

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**POTENCIAL ANTINOCIPETIVO MECÂNICO E EFEITOS SOBRE A
HIPERALGESIA PÓS-INCISIONAL DO TRAMADOL EM EQUINOS**

Leandro Guimarães Franco
Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Franco da Silva

GOIÂNIA
2011



Termo de Ciência e de Autorização para Disponibilizar as Teses e Dissertações Eletrônicas (TE-DE) na Biblioteca Digital da UFV

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás–UFV a disponibilizar gratuitamente através da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações – BDTD/UFV, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor: **Leandro Guimarães Franco** E-mail: **lg.franco@yahoo.com.br**

Seu e-mail pode ser disponibilizado na página? Sim Não

Vínculo Empregatício do autor: Agência de fomento:

País: UF: CNPJ: Sigla:

Título: **POTENCIAL ANTINOCICETIVO MECÂNICO E EFEITOS SOBRE A HIPERALGESIA PÓS-INCISIONAL DO TRAMADOL EM EQUINOS** Palavras-chave: **analgesia, antinocicepção, hiperalgisia, limiar nociceptivo mecânico, opioide**

Título em outra língua: **Mechanical antinociceptive potential and effects in the post incisional hiperalgisia of tramadol in horses**

Palavras-chave em outra língua: **analgesia, antinociception, hiperalgisia, mechanical nociceptive threshold, opioid**

Área de concentração: **Patologia, Clínica e Cirurgia** Data defesa: (dd/mm/aaaa) **25/03/2011**

Programa de Pós-Graduação: **Ciência Animal - EVZ - UFV**

Orientador(a): **Luiz Antônio Franco da Silva** E-mail: **lafranco@vet.ufv.br**

Co-orientador(1): **Juan Carlos Duque Moreno** E-mail: **anestesiologia@yahoo.com.br**

Co-orientador(2): **Maria Clorinda Soares Fioravanti** E-mail: **clorinda@vet.ufv.br**

3. Informações de acesso ao documento:

Liberção para disponibilização?¹ total parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

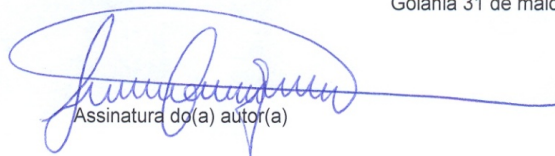
[] Capítulos. Especifique:

[] Outras restrições:

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Goiânia 31 de maio de 2011


Assinatura do(a) autor(a)

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

LEANDRO GUIMARÃES FRANCO

**POTENCIAL ANTINOCICEPTIVO MECÂNICO E EFEITOS SOBRE A
HIPERALGESIA PÓS-INCISIONAL DO TRAMADOL EM EQUINOS**

Tese apresentada para obtenção do grau de
Doutor em Ciência Animal junto ao Programa de
Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de
Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal
de Goiás

Área de concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia Animal

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Antônio Franco da Silva

Comitê de Orientação:

Prof^a. Dr^a. Maria Clorinda S. Fioravanti - EVZ/UFG

Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno - EVZ/UFG

GOIÂNIA

2011

Microsoft Word - ficha catal.pdf - Adobe Reader

Arquivo Editar Visualizar Janela Ajuda

1 / 2 143% Comentarío Compartilhar

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

Franco, Leandro Guimarães.
Franco, Leandro Guimarães.

F825p Potencial antinociceptivo mecânico e efeitos sobre a hiperalgesia pós-incisional do tramadol em equinos [manuscrito] / Leandro Guimarães Franco. – 2011. 115 f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antônio Franco da Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia, 2011.

Bibliografia:

1. Analgesia – Equinos. 2. Antinocicepção 3. Hiperalgesia 4. Limiar nociceptivo mecânico. 5. Opioide. I. Título.

CDU: 636.1:616-089

Windows E... Internet Ex... Report.pdf - ... Microsoft W... Caixa de Entr... Enc. Ficha ca... Tese fim - M... ficha catal.pr... 12:09

Ao meu eterno amigo que estará sempre nos meus pensamentos e agradecimentos! A você PAPAI que agora em espírito, continua como fonte de inspiração na obrigação de fazer da vida uma obra de arte!

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela oportunidade de evolução;

A minha pequena GRANDE família, minha mãe Telma, Alessandra, Pedro, Helena, Gilson Neto, Vovó Senísia, tio Fernando, Adriane, Luiz Fernando, Alexandre Henrique, Marina e João Vitor, que mais uma vez reafirmo ser os

alicerces da minha vida, aos quais recorro todos os dias. Obrigado pelo orgulho de dizer que somos verdadeiramente uma família.

A minha namorada e amiga Marina Pacheco, pela lealdade e amor dedicados durante esses anos. Obrigado por fazer parte da minha vida e por torná-la mais feliz a cada dia;

Aos meus primos irmãos que sempre acompanharam minha trajetória, obrigado pelo companheirismo e lealdade;

Aos meus amigos de sempre, Vinícius, Julio César, Leandro que mesmo à distância estarão sempre presentes;

Aos amigos de república, Gustavo, Rogério, Felipe, Lucas e Marcelo;

Aos amigos de convivência e confidentes do dia-a-dia, Rogério Rabelo, Maria Ivete, Carol, Cássia Maria e Daniel Goulart;

Aos alunos e amigos da residência e iniciação científica, especialmente ao Moisés Caetano, Taís, Graziely, Larissa, Ângela, Sarah, Késia e Sandro;

Especialmente, aos meus amigos Camila e Daniel, que me acompanharam de forma intensa durante todos esses anos e tornaram-se verdadeiramente importantes na minha vida;

A todos os colegas, estagiários, professores e funcionários da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, que estiveram diretamente envolvidos Na realização desse trabalho. Em nome de todos agradeço ao amigo Antônio Rezende;

Aos professores e amigos Paulo Henrique Jorge da Cunha, Adilson Donizeti Damasceno, Naida Cristina Borges, Rosângela de Oliveira e Luciana Brandstetter, que sempre estiveram ao meu lado;

Aos amigos e professores do Setor de Cirurgia, Olízio Claudino da Silva, Neusa Margarida Paulo, Afonso Henrique Miranda e Felipe Augusto Sales;

Aos meus co-orientadores, amigos e professores, Maria Clorinda Soares Fioravanti e Juan Carlos Duque Moreno. A professora Maria Clorinda, agradeço de maneira especial pela paciência e por ter sido uma das minhas inspirações de conduta profissional e dedicação. Ao professor e amigo Juan, tecer agradecimentos seria alongar todo processo textual. Com certeza uma das pessoas que cultivo profunda admiração pessoal e profissional. Obrigado pela confiança, parceria e amizade.

Ao amigo e professor Luiz Antônio Franco da Silva, agradeço pela orientação e por esses nove anos de convivência, sempre apoiando as minhas idéias e acreditando que poderia ser possível realizá-las.

Ao Programa de Pós-Graduação da Escola de Veterinária e Zootecnia, pela oportunidade e seriedade ao qual sempre conduziu os cursos e a Capes pela concessão da bolsa de estudos;

Aos professores Paulo Henrique Jorge da Cunha, Adilson Donizeti Damasceno, Maria Clorinda Soares Fioravanti, Juan Carlos Duque Moreno e Luiz Antônio Franco da Silva pelas considerações e correções realizadas no Exame de Qualificação desse trabalho;

Aos professores Paulo Sérgio Patto dos Santos, Ricardo Myasaka de Almeida, Celine Tie Nishimori Duque, Adilson Donizeti Damasceno e Luiz Antônio Franco da Silva pela participação da banca de defesa e correções da presente tese;

As empresas parceiras na realização desse experimento: Guabi-Anápolis e Agener União Química, em nome da Dr^a. Karina Yasbek;

A Escola de Veterinária e Zootecnia casa tão amada. Encerra-se o ciclo de formação, mas espero poder contar sempre com a amizade e profissionalismo dos professores e funcionários que fizeram da EVZ durante todos esses anos, a extensão da minha casa;

Aos recém colegas da Universidade de Franca, obrigado pela confiança!

Enfim, aos animais que sempre nos ensinam, mesmo sem propósito, na difícil arte de ser doutor!

A todos, meus sinceros agradecimentos!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
1.1 Introdução e justificativa.....	1
1.2 Mecanismos envolvidos na nocicepção e hiperalgesia.....	3
1.3 Tramadol.....	9
1.3.1 Emprego do tramadol em equinos.....	15
1.3.2 Efeitos do tramadol sobre a nocicepção.....	18
1.4 Avaliação da dor em equinos.....	20
REFERÊNCIAS.....	25
CAPÍTULO 2 – Efeitos do tramadol sobre as variáveis clínicas e o limiar nociceptivo mecânico de equinos	35
RESUMO.....	35

INTRODUÇÃO.....	36
MATERIAL E MÉTODOS.....	38
Animais.....	39
Fármacos.....	39
Grupos e tratamentos.....	39
Instrumentação.....	39
Delineamento experimental.....	41
Análise estatística.....	42
RESULTADOS.....	42
DISCUSSÃO.....	47
REFERÊNCIAS.....	52
CAPÍTULO 3 – Tramadol na hiperalgesia mecânica pós-incisional em equinos.....	57
RESUMO.....	57
INTRODUÇÃO.....	58
MATERIAL E MÉTODOS.....	60
Animais.....	60
Grupos e tratamentos.....	60
Instrumentação.....	61
Preparo das soluções.....	62
Delineamento experimental.....	63
Análise estatística.....	64
RESULTADOS.....	64
DISCUSSÃO.....	71
REFERÊNCIAS.....	76
CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
ANEXOS.....	84

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

FIGURA 1	Esquema ilustrando as principais características das fibras nociceptivas que detectam diferentes tipos de estímulos.....	5
FIGURA 2	Esquema ilustrando os principais mecanismos envolvidos nos processos de sensibilização periférica e sensibilização central.....	8
FIGURA 3	Principal via de biotransformação do tramadol. O fármaco é biotransformado principalmente em M1 e M2. Tanto M1 quanto M2 são capazes de gerar outro metabólito, M5, farmacologicamente inativo. A partir do M2 também são gerados os metabólitos M3 e M4.....	12
FIGURA 4	Analgesímetro digital de von Frey.....	24

CAPÍTULO 2

FIGURA 1	Analgésímetro digital de von Frey. Em A, equipamento desenvolvido para avaliação de sensibilidade cutânea, composto de um tranDPUtor acoplado em um amplificador com mostrador digital. Em B, método de utilização do equipamento, demonstrando a aplicação de força constante por meio da ponteira sobre a área da coroa do casco, no membro torácico esquerdo em equino.....	40
FIGURA 2	Escore de motilidade intestinal em equinos tratados com 1mg kg ⁻¹ , 2mg kg ⁻¹ e 3mg kg ⁻¹ de tramadol por via intravenosa, observadas por um período de 180 minutos.....	45
FIGURA 3	Média global da força aplicada em gramas em equinos tratados com 1mg kg ⁻¹ , 2mg kg ⁻¹ e 3mg kg ⁻¹ de tramadol por via intravenosa, observadas por um período de 180 minutos..	46

CAPÍTULO 3

FIGURA 1	Região caudal da coxa evidenciando as áreas retangulares delimitadas para a avaliação no limiar nociceptivo mecânico utilizando o analgésímetro digital de von Frey.....	62
FIGURA 2	Média global da força aplicada em gramas dos lados incisão e contralateral (controle) em equinos tratados com solução salina a 0,9% (GS) por via intravenosa, durante 48 horas..	67
FIGURA 3	Média global da força aplicada em gramas dos lados incisão e contralateral (controle) em equinos tratados com 2mg/kg de tramadol (GT) por via intravenosa, durante 48 horas.....	69
FIGURA 4	Média global da força aplicada em gramas do lado incisão em equinos tratados com solução salina a 0,9% (GS) ou 2mg/kg de tramadol (GT) por via intravenosa, durante de 48 horas.# diferença significativa em comparação ao T0 no GT.....	70
FIGURA 5	Média global da força aplicada em gramas do lado contralateral à incisão em equinos tratados com solução salina a 0,9% (GS) ou 2mg/kg de tramadol (GT) por via intravenosa, durante 48 horas.....	70

