARKKILA, P.; TUOMINEN, M.; LINDGREN, L. Comparison of respiratory effects of tramadol and pethidine. **Eur J Anaesth.**, v. 15, p. 64-68, 1998.

TAYLOR, P. M. Editorial. **Vet Anaesth Analg.**, v.30, p.121-123, 2003.

TAYLOR, P. M.; PASCOE, P. J.; MAMA, K. R. Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today? **Vet Clin Equine.**, v. 18, p. 1-9, 2002.

TEIXEIRA NETO, F. J.; McDONELL, W. N.; BLACK, W. D.; DURONGHPHONGTORN, S. Effects of glycopyrrolate on cardiorespiratory function in horses anesthetized with halothane and xylazine. **Am J Vet Res.**, v.65, p.456-463, 2004.

TIMAR, J.;GYARMATI, Z.; FURST, Z. The development of tolerance to locomotor effects of morphine and the effect of various opioid receptor antagonists in rats chronically treated with morphine. **Brain Res Bull.**, v. 64, p.417-24, 2005.

TRUJILLO, K. A.; KUBOTA, K. S.; WARMOTH, K. P. Continuous administration of opioids produces locomotor sensitization. **Pharmacol Biochem Be.**, v.79, p. 661-669, 2004.

ULGER, F.; BOZKURT, A.; BILGE, S. S.; ILKAYA, F.; DILEK, A.; BOSTANCI, M. O.; ÇIFTCIOGLU, E.; GÜLDOGUS, F. The Antinociceptive Effects of Intravenous Dexmedetomidine in Colorectal Distension-Induced Visceral Pain in Rats: The Role of Opioid Receptors. **Anesth Analg.**, v. 109, n. 2, Aug. 2009.

UNLUGENC, H.; OZALEVLI, M.; GUNES, Y.; GULER, T.; ISIK, G. Pre-emptive analgesic efficacy of Tramadol compared with morphine after major abdominal surgery. **Br J Anaesth.**, v.91, n.2, p.209-213, 2003.

UPPINGTON, J. Opioides. In: BALLANTYNE, J.; FISHMAN, S. M.; ABDI, S. **Massachusetts general hospital: manual de controle da dor.** 2ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.115-139.

VALVERDE, A.; GUNKEL, C. I. Pain management in horses and farm animals. **J Vet Emerg Crit Care.**, v.15, n.4, p.295-307, 2005.

VIEIRA, S. Testes não paramétricos. In: _____ **Bioestatística: tópicos avançados.** Rio de Janeiro: Campus, 2004. p. 23-29.

WARREN, P. M.; TAYLOR, J. H.; NICHOLSON, K. E.; WRAITH, P. K.; DRUMMOND, G. B. Influence of tramadol on the ventilatory response to hypoxia in humans. **Br J Anaesth.**, v.85, n.2, p.211-216, 2000.

WEBSTER, C. R. L. Opioides. In: _____ **Farmacologia clínica em medicina veterinária.** Rio de Janeiro: Roca, 2005. p.60-61.

WILDER-SMITH, C. H.; BETTIGA, A. & Andrea Bettiga. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. **Br J Clin Pharmacol.**, v.43, n.7, p.71-75, 1997.

YAMASHITA, K.; TSUBAKISHITA, S.; FUTAOKA, S.; UEDA, I.; HAMAGUCHI, H.; SENO, T.; KATOH, S.; IZUMISAWA, Y.; KOTANI, T.; MUIT, W. W. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine and xylazine in horses. **J Vet Med Sci.**, v.62, n.10, p. 1025-1032, 2000.

YAZBEK, K. V. B.; FANTONI, D. T. Evaluation of tramadol, an “atypical” opioid analgesic in the control of immediate postoperative pain in dogs submitted surgical procedures. **Braz J Vet Res Anim Sci.**, São Paulo, v.42, n.4, p.250-258, 2005.