RESUMO

O tramadol é um fármaco analgésico com ação em receptores opioides e não opioides, que atua promovendo ativação central dos mecanismos inibitórios da dor. Na última década, houve significativo avanço em pesquisas relacionadas ao seu emprego em equinos. Há indícios de que o fármaco possua efeito analgésico considerável nessa espécie por mecanismos ainda não completamente esclarecidos. Diante disso, os objetivos deste trabalho foram: avaliar os efeitos clínicos e o potencial antinociceptivo mecânico de três diferentes doses de tramadol, administradas por via intravenosa em equinos e os efeitos da administração preemptiva do tramadol sobre as variáveis clínicas e hiperalgesia mecânica pós-incisional. No primeiro estudo sete equinos adultos foram tratados com 1mg/kg, 2mg/kg ou 3mg/kg de cloridrato de tramadol, via intravenosa em três ocasiões distintas. Os parâmetros avaliados foram frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR), pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), intensidade de sedação verificado pela medida de altura da cabeça (AC), motilidade intestinal (MI), alterações comportamentais e o limiar nociceptivo mecânico (LNM), empregando-se estímulo mecânico na coroa do casco, com analgesímetro digital de von Frey. Os animais tratados com 3mg/kg apresentaram aumento significativo na frequência respiratória, além de alterações comportamentais mais acentuadas em comparação aos demais tratamentos. Em relação à pressão arterial, houve aumento significativo no grupo tratado com 1mg/kg. Houve redução transitória nos escores de avaliação da MI, principalmente nos animais tratados com 2mg/kg. O tramadol, nas doses administradas, não apresentou potencial antinociceptivo capaz de desencadear mudanças no LNM em equinos. Diante dos resultados, conclui-se que as alterações clínicas observadas nas diferentes doses foram consideradas discretas e transitórias, especialmente na dose de 2mg/kg. No modelo de avaliação adotado, o tramadol não apresentou potencial antinociceptivo mecânico em nenhuma das doses avaliadas. No segundo estudo, dez equinos foram distribuídos em dois grupos, sendo o GT tratado com 2mg/kg de cloridrato de tramadol em solução a 1% e o GS tratado com solução salina, via intravenosa. Avaliaram-se FC, f , PAS, PAD, PAM, traçado eletrocardiográfico, TR,

MI e LNM, empregando modelo incisional e analgesímetro digital de von Frey. Neste estudo, os animais do GT apresentaram aumento transitório na PAM e PAD, durante a primeira hora. Quanto ao LNM, o grupo GT apresentou redução no tempo de permanência de hiperalgesia primária quando comparado ao GS. Entretanto, a administração prévia não foi capaz de inibir seu desencadeamento. Ao comparar as médias globais do lado incisado entre o GS e o GT, não houve alteração significativa na força empregada em nenhum momento avaliado. Diante dos resultados, conclui-se que alterações clínicas observadas na dose de 2 mg/kg de tramadol foram consideradas transitórias e sem relevância clínica e que, no modelo de avaliação empregado, o tramadol não foi capaz de impedir o desencadeamento tanto de hiperalgesia primária quanto secundária.

Palavras-chave: analgesia, antinocicepção, hiperalgesia, limiar nociceptivo mecânico, opioide

ABSTRACT

Tramadol is an analgesic with action of opioids and non-opioid receptors, which acts by promoting activation of central inhibitory mechanisms of pain. In the last decade, there was a significant advance in research related to the use of tramadol in horses. There is evidence that the drug has significant analgesic effect in horses through mechanisms unclear. The aim of this study was to evaluate clinical and cardiorespiratory effects and mechanical nociceptive threshold of tramadol, administered intravenously in horses. Moreover, we assessed also the effects of preemptive administration of tramadol on the clinical effects and post-incisional mechanical hyperalgesia. In the first study, seven adult horses were used in a three-way crossover study design in which tramadol was intravenous administered at 1mg kg^{-1} , 2mg kg^{-1} e 3mg kg^{-1} . Heart rate, respiratory rate, rectal temperature, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, mean arterial pressure, intestinal motility, head height and behavioral change were recorded before and during 180 minutes after treatment. Mechanical nociceptive threshold from these points were averaged to obtain mean values at each time with von Frey electronic analgesiometer, applying a force in a hoof. Compared to others treatments, the horses that received 3mg kg^{-1} showed significant increases in respiratory rate and more pronounced behavioral changes. In horses treated with 1mg kg^{-1} , there was a significant decrease in respiratory rate and more pronounced behavioral changes. Motility scores showed transitory decreased in horses treated with 2mg kg^{-1} . The tramadol did not caused changes in mechanical nociceptive threshold regardless of treatment. In conclusion, the tramadol at doses evaluated produced minimal transient side effects or clinical changes. However has no antinociceptive effect in a model of mechanical stimulus. In a second study, ten horses were divided in two groups. The horses were treated IV with a single dose of 2mg kg^{-1} of tramadol (TG) or with a similar volume of sterile water (SG). Heart rate, respiratory rate, rectal temperature, systolic arterial pressure, diastolic arterial pressure, mean arterial pressure, intestinal motility, and behavioral change were recorded before and during 48 hours after treatment. Mechanical nociceptive threshold was measured by von Frey electronic analgesiometer in post-incisional model. To study, a skin incision was made over the thigh region. Compare to saline, tramadol caused transitory increased in mean and diastolic arterial pressure in first hour after treatment. The tramadol was able to decrease a remained time of primary hyperalgesia, but not prevented its appearance in compared to SG. In the global range score no changes were observed between groups along the moments.

Key words: analgesia, antinociceptive opioid, hyperalgesia, mechanical nociceptive threshold.

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Introdução e justificativa

Historicamente, acreditava-se que os animais não sentiam dor como os seres humanos ou que a percebiam de forma diferente. Entretanto, diante das evidências de que animais e seres humanos possuem vias nervosas e neurotransmissores semelhantes para o seu desenvolvimento, condução e modulação, tornou-se aceitável a ideia de que homens e animais experimentem a dor de forma similar (HELLYER et al., 2007). Baseando-se em tais evidências, observa-se que o interesse em promover analgesia em pacientes veterinários vem crescendo substancialmente nos últimos vinte anos (GIORGI et al., 2010).

O controle da dor nos períodos pré, trans e pós-cirúrgico, bem como o estabelecimento de protocolos analgésicos eficientes são assuntos exaustivamente discutidos na atualidade dentro da Anestesiologia (SCHNAIDER et al., 2007). Entretanto, a identificação da dor, a avaliação da intensidade e o tratamento continuam sendo um desafio na Medicina Veterinária, especialmente em grandes animais (TAYLOR et al., 2002).

Em equinos, apesar dos primeiros estudos acerca do uso de opioides terem sido descritos há mais de oitenta anos, o emprego de tais fármacos em protocolos analgésicos na rotina clínica cirúrgica ainda é bastante controverso. O uso de opioides nessa espécie é discutível em decorrência da pequena margem de segurança entre o efeito analgésico esperado e o aparecimento de efeitos indesejáveis, como a exacerbada estimulação simpática e a excitação do sistema nervoso central (COMBIE et al., 1981; NATALINI & ROBINSON, 2000; CARREGARO et al., 2006). Além disso, a potência analgésica dos opioides nessa espécie não foi consistentemente determinada (BENNETT & STEFFEY, 2002).

Dentre os opioides empregados em equinos, o tramadol tem sido descrito como fármaco com potencial efeito analgésico e mínimos efeitos sobre o sistema nervoso central (NATALINI & ROBINSON, 2000). Por outro lado, seu uso tem sido questionado, pois discute-se que nessa espécie o tramadol é rapidamente biotransformado em metabólitos inativos, o que comprometeria o seu potencial analgésico (DE LEO et al., 2009). Apesar disso, a multiplicidade de

mecanismos de ação do tramadol, incluindo vias não opioides, como a inibição da recaptação de monoaminas, tem respaldado grande parte dos estudos relacionados à eficiência analgésica do fármaco em modelos experimentais (IDE et al., 2006; YANARATES et al., 2010).

Na última década, houve avanços nas pesquisas relacionadas ao emprego do tramadol em equinos. Entretanto, a maior parte dos estudos concentra-se em avaliações farmacocinéticas (SHILO et al., 2008; DHANJAL et al., 2009; GIORGI et al., 2010). Diante dos resultados já disponíveis, sabe-se que os equinos apresentam uma limitação na produção de metabólitos ativos do tramadol, especialmente o O-desmetiltramadol (M1), principal responsável pelos efeitos analgésicos nas diferentes espécies.

Os estudos clínicos, especialmente relacionados ao potencial antinociceptivo e antihiperálgico do tramadol em equinos, ainda são escassos e com resultados conflitantes. Nessa espécie, os efeitos antinociceptivos do tramadol já foram avaliados por métodos de estimulação elétrica (NATALINI & ROBINSON, 2000), térmica (DHANJAL et al., 2009; SILVA JUNIOR, 2009) e por obstrução intestinal extraluminal (LOPES, 2010). Até o momento, não existem na literatura consultada estudos que avaliaram os efeitos do tramadol sobre a nocicepção e hiperálgia mecânica pós-incisional em equinos.

Diante desse cenário e do pouco conhecimento relacionado à atividade e segurança do tramadol em equinos, acredita-se que novas pesquisas sejam necessárias para o entendimento dos impactos do seu uso nessa espécie. Assim, esse trabalho teve como proposta estudar os efeitos comportamentais e cardiorrespiratórios do tramadol, além de avaliar o potencial antinociceptivo e seus efeitos sobre a hiperálgia mecânica pós-incisional em equinos.

Neste capítulo realizou-se uma revisão detalhada da literatura, abordando as principais características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do tramadol nas diferentes espécies, com ênfase em equinos. Sequencialmente, objetivou-se caracterizar a relevância dos ensaios desenvolvidos com o fármaco, os avanços do tramadol na terapia analgésica e os principais desafios para as pesquisas futuras. Finalizando, foram abordados os principais mecanismos relacionados à nocicepção e métodos de avaliação do limiar nociceptivo mecânico, respaldando a metodologia empregada nos demais capítulos.

Os objetivos específicos e os resultados do presente trabalho foram apresentados em capítulos separados, organizados sob a forma de artigos. Foram estabelecidos os seguintes objetivos para a realização do estudo: avaliação dos efeitos clínicos e do potencial antinociceptivo mecânico de três diferentes doses de tramadol, administradas por via intravenosa e avaliação dos efeitos da administração preemptiva do tramadol sobre as variáveis clínicas e hiperalgesia mecânica pós-incisional em equinos.

1.2 Mecanismos envolvidos na nocicepção e hiperalgesia

A habilidade em detectar o estímulo nocivo é essencial à sobrevivência e ao bem-estar do organismo (BASBAUM et al., 2009). Esses estímulos despolarizam neurônios sensitivos especializados, iniciando um complexo arranjo de sinais elétricos que resultam na sensação de dor (WOOD, 2003). O conceito de dor é extensivamente discutido na literatura, principalmente quando empregado na experimentação animal (CUNHA et al., 2004; VIVANCOS et al., 2004). De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain – IASP*), a dor é conceituada como uma experiência sensorial e emocional desagradável, em resposta a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em tais termos (LOESER & TREEDE, 2008). Na grande maioria dos modelos experimentais, quantificam-se simplesmente as respostas comportamentais induzidas pela nocicepção causada por um determinado estímulo nociceptivo, não sendo possível quantificar a dor (CUNHA et al., 2004).

Normalmente, as alterações nas vias nociceptivas levam à hipersensibilidade. Em humanos, quando o organismo encontra-se diante de tais alterações, reconhece como doloroso um estímulo que normalmente seria inócuo, sendo esse fenômeno conhecido como alodinia. Em outra situação, quando ocorre aumento na intensidade da resposta a algum estímulo que normalmente seria doloroso, este é referido como hiperalgesia (LOESER & TREEDE, 2008). Em modelos animais, nos últimos anos, tem-se empregado o termo hipernocicepção em substituição ao termo alodinia (CUNHA et al., 2004).

O componente fisiológico denominado de nocicepção consiste nos processos de transdução do estímulo nocivo em sinais elétricos por nociceptores periféricos, condução dos sinais codificados por neurônios aferentes para o corno dorsal da medula espinhal e subsequente modulação, projeção e percepção de sinais neurais espinhais e supraespinhais (LEMKE, 2004). A heterogeneidade de classes funcionais e moleculares dos nociceptores está associada a funções específicas na detecção de distintas modalidades de dor (BASBAUM et al., 2009). Os nociceptores, ou fibras nociceptivas, possuem o corpo celular no gânglio dorsal da medula espinhal ou no gânglio trigêmeo, sendo classificados em três principais grupos, baseando-se em critérios anatômicos e funcionais (JULIUS & BASBAUM, 2001). Corpos celulares de diâmetro maior dão origem a fibras mielinizadas de rápida condução, denominadas de fibras A-beta. Essas fibras são capazes de detectar estímulos inócuos aplicados sobre a pele, mas não contribuem para a detecção de estímulos dolorosos. Por outro lado, corpos celulares de pequeno ou médio diâmetro originam a maior parte dos nociceptores, dentre os quais estão as fibras do tipo A-delta e do tipo C (BASBAUM & JESSEL, 2000; JULIUS & BASBAUM, 2001).

As fibras A-delta medeiam a dor aguda, bem-localizada, denominada de primeira dor ou dor rápida, enquanto as do tipo C são amielínicas e de caráter heterogêneo (Figura 1). Geralmente, são polimodais e responsáveis pela detecção de estímulos dolorosos tardios (LAMONT et al., 2000; LEMKE, 2004; BASBAUM et al., 2009). As fibras A-delta ainda são subdivididas em tipo I e tipo II. Fibras A-delta do tipo I são nociceptores mecânicos de alto limiar, responsivas a estímulos mecânicos e térmicos e podem sensibilizar o local da injúria, diminuindo os limiares térmico ou mecânico. Já as fibras do tipo II respondem predominantemente estímulos térmicos, apresentando alto limiar para estímulos mecânicos (BASBAUM et al., 2009).

Figura 1 – Esquema ilustrando as principais características das fibras nociceptivas que detectam diferentes tipos de estímulos. Em **A**, fibras periféricas mielinizadas de pequeno ($A\delta$) e médio diâmetro ($A\alpha$ e $A\beta$), bem como fibras não mielinizadas de pequeno diâmetro (C). Em **B**, a velocidade de condução está diretamente relacionada ao diâmetro da fibra. Os principais nociceptores são as fibras do tipo $A\delta$ e C, respectivamente com velocidades de condução de 6-

25 e 1m/s, e responsáveis pela resposta nociceptiva rápida (primeira dor) e lenta (segunda dor).

Fonte: Traduzido e modificado de JULIUS & BASBAUM (2001).

As fibras aferentes primárias projetam-se para o corno dorsal da medula espinhal, organizadas em lâminas distintas. A partir desse ponto, as projeções de neurônios dentro das lâminas I e IV constituem a maior saída do corno dorsal para o cérebro. Esses neurônios são originados de múltiplas vias ascendentes, incluindo o trato espinotalâmico e espinoreticulotalâmico, os quais carregam as mensagens de estímulo nociceptivo ao cérebro (BASBAUM & JESSELL, 2000).

Para que a nocicepção ocorra, inicialmente as fibras nervosas aferentes primárias detectam o estímulo mecânico, térmico ou químico e traduzem essa informação por meio de impulsos elétricos pelos nociceptores, cujos campos de recepção podem variar consideravelmente (ALMEIDA et al., 2004; KLAUMANN et al., 2008; BASBAUM et al., 2009). As terminações periféricas dos nociceptores podem responder apenas a estímulos do ambiente, por exemplo, estímulos mecânicos, ou podem juntamente com os terminais centrais, tornarem-se alvos de uma série de moléculas endógenas que regulam sua sensibilidade (BASBAUM et al., 2009).

A ativação do nociceptor por insultos mecânicos pode ser consequência da pressão direta exercida ou pela deformação tecidual (JULIUS & BASBAUM, 2001). Os sinais mecânicos são transduzidos pelo terminal aferente primário ativando uma variedade de canais iônicos voltagem-dependentes. Dentre esses, os canais de sódio e potássio são fundamentais para a geração do potencial de ação que transmite os sinais nociceptores às sinapses do corno dorsal. Os canais de cálcio desempenham papel importante na liberação de neurotransmissores dos terminais nociceptivos centrais para geração de dor (BASBAUM et al., 2009).

A aplicação de estímulo mecânico inócuo no tecido sem lesão ativa exclusivamente mecanorreceptores mielinizados de fibras A beta, produzindo modesto aumento do potencial de ação nos neurônios da medula espinhal, não promovendo excitação de nociceptores na pele. Entretanto, caso ocorra algum

grau de lesão, o mesmo estímulo inócuo ativa nociceptores das fibras aferentes nociceptivas A delta e C. A lesão provoca duas mudanças na capacidade de resposta do sistema nociceptivo: a sensibilização periférica e a sensibilização central (Figura 2). No processamento da informação nociceptiva e não nociceptiva, estas alterações conjuntamente contribuem com a hiperalgesia pós-incisional (BRENNAN et al., 2005).

A hiperalgesia mecânica pós-incisional pode ser observada na área lesionada e inflamada, denominada de hiperalgesia primária, e em torno da área de lesão, denominada de hiperalgesia secundária. A hiperalgesia primária depende primariamente da sensibilização de nociceptores periféricos, enquanto que a hiperalgesia secundária é consequência da sensibilização central da medula espinhal (STUBHAUG et al., 1995).

A injúria tecidual é acompanhada pelo acúmulo de fatores endógenos liberados por nociceptores ativados ou por células não neuronais residentes ou infiltradas a partir da instalação da lesão (JULIUS & BASBAUM, 2001). Coletivamente, esses fatores são denominados de “sopa inflamatória” e representam uma gama de moléculas sinalizadoras como os peptídeos, eicosanoides, citocinas, proteases, dentre outros. Considera-se que os nociceptores expressam um ou mais receptores capazes de reconhecer e responder a cada um desses agentes pró-inflamatórios (BASBAUM et al., 2009).

Dentre os agentes envolvidos no processo de nocicepção, o fator de crescimento neuronal é o mais conhecido. Em organismos adultos é produzido no sítio da lesão e constitui importante componente da “sopa inflamatória”. Em adição, a injúria tecidual promove a liberação de várias citocinas, sendo a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) os principais representantes (RITNER et al., 2008). Quando os nociceptores são expostos aos produtos da inflamação, a excitabilidade é alterada por várias vias de sinalização intracelular (JULIUS & BASBAUM et al., 2001).

A injúria tecidual, intensa e persistente, aumenta a resposta dos neurônios de transmissão da dor no sistema nervoso central. Este fenômeno é definido como sensibilização central, sendo observado no prolongamento da excitabilidade de neurônios do corno dorsal da medula por estímulos localizados fora da área da injúria (BRENNAN et al., 2005). Nessa situação, a ativação de

fibras do tipo C e A-delta libera neurotransmissores, incluindo o glutamato e a substância P para os neurônios do corno dorsal da medula. Como consequência, receptores do tipo N-Metil-D-Aspartato (NMDA), localizados na forma inativa nos neurônios pós-sinápticos, são ativados permitindo o influxo de cálcio (Ca^{2+}) para o meio intracelular. O aumento de Ca^{2+} na célula promove ativação de vias de sinalização cálcio-dependentes e segundos mensageiros (BASBAUM et al., 2009).

Essa cascata de eventos pode aumentar a excitabilidade neuronal e facilitar a transmissão das mensagens de dor para o cérebro. Adicionalmente à ativação dos receptores NMDA, dois outros mecanismos de ação estão envolvidos no processo de sensibilização central: a perda do controle inibitório e a interação entre células neuronais e neuroglia. Sob condições normais, neurônios inibitórios liberam continuamente neurotransmissores para diminuir a excitabilidade da lâmina I da medula espinhal e modulam a transmissão da dor. Entretanto, no sítio da lesão, essa inibição pode ser perdida, resultando em hiperalgesia (ZAHN et al., 2002) . Além disso, essa desinibição pode permitir que fibras aferentes primárias do tipo A-beta, mielinizadas, normalmente não envolvidas no processo de nocicepção, passem a participar do circuito de transmissão da dor em que estímulos normalmente inócuos são percebidos como dolorosos (BASBAUM et al., 2009).

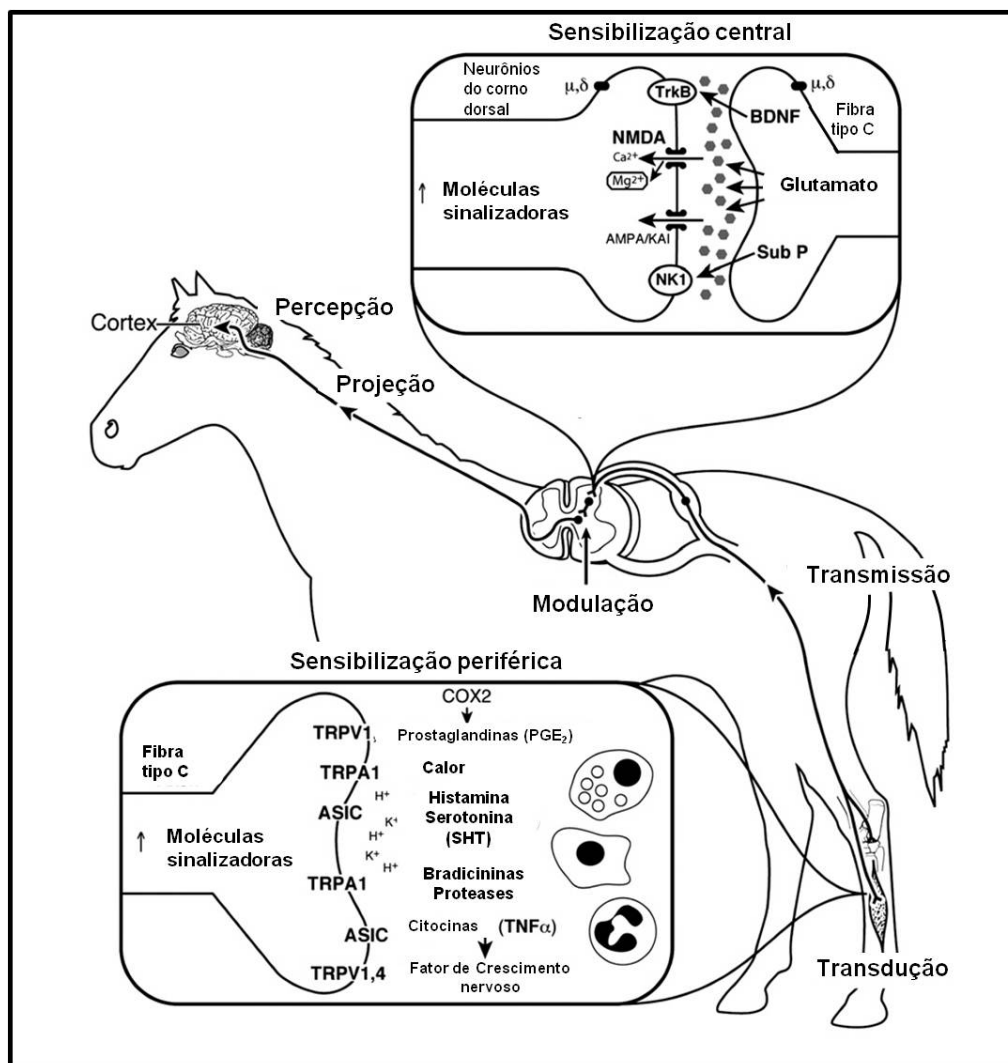


Figura 2 - Esquema ilustrando os principais mecanismos envolvidos nos processos de sensibilização periférica e sensibilização central
 Fonte: Traduzido e modificado de MUIR (2010)

As células gliais, notadamente a micróglia e astrócitos, também contribuem para o processo de sensibilização central que ocorre no sítio da lesão. Em poucas horas após a ocorrência da injúria, ocorre quimiotaxia e hiperplasia de microglíocitos no corno dorsal da medula na zona de terminações das fibras nervosas lesionadas. A micróglia ativada libera uma série de citocinas e outros fatores pró-inflamatórios que contribuem para a sensibilização central (WATKINS MAIER, 2002; OHTORI et al., 2004; TAKEDA et al., 2007).

1.3 Tramadol

O cloridrato de tramadol é um fármaco analgésico com ação em receptores opioides e não opioides, que atua promovendo ativação central dos mecanismos inibitórios da dor (LEE et al., 1993; DAYER et al., 1994; OLIVA et al., 2002; YANARATES et al., 2010). Sintetizado inicialmente em 1962, seu uso clínico no tratamento da dor é descrito em humanos de DPe 1977 na Alemanha (GROND & SABLITZKI, 2004). O tramadol está disponível sob a forma de cloridrato, como mistura racêmica formada por dois isômeros que apresentam propriedades antinociceptivas. Entretanto, a depender do tipo de metabólito gerado pela biotransformação hepática de cada isômero, se (+) ou (-), notam-se diferenças quanto ao mecanismo de ação e, conseqüentemente, sobre os efeitos analgésicos (GROND & SABLITZKI, 2004).

O tramadol age de forma moderada em receptores opioides μ (μ), apresentando cerca de 25 vezes mais afinidade para receptores μ do que para receptores kappa (κ) e delta (δ) (RAFFA et al., 1992). O tramadol difere dos opioides agonistas μ típicos por não causar depressão respiratória, constipação ou sedação. Entretanto, sua afinidade é de cerca de 6000 vezes menor que a morfina e 10 vezes menor que a codeína, em relação a ação sobre receptores μ (BALLANTYNE, 1998).

Além da ação sobre os receptores μ , o tramadol atua inibindo a recaptação das monoaminas, especialmente, noradrenalina e serotonina (RAFFA et al., 1992; DRIESSEN et al., 1993; IDE et al., 2006; YANARATES et al., 2010). IDE et al. (2006) ao avaliarem o papel dos receptores opioides μ sobre os efeitos analgésicos do tramadol em camundongos selvagens e *knockout* para receptor μ , observaram efeitos antinociceptivos significativos dose-dependente, nos dois grupos tratados. Apesar de os efeitos antinociceptivos serem menores nos animais *knockouts* quando comparados ao grupo selvagem, eles permaneceram mesmo após tratamento com naloxona, um potente antagonista μ . Tais resultados sustentam a teoria da existência de mecanismos de ação não opioides envolvidos no potencial analgésico do tramadol.

DRIESSEN et al. (1993) avaliando os efeitos centrais do tramadol sobre a recaptação e liberação de noradrenalina concluíram que, tanto o tramadol

quanto o seu principal metabólito (M1), inibiram a recaptação de noradrenalina *in vitro*, associando parte dos efeitos antinociceptivos do fármaco à ativação supraespinhal da via noradrenérgica descendente.

IDE et al. (2006) ao testarem a influência da ioimbina, um antagonista alfa-2-adrenérgico, sobre os efeitos antinociceptivos do tramadol em modelo térmico, observaram que os grupos tramadol isolado ou tramadol associado à ioimbina, embora tenham apresentado efeito antinociceptivo maior do que o grupo salina, a ioimbina reduziu significativamente os efeitos antinociceptivos do tramadol em camundongos selvagens. Tais achados sugerem fortemente que o tramadol induz analgesia pela via noradrenérgica, especialmente via receptores alfa-2-adrenérgicos.

DESMEULES et al. (1996) avaliando a contribuição da modulação monoaminérgica sobre os efeitos analgésicos do tramadol em humanos, observaram que o efeito antinociceptivo foi parcialmente revertido pela ioimbina revelando o papel significativo da modulação monoaminérgica na antinocicepção desencadeada pelo fármaco.

Além da influência do tramadol sobre a via adrenérgica, sabe-se que o fármaco também atua diretamente sobre o sistema serotoninérgico na medula espinhal, o qual compreende um dos maiores componentes da via inibitória descendente da dor. Assim, é possível que existam circuitos neuronais específicos nos quais o tramadol ou seus principais metabólitos podem modular a nocicepção por meio de receptores serotoninérgicos presentes no corno dorsal da medula (YANARATES et al., 2010).

Em estudo avaliando os efeitos antinociceptivos do tramadol mediados por componentes serotoninérgicos em camundongos submetidos ao teste com formalina, foi possível observar aumento da concentração desta monoamina no sistema nervoso central, relacionando tais achados com os efeitos analgésicos observados (OLIVA et al., 2002). Resultados semelhantes foram descritos por YANARATES et al. (2010), ao avaliarem o potencial antinociceptivo de diferentes doses de tramadol e do metabólito M1 por meio do teste de pinçamento da cauda em camundongos. Nesse estudo, os autores observaram aumento significativo do período de analgesia nos animais tratados com 40 e 80mg/kg de tramadol e 10, 20 e 30mg/kg de M1, respectivamente.

Considerando as diferenças no mecanismo de ação dos isômeros do tramadol, o isômero (+) possui maior afinidade para os receptores μ e inibe preferencialmente a recaptação de serotonina, enquanto que o isômero (-) suprime a recaptação de noradrenalina (DRIESSEN et al., 1993; MCMILLAN et al., 2008). Os isômeros possuem atividades sinérgicas e complementares que resultam no efeito analgésico do tramadol, tornando a analgesia da forma racêmica superior à dos isômeros isolados (DUTHIE JUNIOR, 1998).

A resposta clínica observada após o uso do tramadol é estritamente correlacionada à biotransformação do fármaco, em decorrência da diferente atividade analgésica de seus metabólitos (DE LEO et al., 2009). Ressalta-se que a diferença na expressão das enzimas P-450 entre animais e humanos pode ser relevante para compreensão das diferenças no processo de biotransformação do tramadol entre espécies (PARR et al., 1997). Em humanos, a desmetilação hepática do tramadol ocorre pelas enzimas microsossomais P-4502D6, produzindo o metabólito ativo M1 (POULSEN et al., 1996; PARR et al., 1997; STAMER et al., 2003), e pela P-4502B6 e P-4503A4, envolvidas na formação dos metabólitos M5 e M3, os quais são inativos (CHEN et al., 2003). Os metabólitos resultantes da biotransformação do tramadol, são decorrentes das reações de fase I (do M1 ao M5) e das reações de fase II (glucoronídeos e sulfatos gerados a partir de M1, M4 e M5) (WU et al., 2001).

Em todas as espécies já estudadas, o M1, M2 e M5 são os principais produtos da biotransformação do tramadol (Figura 3). Entretanto, há indícios de diferenças na biotransformação e na atividade dos metabólitos entre espécies (WU et al., 2001; GIORGI et al., 2007), especialmente relacionadas à formação do M1 (KUKANICH & PAPICH, 2004; VETTORATO et al., 2006; SHILO et al., 2008; PYPENDOP & ILKIW, 2008; VETTORATO et al., 2010). Estudos publicados nos últimos anos descrevem concentrações significativamente menores de M1 em cães (KUKANICH & PAPICH, 2004) e em equinos (SHILO et al., 2008), quando comparados a ratos e humanos (GROND & SABLITZKI, 2004), em relação à atividade dos demais metabólitos.

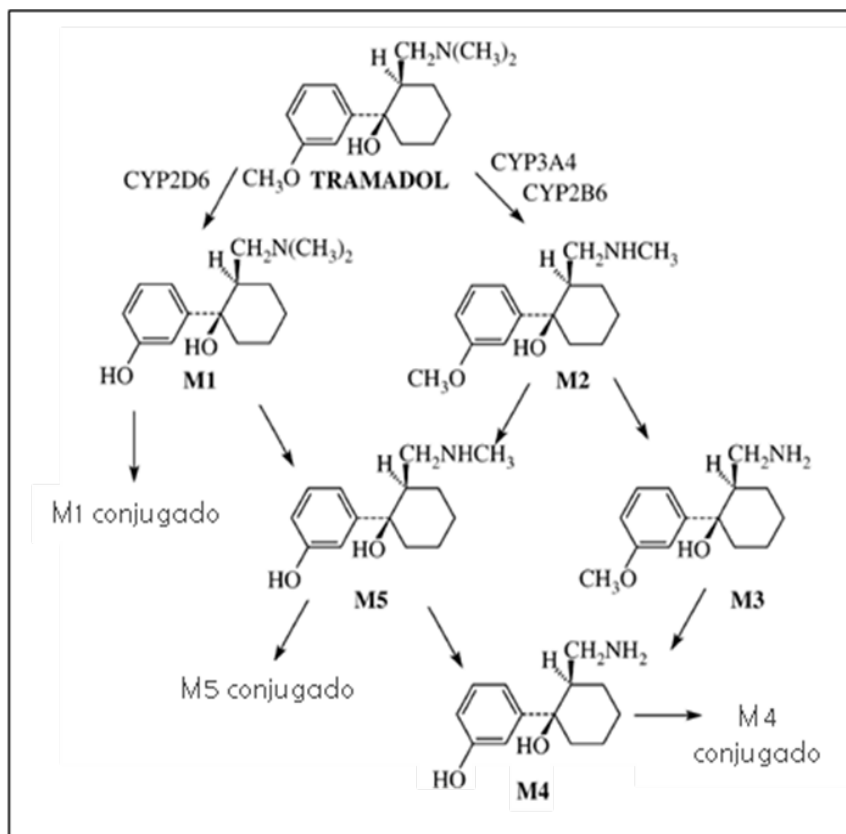


Figura 3- Principal via de biotransformação do tramadol. O fármaco é biotransformado principalmente em M1 e M2. Tanto M1 quanto M2 são capazes de gerar outro metabólito, M5, farmacologicamente inativo. A partir do M2 também são gerados os metabólitos M3 e M4.

Fonte: Traduzido e adaptado de GIORGI et al. (2007)

CHAURET et al. (1997) relataram que a atividade catalítica das enzimas P450 em cães, humanos, equinos e gatos não apresentam diferenças significativas relacionadas ao sexo. Todavia, SHAH et al. (2007) sugeriram que, em gatas, cães e cadelas a atividade da enzima citocromo P450 2D comporta-se de forma semelhante, sendo que em gatos observou-se menor atividade em comparação aos anteriores.

Em equinos, estudos indicaram a existência das enzimas P-450 3A, 2E, 2C, 2B e 1A metabolicamente ativas (NEBBIA et al., 2001; FINK-GREMMELS, 2008; CAPPONI et al., 2009). NEBBIA et al. (2001) avaliando a expressão das enzimas P-450 em fígado dessa espécie observaram que as concentrações de P450 2D6 são menores em comparação com P450 2DB e 3A.

Em humanos, o M1 está diretamente relacionado à atividade analgésica do tramadol (GROND & SABLITZKI, 2004). Acredita-se que o M1

possui maior afinidade por receptores μ do que a forma original do fármaco, sendo primariamente responsável pelos efeitos opioides. Entretanto, em humanos, essa ação é relativamente fraca quando comparadas a outros fármacos agonistas μ puros (RAFFA, 2008). IDE et al. (2006) ao testarem os efeitos antinociceptivos do M1 em animais selvagens e *knockouts*, observaram aumento significativo da antinocicepção, tanto no teste da placa quente quanto no teste de retirada da cauda, nos animais selvagens. Já nos camundongos *knockouts*, os efeitos antinociceptivos de M1 só puderam ser evidenciados no teste de retirada da cauda. Comparando os dois grupos, foi possível observar que os efeitos antinociceptivos do M1 foram significativamente menores nos camundongos *knockouts* em relação aos selvagens, em todos os testes realizados, confirmando a ideia de que os efeitos antinociceptivos do M1 são principalmente causados pela a ativação de receptores μ .

O tramadol e seus metabólitos são eliminados primariamente pelos rins (cerca de 90%) e o remanescente, excretado pelas fezes (GROND & SABLITZKI, 2004). Apesar do escasso número de informações acerca da farmacocinética e farmacodinâmica do tramadol nas espécies domésticas, como já citado por SHILO et al. (2008), alguns estudos apontaram para as diferenças na meia-vida de eliminação do fármaco entre cães (KUKANICH e PAPICH, 2004; McMILLAN et al., 2008), gatos (PYPENDOP & ILKIW, 2008) e equinos (SHILO et al., 2008), quando comparados a humanos (SCOTT & PERRY, 2000). Tais diferenças tornam-se relevantes considerando a diversidade de espécies, as possíveis vias de administração do fármaco, o intervalo entre aplicações e os efeitos antinociceptivos desejados.

Em humanos, o tramadol é conhecido por não promover alterações hemodinâmicas e farmacodinâmicas significativas (GROND & SABLITZKI, 2004). Todavia, alterações respiratórias com o uso de tramadol foram reportadas nos últimos anos (NIEUWENHUIJS et al., 2001; EROLÇAY & YÜCEYAR, 2003). Seu uso tem sido descrito no tratamento da dor em humanos após cirurgias ortopédicas, ginecológicas e em condições não cirúrgicas, como nas neoplasias (BALLANTYNE, 1998; LANZETTA et al., 1998; WILDER-SMITH et al., 2003).

Em animais, o uso de tramadol tem sido descrito em diferentes vias de aplicação, doses, espécies, indicações clínicas e experimentais (GUEDES et al.,

2005; BORGES et al., 2008; MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; YAZBECK & FANTONI, 2005; CAGNARDI et al., 2010; NATALINI & ROBINSON, 2000; BIGHAM et al., 2010).

Em cães, o tramadol é conhecido por produzir analgesia significativa e manter a estabilidade hemodinâmica e respiratória (YAZBECK & FANTONI, 2005; GUEDES et al., 2005; MASTROCINQUE & FANTONI, 2003; BORGES et al., 2008).

STEAGALL et al. (2008) reportaram ausência de efeitos analgésicos após a aplicação de 1,0mg/kg de tramadol, via subcutânea, em gatos submetidos aos testes de estímulo térmico e pressórico. Entretanto, os autores atribuíram tais achados à dose e via empregadas. BRONDANI et al. (2009), avaliando os efeitos analgésicos de 2,0mg/kg por via subcutânea de tramadol e vedaprofeno isolados ou em associação em gatas submetidas à ovariectomia, observaram analgesia considerável atribuída ao tramadol, embora o grupo tratado com os dois fármacos concomitantemente tenha apresentado resultados superiores em relação a esse efeito. CAGNARDI et al. (2010), avaliando a analgesia pós-operatória da aplicação de 2,0mg/kg de tramadol em gatos submetidos a gonadectomia, observaram que o fármaco não causou depressão respiratória, reduziu o requerimento de isoflurano e produziu analgesia pós-operatória.

Em bovinos, o uso do tramadol é recente e concentra-se principalmente em estudos experimentais (BANIADAM et al., 2010; BIGHAM et al., 2010). BANIADAM et al. (2010), ao avaliarem a duração dos efeitos analgésicos da aplicação epidural de diferentes doses de tramadol em bovinos, observaram presença de analgesia completa, dose-dependente, com duração de 18, 60 e 92 minutos para as doses de 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg respectivamente.

Apesar dos resultados promissores relacionados ao emprego do tramadol nas diferentes espécies animais e do uso comum na prática veterinária, são poucos os estudos relacionados à eficácia e segurança do fármaco para as espécies domésticas. Dos efeitos adversos atribuídos ao uso do tramadol, sinais como náuseas e salivação foram descritos em cães (MCMILLAN et al., 2008), e euforia, disforia e depressão respiratória em gatos (TEPPEMA et al., 2003; STEAGALL et al. 2008). Em bovinos, sedação leve e ataxia foram observadas em

animais que receberam 2,0 mg/kg ou 3,0 mg/kg de tramadol por via epidural. As mesmas doses não provocaram alterações significativas na frequência cardíaca, respiratória, temperatura retal e motilidade intestinal (BANIADAM et al., 2010).

1.3.1 Emprego do tramadol em equinos

Esforços objetivando a ampliação de conhecimentos no manejo e tratamento da dor são intensos na medicina equina. Todavia, mesmo que o emprego de opioides não seja recente em equinos, a presença de tais fármacos em diferentes protocolos utilizados no controle da dor ainda é restrita na prática veterinária (BENNETT & STEFFEY, 2002).

Apesar de haver indícios de que o tramadol causa mínimas alterações relativas ao sistema nervoso central (NATALINI & ROBINSON, 2000), são poucos os estudos que avaliaram os seus efeitos antinociceptivos e hemodinâmicos em equinos. As informações publicadas na literatura estão concentradas nos últimos anos e abordam principalmente o comportamento farmacodinâmico (NATALINI & ROBINSON, 2000; GIORGI et al., 2007) e farmacocinético (SHILO et al., 2008; DHANJAL et al., 2009; GIORGI et al., 2010).

Os estudos publicados sobre o comportamento farmacocinético do tramadol em equinos são recentes e concentram-se na avaliação das concentrações tanto do fármaco original quanto dos seus metabólitos após a administração por diferentes vias (SHILO et al., 2008; DHANJAL et al., 2009; COX et al., 2010; GIORGI et al., 2010). Observa-se que o fármaco é facilmente absorvido pelo organismo, com exceção da via oral (SHILO et al., 2008; COX et al., 2010). Após a absorção, o tramadol é rapidamente biotransformado, especialmente no metabólito M2, farmacologicamente inativo (GIORGI et al., 2007).

Com relação ao M1, metabólito associado à ação analgésica μ (WU et al., 2001), apenas baixas concentrações plasmáticas foram identificadas quando o tramadol foi administrado pelas vias oral (GIORGI et al., 2007; COX et al., 2010), intravenosa (SHILO et al., 2008) intramuscular e epidural (SHILO et al., 2008). Apesar dessa característica farmacocinética, um estudo recentemente publicado avaliando o comportamento farmacocinético do tramadol e dos

metabólitos M1, M2 e M5 após a administração epidural de 2,0mg/kg reportou presença de concentrações plasmáticas do fármaco após cinco minutos da administração, as quais permaneceram detectáveis por até oito horas. Nesse estudo, a concentração plasmática do tramadol permaneceu acima da reportada como clinicamente efetiva no tratamento de dor moderada em humanos (GIORGI et al., 2010).

Poucas informações são encontradas na literatura a respeito da avaliação dos efeitos antinociceptivos em equinos. O primeiro estudo que avaliou os efeitos analgésicos do tramadol foi publicado por NATALINI & ROBINSON (2000). Nesse estudo, a analgesia proveniente da administração epidural de 1,0mg/kg de tramadol ou morfina foi avaliada por meio de estímulos elétricos, sendo que o tramadol apresentou alto potencial no manejo da dor perineal e lombossacral. Além disso, os autores apontaram para a existência de diferença entre a intensidade e duração do efeito antinociceptivo entre os dois fármacos. O tramadol apresentou início de ação mais rápido que o da morfina, mas a duração dos efeitos foi mais curta.

DHANJAL et al. (2009), após avaliarem o tramadol administrado por via intravenosa em equinos adultos, por meio de estimulação térmica, não encontraram indícios de efeitos analgésicos do fármaco na dose de 2,0mg/kg por via intravenosa. Para os autores, a incapacidade de detecção de analgesia do tramadol pode estar relacionada ao tipo de modulação da via nociceptiva. Em animais de laboratório, a nocicepção térmica é modulada pelos receptores μ . Entretanto, é possível que em situações de estimulação intensa, vias como as do tipo A-delta podem ser preferencialmente ativadas, as quais seriam bloqueadas na presença do tramadol. Resultados semelhantes foram descritos por SILVA JUNIOR (2009) ao avaliar os efeitos antinociceptivos de diferentes doses de tramadol por via intravenosa em equinos por meio de estímulo térmico. Nesse estudo, os equinos foram tratados com 2,0, 3,0 e 5,0mg/kg de tramadol por via intravenosa, não sendo possível observar analgesia somática significativa.

LOPES (2010) avaliando os efeitos clínico e comportamental da injeção intravenosa de 1,0mg/kg e 1,5mg/kg de tramadol, posteriormente à administração de xilazina e meperidina em equinos para o controle da dor por obstrução intestinal extraluminal induzida, observou que o fármaco foi capaz de controlar a

dor visceral, sem induzir efeitos adversos imediatos ou tardios nas doses empregadas.

Os efeitos adversos descritos após o uso do tramadol têm ocorrência nos primeiros minutos após a administração e estão associados, na maioria das vezes, a doses superiores a 2,0mg/kg, via intravenosa. Em estudo pioneiro, publicado por NATALINI & ROBINSON et al. (2000) ao avaliarem os efeitos da administração epidural de 1,0mg/kg de tramadol sobre os parâmetros cardiorrespiratórios e comportamentais em equinos, não observaram alterações clínicas, na atividade motora e no comportamento nos animais tratados.

GIORGI et al. (2007), ao administrarem 5,0mg/kg de tramadol por via intravenosa em equinos saudáveis, observaram efeitos como náusea, confusão, agitação, tremores e taquicardia em 100% dos animais tratados, embora em diferentes intensidades. Tais efeitos foram descritos entre três a cinco minutos após a injeção e foram transitórios, desaparecendo nas duas primeiras horas de observação.

SHILO et al. (2008) observaram o aparecimento de efeitos adversos durante a aplicação intravenosa do fármaco, com o surgimento de contrações musculares, especialmente nos músculos peitorais. Reação excitatória ao tramadol também foi evidenciada por ROSCOE et al. (2006), ao administrar 1,0mg/kg de tramadol associado a 1,0mg/kg de xilazina por via intravenosa em equinos. Foram observados sinais de ataxia, agitação, contrações nos membros pélvicos e espasmos musculares, sobretudo nas regiões da cabeça e pescoço.

SILVA JUNIOR (2009), avaliando os efeitos comportamentais e variáveis fisiológicas de equinos tratados com 2,0, 3,0 e 5,0mg/kg de tramadol por via intravenosa, observaram presença de 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, notadamente nos animais tratados com a maior dose.

VULLO (2009), avaliando os efeitos clínicos e a tolerabilidade da administração sistêmica de 1,0mg/kg e 2,0mg/kg de tramadol por via intravenosa em equinos, descreveu ausência de alterações. Foram observados tremores musculares, especialmente na musculatura peitoral em todos os animais tratados

com 2,0mg/kg. De acordo com o autor, apesar de não ter realizado avaliação do potencial analgésico, o tramadol pode ser administrado com segurança em equinos, nas doses estabelecidas.

GIORGI et al. (2010), avaliando o comportamento farmacocinético da administração epidural de 2,0mg/kg de tramadol em equinos, relataram que após a aplicação do fármaco, os animais apresentaram efeitos adversos transitórios iniciando cinco minutos após a injeção. Foram observados prolapso peniano com duração média de 30 minutos associado a tremores intensos e ataxia. Além disso, observou-se flexão acentuada nos dois membros pélvicos, com duração média de 70 minutos e sinais de excitação e aumento da atividade locomotora.

A administração de tramadol por via oral em equinos parece ser a forma mais segura de administração, com mínimos efeitos indesejáveis em comparação a outras vias. Entretanto, os resultados relativos à absorção são conflitantes, o que comprometeria ainda mais os possíveis efeitos analgésicos do fármaco (GIORGI et al., 2007; COX et al. 2010). GIORGI et al. (2007), ao administrarem 5,0mg/kg de tramadol por via oral, não observaram qualquer efeito adverso, diferentemente de quando o fármaco foi administrado pela via intravenosa na mesma dose. Resultados semelhantes foram descritos por COX et al. (2010) ao realizarem estudo farmacocinético de 2,0mg/kg de tramadol administrado por via oral em equinos, com ausência de efeitos adversos.

1.3.2 Efeitos do tramadol sobre a nocicepção

Os opioides podem reduzir a sensibilidade pós-operatória, especialmente a hiperalgia secundária. Além disso, tais fármacos podem apresentar efeitos antinociceptivos em contextos que não envolvam procedimentos cirúrgicos (ZAHN et al., 1999; WILDER-SMITH et al., 2003). Os efeitos antinociceptivos e antihiperalgésicos do tramadol têm sido extensivamente estudados nos últimos anos, tanto em humanos como em outros modelos experimentais. A eficácia analgésica do tramadol tem sido fortemente atribuída à multiplicidade de mecanismos de ação do fármaco, especialmente relacionados à

modulação do sistema monoaminérgico, o que o torna uma alternativa promissora na terapia analgésica (BIANCHI et al., 2007; CHRISTOPH et al., 2007).

BIANCHI et al. (2007), estudando os efeitos da administração oral de doses antihiperalgésicas do tramadol na prevenção do aumento das concentrações de TNF- α e prostaglandina E₂ (PGE₂) no líquido cerebrospinal de ratos com hiperalgisia inflamatória, observaram que a hiperalgisia mecânica foi completamente prevenida pelo fármaco. Os autores atribuíram tais efeitos à ação monoaminérgica e serotoninérgica associada a outros mecanismos de ação do tramadol, uma vez que há evidências de que as monoaminas desempenham papel importante na modulação da dor inflamatória.

BIANCHI et al. (1999), em outro estudo sobre os efeitos de diferentes doses de tramadol sobre a inflamação induzida em ratos, observaram que o fármaco foi capaz de reduzir significativamente o edema e a hiperalgisia decorrente do processo inflamatório. Além disso, houve diminuição da produção de PGE₂ no exsudato inflamatório, sugerindo que o tramadol seja capaz de inibir o desenvolvimento de diferentes tipos de inflamação. Resultados semelhantes foram descritos por AKCAL et al. (2009), ao avaliarem os efeitos de diferentes doses de tramadol em ratos por meio dos testes de formalina e placa quente. Os autores concluíram que altas doses de tramadol (30mg/kg) reduziram efetivamente a dor inflamatória aguda

Acredita-se que a ação anti-inflamatória do tramadol poderia ser, pelo menos em parte, relacionada à sua ação agonista opioide. Especula-se que no rato, a beta-endorfina, um peptídeo opioide endógeno, possua uma ação regulatória inibitória sobre a resposta inflamatória. Como o tramadol tem sido associado à estimulação da produção de beta-endorfina, esse mecanismo também poderia estar envolvido na sua ação anti-inflamatória (BIANCHI et al., 1999).

WORDLICZEK et al. (2002), avaliando a influência da administração de tramadol em humanos no período pré, trans ou pós-operatório imediato sobre o requerimento analgésico no pós-cirúrgico, observaram que o grupo tratado no pré-operatório apresentou menor requerimento de analgesia de resgate. Segundo os autores, os resultados confirmariam a capacidade do tramadol em inibir a ativação do processo de sensibilização. Nesse contexto, acredita-se que não

somente os opioides, mas também os fármacos que ativam as vias antinociceptivas descendentes seriam capazes de inibir o desenvolvimento da sensibilização central.

KAMERMAN et al. (2007) em estudo com ratos, avaliando os efeitos da administração pós-operatória imediata de tramadol no controle da hiperalgesia primária, observaram inibição de hiperalgesia mecânica na dose de 10mg/kg por via intraperitoneal. WILDER-SMITH et al. (2003) avaliaram a sensibilização pós-operatória, a presença de dor e os efeitos da administração preemptiva de tramadol em mulheres submetidas à cesariana. Segundo os autores, houve desenvolvimento de hiperalgesia primária nas primeiras horas pós-cirurgia, mesmo com a administração do fármaco. Entretanto, não foi evidenciada a instalação de hiperalgesia secundária. Os mesmos autores observaram que a administração do tramadol, quando associada ao diclofenaco, evitou o desenvolvimento dos efeitos relacionados à sensibilização central.

GUNELI et al. (2007), em estudo que avaliou os efeitos antinociceptivos do tramadol em ratos com dor neuropática aguda por meio de estímulo térmico, observaram que no teste de pinçamento da cauda os efeitos do fármaco foram mais aparentes entre 30 e 45 minutos após a aplicação dependendo da dose empregada. No modelo de avaliação adotado, observaram picos de efeito aos 60, 45 e 30 minutos, em animais tratados com 5, 10 e 20mg/kg por via intraperitoneal, respectivamente. Já nos animais submetidos ao teste da placa quente, os efeitos do fármaco foram mais aparentes entre 45 e 60 minutos após a aplicação nos grupos tratados com 10 e 20mg/kg. Os animais tratados com 5mg/kg não apresentaram efeito em nenhum momento de avaliação no modelo empregado.

1.4 Avaliação da dor em equinos

Em equinos, o reconhecimento da dor é um sinal clínico valioso e muitas vezes o primeiro e único sinal de um problema iminente. Entretanto, dependendo da intensidade e condição clínica, a dor deve ser adequadamente tratada, uma vez que pode levar ao desenvolvimento de choque neurogênico e

óbito, como em alguns casos da síndrome cólica. Assim, o conhecimento anatômico, fisiológico e dos processos patológicos responsáveis pelo processamento sensorial em animais hígidos e doentes são pré-requisitos para o desenvolvimento e aplicação de terapias analgésicas racionais (TAYLOR et al., 2002; MUIR, 2010).

O reconhecimento apropriado da dor em equinos ainda é considerado uma grande limitação dentro da prática veterinária (KAMERLING et al., 1985; TAYLOR et al., 2002; BUSSIÈRES et al., 2008). Tal fato, em parte, é explicado pela menor rotina de procedimentos cirúrgicos quando comparada a animais de companhia, o que estimula o emprego de métodos empíricos, baseados na experiência clínica (TAYLOR et al., 2002).

A quantificação do estímulo doloroso, sempre que possível, deve ser realizada em todas as dimensões, incluindo sua intensidade, frequência e duração (ASHLEY et al., 2005). Assim, o diagnóstico de hiperalgesia em animais é baseado em métodos de avaliação objetivos e subjetivos. Enquanto os métodos objetivos são normalmente descritos considerando a quantificação de sinais clínicos que podem variar em função da intensidade do estímulo, a avaliação subjetiva leva em conta as alterações comportamentais não mensuráveis (TAYLOR et al., 2002).

São considerados métodos objetivos de avaliação da dor a determinação da frequência cardíaca, dosagem de beta-endorfinas, catecolaminas e corticosteroides, avaliação do limiar pressórico e térmico, termografia e eletroencefalografia. Além desses testes, são descritos como métodos objetivos, a avaliação da marcha, incluindo tempo de contato dos membros ao chão, movimentos de cabeça e anca e mudanças no segmento espinhal com relação ao centro de gravidade (TAYLOR et al., 2002). É importante ressaltar que mensurações diretas por meio de informações e experiências subjetivas não devem ser incluídas nessa modalidade de avaliação (ROSA & MASSONE, 2005).

Os métodos subjetivos envolvem as alterações relativas ao comportamento do animal. Entretanto, inúmeras variáveis podem influenciar tais avaliações, o que pode interferir na interpretação do exame (TAYLOR et al., 2002). Além das avaliações comportamentais, os sistemas com base em escores

também são conhecidos como métodos subjetivos. Dos escores validados na literatura, destacam-se a escala analógica visual (JOYCE & HENDRICKSON, 2006), a escala numérica com descrição do comportamento e a escala de classificação numérica incluindo dados objetivos como os de frequência cardíaca. Apesar de descritas, há poucos estudos que utilizaram essas escalas de dor e poucas tentativas de desenvolvimento e validação destas para equinos (TAYLOR et al., 2002).

Dentre os métodos objetivos descritos para mensuração do limiar nociceptivo mecânico em equinos, a algometria de pressão é uma modalidade que possibilita informações quantitativas com considerável repetibilidade (HAUSSLER & ERB, 2006). Tal método é baseado na resposta aversiva decorrente da aplicação de pressão (força) em uma região delimitada (FISCHER, 1987). Os testes mecânicos servem para medir experimentalmente o aumento da sensibilidade do nociceptor a estímulos inócuos ou nocivos. Porém, além de estímulo de nociceptores de fibras A-delta e nociceptores da fibra C, podem ser ativados também mecanorreceptores, resultando em estímulos inespecíficos que nem sempre refletem a neurofisiologia da nocicepção (LE BARS et al., 2001; BASBAUM et al., 2009).

Dentre as técnicas de avaliação da sensibilidade mecânica *in vivo*, o emprego de filamentos calibrados, denominados filamentos de von Frey, tem sido extensivamente reportados em várias espécies. Esses filamentos foram descritos por Maximilian von Frey em 1896. Originalmente, foram fabricados com cabelos humanos e pelos de animais, sendo posteriormente substituídos por fibras sintéticas, especialmente o náilon. Entretanto, a força aplicada pelos monofilamentos de náilon pode não ser constante, em decorrência da influência de fatores climáticos sobre o material (ANDREWS, 1993). Apesar disso, esses filamentos são extensivamente empregados em ensaios experimentais. Em estudo recente que comparou filamentos produzidos com náilon ou fibra de vidro, o náilon mostrou-se eficiente na avaliação de hiperalgesia mecânica em ratos, não evidenciando-se diferenças entre os materiais testados (GORODETSKAYA et al., 2009).

Como alternativa ao modelo tradicional dos filamentos de von Frey, métodos eletrônicos tem sido desenvolvidos e testados em diferentes espécies

(CUNHA et al., 2004; DENADAI-SOUZA et al., 2009). Os modelos eletrônicos apresentam várias vantagens quando comparados ao método clássico, como a redução do número de tentativas requeridas para avaliar o limiar nociceptivo; a eliminação de problemas na padronização dos filamentos; a possibilidade de gravação automática da força aplicada no teste e a estimulação de uma mesma área na região avaliada. No método clássico, cada filamento estimula uma determinada área em função da espessura dos fios e da diferença entre os diâmetros (JENSEN et al., 1986; VIVANCOS et al., 2004; CUNHA et al., 2004).

CUNHA et al. (2004), comparando os filamentos de von Frey tradicionais com o método eletrônico, como testes de quantificação da intensidade de nocicepção inflamatória em camundongos, concluíram que o método eletrônico foi mais precoce que os filamentos tradicionais na detecção de hipernocicepção, após a injeção de baixas doses de carragenina. Resultados semelhantes foram descritos por VIVANCOS et al. (2004) ao avaliarem o mesmo método para quantificação da nocicepção induzida por carragenina e prostaglandina em camundongos.

Baseando-se no modelo eletrônico dos filamentos de von Frey, vários equipamentos estão disponíveis no mercado (MÖLLER et al., 1998; FRUHSTORFER et al., 2001; CUNHA et al., 2004; TEIXEIRA, 2010). Atualmente, existe apenas um modelo fabricado no Brasil, denominado de Analgesímetro Digital do Tipo von Frey Eletrônico, produzido pela INSIGHT Pesquisa e Ensino (Figura 4). Estudos utilizando o equipamento brasileiro tem sido publicados recentemente, evidenciando bons resultados quanto a precisão e repetibilidade do método (DENADAI-SOUZA et al., 2009; GOMES et al., 2009).

Embora haja poucas informações relativas ao uso da algometria de pressão em equinos, os dados disponíveis na literatura sugerem que o método é eficaz e de fácil aplicação (DRIESSEN & ZARUCCO, 2007), sendo um exemplo real de avaliação objetiva da dor clínica e da eficácia analgésica nessa espécie (TAYLOR et al., 2002).

Figura 4 – Analgesímetro digital de von Frey. Em **A**, equipamento desenvolvido para avaliação de sensibilidade cutânea, composto de um transdutor acoplado em um amplificador com mostrador digital. Em **B**, método de utilização do

equipamento, demonstrando a aplicação de força constante por meio da ponteira sobre a área de avaliação pré-demarcada, na região glútea em equino.

O uso dos filamentos de von Frey na mensuração do limiar nociceptivo mecânico periférico em equinos tem se intensificado nos últimos anos. Na maior parte dos estudos, apesar da interferência direta do comportamento do animal na exequibilidade da avaliação, os autores reportaram que o método é eficaz e apresenta significativa repetibilidade (RÉDUA et al., 2002; OLESKOVICZ et al., 2006; GUIRRO et al., 2009).

REFERÊNCIAS

1. AKCAL, Z. Z.; SEN, S.; AYDIN, O. N.; OGURLU, O.; TEMOCIN, S. The effects of tramadol and combination of nitric oxide with tramadol on acute inflammatory pain in rats. **European Journal of Pain**, Germany, v. 13, p. 255-285, 2009.
2. ALMEIDA, T. F.; ROIZENBLATT, S.; TUFIK, S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1000, p. 40-56, 2004.
3. ANDREWS, K. The effect of changes in temperature and humidity on the accuracy of von Frey hairs. **Journal of Neuroscience Methods**, Amsterdam, v. 50, p. 91-93, 1993.
4. ASHLEY, F. H.; WATERMAN-PEARSON, A. E.; WHAY, H. R. Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 37, n. 6, p. 565-575, 2005.
5. BALLANTYNE, J. Tramadol: Its role in acute pain management. **Acute Pain**, Amsterdam, v. 1, n. 2, p. 5-6, 1998.

6. BANIADAM, A.; AFSHAR, F. S.; AHMADIAN, F. Analgesic effects of tramadol hydrochloride administered via caudal epidural injection in healthy adult cattle. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 71, n. 7, p. 720-725, 2010.
7. BASBAUM, A. I.; BAUTISTA, D. M.; SCHERRER, G.; JULIUS, D. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, Cambridge, v. 139, p. 267-289, 2009.
8. BASBAUM, A. I.; JESSEL, T. M. The perception of pain. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. **Principles of neural science**. New York: McGraw Hill, p. 472-491, 2000.
9. BENNETT, R. C.; STEFFEY, E. P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Nova York, v. 18, n. 1, p. 47-60, 2002.
10. BIANCHI, M.; MARTUCCI, C.; FERRARIO, P.; FRANCHI, S.; SACERDOTE, P. Increased tumor necrosis factor-alpha and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 104, n. 4, p. 949-954, 2007.
11. BIANCHI, M.; ROSSONI, G.; SACERDOTE, P.; PANERAI, A. E. Effects of tramadol on experimental inflammation. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, Paris, v. 3, p. 220-225, 1999.
12. BIGHAM, A. S.; HABIBIAN, S.; GHASEMIAN, F.; LAYEGHI, S. Caudal epidural injection of lidocaine, tramadol, and lidocaine-tramadol for epidural anesthesia in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 33, p. 439-443, 2010.
13. 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 isoflurano, tratados ou não com tramadol. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 60, n. 3, p. 613-619, 2008.
14. BRENNAN, T. J.; ZAHN, P. K.; POGATZKI, E. M. Mechanisms of incisional pain. **Anesthesiology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 23, p. 1-20, 2005.
15. 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. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Vancouver, v. 11, p. 420-429, 2009.

16. BUSSIÈRES, G.; JACQUES, C.; LAINAY, O.; BEAUCHAMP, G.; LEBLOND, A.; CADORÉ J. L.; DESMAIZIÈRES, L. M.; CUVELLIEZ, S. G.; TRONCY, E. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. **Research in Veterinary Science**, London, v. 85, n. 2, p. 294–306, 2008.
17. CAGNARDI, P.; VILLA, R.; ZONCA, A.; GALLO, M.; BECCAGLIA, M.; LUVONI, G. C.; VETTORATO, E.; CARLI, S. FONDA, D.; RAVASIO, G. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, London, in press, 2010. [on line]. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=. Acesso em: 22 fev. 2011.
18. CAPPONI, L.; SCHMITZ, A.; THORMANN, W.; THEURILLAT, R.; MEVISSSEN, M. In vitro evaluation of differences in phase 1 metabolism of ketamine and other analgesics among humans, horses, and dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 70, p. 777–786, 2009.
19. CARREGARO, A. B.; NETO, F. J.; BEIER, S. L.; LUNA, S. P. L. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. **American Journal Veterinary Research**, Chicago, v. 67, n. 10, p. 1675–1680, 2006.
20. CHAURET, N.; GAUTHIER, A.; MARTIN, J.; NICOLL-GRIFFITH, D. A. In vitro comparison of cytochrome P450-mediated metabolic activities in human, dog, cat, and horse. **Drug Metabolism and Disposition**, Baltimore, v. 25, n. 10, p. 1130–1136, 1997.
21. CHEN, H.; CHEN, W.; GAN, L.; MUTLIB, A. Metabolism of (S)-5, 6-difluoro-4-cyclopropylethynyl-4-trifluoromethyl-3, 4-dihydro-2(1H)-quinazolinone, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in human liver microsomes. Metabolic activation and enzyme kinetics. **Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals**, v.31, p. 122-132, 2003.
22. CHRISTOPH, T.; KÖGEL, B.; STRASSBURGER, W.; SCHUG, S. A. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. **Drugs in R and D**, Auckland, v. 8, n. 1, p. 51-57, 2007.
23. COMBIE, J.; SHULTS, T.; NUGENT, E. C.; DOUGHERTY, J.; TOBIN, T. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 42, p. 716–721, 1981.
24. COX, S.; VILLARINO, N.; DOHERTY, T. Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. **Research in Veterinary Science**, London, v. 89, n. 2, p. 236–241, 2010.

25. CUNHA, T. M.; VERRI JUNIOR, W. A.; VIVANCOS, G. G.; MOREIRA I. F.; REIS, S.; CUNHA F. Q.; FERREIRA S. H. An electronic pressure-meter nociception paw test for mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 401-407, 2004.
26. DAYER, P.; COLLART, L.; DESMEULES, J. The pharmacology of tramadol. **Drugs in R and D**, Ackland, v. 47, n. 1, p. 3-7, 1994.
27. 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 Communications in Mass Spectrometry**, Washington, v. 23, n. 2, p. 228- 236, 2009.
28. DENADAI-SOUZA, A.; CAMARGO, L. L.; RIBELA, M. T.; KEEBLE, J. E.; COSTA, S, K. MUSCARÁ, M; N. [Participation of peripheral tachykinin NK1 receptors in the carrageenan-induced inflammation of the rat temporomandibular joint.](#) **European Journal of Pain**, Germany, v. 13, p. 812-819, 2009.
29. DESMEULES, J .A.; PIGUET, F.; COLLART, L.; DAYER, P. Contribution of monoaminergic modulation on the analgesic effect of tramadol. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 41, p. 7–12, 1996.
30. DHANJAL, J. K.; WILSON, D. V.; ROBINSON, E.; TOBIN, T. T.; DIROKULU, L. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 36, n. 6, p. 581-590, 2009.
31. DRIESSEN, B.; REIMANN, W.; GIERTZ, H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 108, p. 806–811, 1993.
32. DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L. Pain: from diagnosis to effective treatment. **Clinical Techniques in Equine Practice**, Philadelphia, v. 6, n. 2, p. 126-134, 2007.
33. DUTHIE JUNIOR, D. Remifentanil and tramadol. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 81, p. 51-57, 1998.
34. EROLÇAY, H.; YÜCEYAR, L. Intravenous patient-controlled analgesia after thoracotomy: a comparison of morphine with tramadol. **European Journal of Anaesthesiology**, Oxford, v. 20, p. 141-146, 2003.
35. FINK-GREMMELS, J. Implications of hepatic cytochrome P450-related biotransformation processes in veterinary sciences. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 585, p. 502–509, 2008.

36. FISCHER, A. A. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. **Pain**, Amsterdam, v. 30, n. 1, p. 115-126, 1987.
37. FRUHSTORFER, H.; GROSS, W.; SELBMANN, O. Von Frey hairs: new materials for a new design. **European Journal of Pain**, Germany, v. 5, p. 341–342, 2001.
38. GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; ANDREONI, V. Pharmacokinetics of tramadol after epidural administration in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 30, n. 1, p.44-46, 2010.
39. 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. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 27, n. 1, p. 467- 512, 2007.
40. GOMES, F.G.; MARQUES, W. J. R.; FOSS, N.T.; SANTANA, L.D.E. A.; FRADE, M.A. [Tactile threshold detection in leprosy patients with an electronic algometer](#). **Journal of Neuroscience Methods**, Amsterdam ,v. 179, p.319-322, 2009.
41. GORODETSKAYA, N; ARNDT, K; DOODS, H. Assessment of mechanical allodynia: glass vs nylon von frey filaments. **European Journal of Pain**, Germany, v. 13, p. 255–285, 2009.
42. **GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. Clinical Pharmacokinetics**, Auckland, v. 43, n. 13, p. 879- 923, 2004.
43. GUEDES, A. G. P.; NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P.; ALVES, S. D. L.; OLIVEIRA, S. T. Epidural administration of tramadol as an analgesic technique in dogs submitted to Stifle Surgery. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, Newtown, v. 3, p. 351–359, 2005.
44. GUIRRO, E. C. B. P.; SOBRINHO, G.; RFERREIRA, I. M. M.; VALADÃO, C. A. A. Injeção epidural preventiva de xilazina ou amitraz, em eqüinos: efeito antinociceptivo. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 1, p. 104-109, 2009.
45. GUNELI, E.; YAVASOGLU, N. U. K.; APAYDIN, S.; UYAR, M.; UYAR, M. Analysis of the antinociceptive effect of systemic administration of Tramadol dexmedetomidine combination on rat models of acute and neuropathic pain. **Pharmacology Biochemical and Behavior**, San Diego, v. 88, n. 1, p. 1-9, 2007.
46. HAUSSLER, K. K.; ERB, H. N. Pressure algometry for the detection of induced back pain in horses: a preliminary study. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 38, n. 1, p. 76-81, 2006.

47. HELLYER, P. W.; ROBERTSON, S. A.; FAILS, A. D. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. 4ed. Iowa: Blackwell Publishing. cap. 30, p. 31-57, 2007.
48. IDE, S.; MINAMI, M.; ISHIHARA, K.; UHL, G. R.; SORA, I.; IKEDA, K. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. **Neuropharmacology**, New York, v. 51, n. 3, p. 651-658, 2006.
49. JENSEN, K.; ANDSERSEN, H. O.; OLESEN J.; LINDBLOM U. Pressure-pain threshold in human temporal region: Evaluation of a new pressure algometer. **Pain**, Amsterdam, v. 25, p. 313-323, 1986.
50. JOYCE, J.; HENDRICKSON, D. A. Comparison of intraoperative pain responses following intratesticular or mesorchial injection of lidocaine in standing horses undergoing laparoscopic cryptorchidectomy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 229, n. 11, p. 1779-1783, 2006.
51. JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, London, v. 413, p. 203 -210, 2001.
52. KAMERLING, S. G.; WECKMAN, T. J.; DEQUICK, D. J.; TOBIN, T. A method for studying cutaneous pain perception and analgesia in horses. **Journal of Pharmacology Methods**, New York, v. 13, n. 3, p. 267–274, 1985.
53. KAMERMAN, P.; KOLLER, A.; LORAM, L. Postoperative administration of the analgesic tramadol, but not the selective cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib, abolishes postoperative hyperalgesia in a new model of postoperative pain in rats. **Pharmacology**, Basel, v. 80, n. 4, p. 244–248, 2007.
54. KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2008.
55. KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 27, n. 4, p. 239–246, 2004.
56. LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; KURT, A. G. Physiology of pain. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 703-728, 2000.
57. LANZETTA, A.; VIZZARDI, M.; LETIZIA, G. Intramuscular tramadol versus ketorolac in patients with orthopaedic and traumatologic postoperative pain: a comparative multicenter trial. **Current Therapeutic Research: Clinical and Experimental**, New York, v. 59, p. 39–47, 1998.

58. LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W. Animal models of nociception. **Pharmacological Review**, Bethesda, v. 53, p. 597-652, 2001.
59. LEE, C. R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E.M. Tramadol a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. **Drugs**, Auckland, v. 46, n. 2, p. 313-340, 1993.
60. LEMKE, K. A. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. **Canadian Veterinary Journal**, Ottawa, v. 45, p. 405-413, 2004.
61. LOESER, J. D.; TREED, R. D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. **Pain**, Amsterdam, v. 31, n. 137, p. 473-477, 2008.
62. LOPES, M. C. S. **Efeitos do tramadol no modelo de dor induzida por obstrução intestinal em eqüinos**. 2010. 103f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Clínica Cirúrgica Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Jaboticabal.
63. MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 30, p. 220–228, 2003.
64. MCMILLAN, C. J.; LIVINGSTON, A.; CLARK, C. R.; DOWLING, P. M.; TAYLOR, S. M.; DUKE, T.; TERLINDEN, R. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 72, n. 4, p. 325–331, 2008.
65. MÖLLER K. Ä.; JOHANSSON, B.; BERG O. G. Assessing mechanical allodynia in the rat paw with a new electronic algometer. **Journal of Neuroscience Methods**, Amsterdam, v. 84, p. 41-47, 1998.
66. MUIR, W.W. Pain: Mechanisms and management in horses. **Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, Philadelphia, v. 26, p. 467–480, 2010.
67. NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 61, n. 12, p. 1579–1586, 2000.
68. 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. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 24, n. 6, p. 399-403, 2001.

69. 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. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.87, n. 6, p. 860-865, 2001.
70. OHTORI, S.; TAKAHASHI K.; MORIYA H.; MYERS, R. R. TNF- α and TNF- α receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: Studies in murine DRG and spinal cord. **Spine**, Philadelphia, v. 29, p. 1082–1088, 2004.
71. OLESKOVICZ, N.; VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C. M.; FARIAS, A. Preemptive effects of epidural S (+) - ketamine in the horse's postincisional pain. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 43, p. 24-32, 2006.
72. OLIVA, P.; AURILIO, C.; MASSIMO, F.; GRELLA, A.; MAIONE, S.; GRELLA, E.; SCAFURO, M.; ROSSI, F.; BERRINO, L. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 445, p. 179-185, 2002.
73. PAAR, W. D.; POCHE, S.; GERLOFF, J.; DENGLER, H. J. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 53, p. 235-239, 1997.
74. POULSEN, L.; ARENDT-NIELSEN, L.; BROSEN, K.; SINDRUP, S. H. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Saint Louis, v. 60, p. 633-644, 1996.
75. PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite Odesmethyl- tramadol, in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 31, p. 52–59, 2008.
76. RAFFA, R. B. Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment: tramadol as example. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, Oxford, v. 33, n. 2, p. 101-108, 2008.
77. RAFFA, R.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SAHNK, R.; COOD, E.; VAUGHT, J. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. **Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics**, Bethesda, v. 260, n. 1, p. 275-285, 1992.
78. RÉDUA, M. A.; VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; BALESTRERO, I. T. The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 29, p.1-7, 2002.

79. RITNER, H. L.; BRACK, A.; STEIN, C Pain and the immune system. **British Journal of Anaesthesia**, Londres, Oxford, v. 10, p. 40–44, 2008.
80. ROSA, A. L.; MASSONE, F. The algimetry evaluation by thermic and pressoric nociceptive stimulus in dogs pretreated with methotrimeprazine, midazolam and ketamine with or without butorphanol or buprenorphine. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 39-45, 2005.
81. ROSCOE, M. P.; ALVES, G. E. S.; PAGLIOSA, S.; SCHWARZBACH, V. Excitatory reactions to intravenous tramadol in two xylazine-treated horses. **Proceedings of the 9th World Congress of Veterinary Anaesthesiology**, Santos, 2006.
82. SCHNAIDER, T. B.; VIEIRA, A. M.; BRANDÃO, A. C. A.; ROQUIM, A. C. Analgesia e sedação da S(+) cetamina e da S(+) cetamina-morfina, associadas à ropivacaína, por via peridural, no pós-operatório de intervenção cirúrgica de abdômen superior. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 1, p. 8-18, 2007.
83. SCOTT, L. J.; PERRY, C. M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, Auckland, v. 60, n. 1, p. 139–176, 2000.
84. SHAH, S. S.; SANDA, S.; REGMI, N. L.; SASAKI, K.; SHIMODA, M. Characterization of cytochrome P450-mediated drug metabolism in cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 30, p. 422–428, 2007.
85. SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 31, n. 1, p. 60–65, 2008.
86. SILVA JUNIOR, J. R. **Efeitos do tramadol isolado ou associado à xilazina em equinos**. 2009. 85f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária – Clínica Médica Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Jaboticabal.
87. STAMER, U. M.; LEHNEN, K.; HOTHKER, F.; BAYERER, B.; WOLF, S.; HOEFT, A.; STUBER, F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. **Pain**, Amsterdam, v. 105, n. 1-2, p. 231-238, 2003.
88. STEAGALL, P. V. M.; TAYLOR, P. M.; BRONDANI, J. T.; DIXON, M. J. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazina in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Vancouver, v. 10, p. 24-31, 2008.
89. 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**, Amsterdam, v. 62, p. 111-118, 1995.

90. TAKEDA, T.; TANIMOTO, T.; KADOI, J.; TAKAHASHI, M.; KITAGAWA, J.; MATSUMOTO, S. Enhanced excitability of nociceptive trigeminal ganglion neurons by satellite glial cytokine following peripheral inflammation. **Pain**, Amsterdam, v. 129, p. 155–166, 2007.
91. TAYLOR, P. M.; PASCOE, P. J.; MAMA, K. R. Diagnosing and treating pain in the horse: Where are we today?. **Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 1–19, 2002.
92. TEIXEIRA, F. M. **Avaliação comparativa do efeito de fármacos anti-inflamatórios com a acupuntura no modelo de dor pós-incisional em ratos. 2010. 77f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Ciências Clínicas) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ, Rio de Janeiro.**
93. TEPPEMA, L. J.; NIEUWENHUIJS, D.; OLIEVIER, C. N.; DAHAN, A. Respiratory Depression by Tramadol in the Cat: involvement of opioid receptors. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 98, n. 2, p. 420–427, 2003.
94. VETTORATO, E.; CAGNARDI, P.; ISOLA, M.; ZONCA, A.; VILLA, R.; MONTESISSA, C. Bioavailability of tramadol after epidural administration to dogs. **Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Raleigh, v. 29, p. 291–292, 2006.
95. VETTORATO, E.; ZONCA, A.; ISOLA, M.; VILLA, R.; GALLO, M.; RAVASIO, G.; BECCAGLIA, M.; MONTESISSA, C.; CAGNARDI, P. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **The Veterinary Journal**, London, v. 183, p. 310–315, 2010.
96. VIVANCOS, G. G.; VERRI JUNIOR, W. A.; CUNHA, T. M.; SCHIVO, I. R.; PARADA, C. A.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. An electronic pressure-meter nociception paw test for rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 391–399, 2004.
97. VULLO, C. **Effects and tolerability of endovenous administered tramadol in horses. 2009. 118f. Tese (Doutorado) – Faculty of Veterinary Medicine University of Camerino – Camerino.**
98. WATKINS, L. R.; MAIER, S.F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. **Physiological Reviews**, Bethesda, v.82, p. 981–1011, 2002.
99. WILDER-SMITH, C.H.; HILL, L.; DYER, R. A.; TORR, G.; COETZEE, E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. **Anesthesia and analgesia**, Baltimore v. 97; p.526-533, 2003.
100. WOOD, J.N. Recent advances in understanding molecular mechanisms of primary afferent activation. **Gut**, Londres, v.53, p.9-12, 2003.

101. WORDLICZEK, J.; BANACH, M.; GARLICKI, J.; JAKOWICKA-WORDLICZEK, J.; DOBROGOWSKI, J. Influence of pre- or intraoperational use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. **Polish Journal of Pharmacology**, Poland, v. 54, p.693-697, 2002.
102. WU, W. N.; McKOWN L. A.; GAUTHIER, A. D.; JONES, W. J.; RAFFA, R. B. Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. **Xenobiotica**, London, v. 31, n. 7, p. 423–441, 2001.
103. YANARATES, O.; DOGRUL, A.; YILDIRIM, V.; SAHIN, A.; SIZLAN, A.; SEYREK, M.; AKGÜL, O.; KOZAK, O.; KURT, E.; AYPAR, U. Spinal 5-HT7 receptors play an important role in the antinociceptive and antihyperalgesic effects of tramadol and its metabolite, O-Desmethyltramadol, via activation of descending serotonergic pathways. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.112, p.696-710, 2010.
104. 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. **Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 250-258, 2005.
105. ZAHN, P. K.; BRENNAN, T. J. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 90, p.863-872, 1999.
106. ZAHN, P. K.; POGATZKI, E. M.; BRENNAN, T. J. Mechanisms for pain caused by incisions. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, Secaucus, v. 7, n. 5, p. 514-516, 2002.

CAPÍTULO 2 – Efeitos do tramadol sobre as variáveis clínicas e o limiar nociceptivo mecânico em equinos

Resumo

Objetivo Avaliar os efeitos clínicos, cardiorrespiratórios e o potencial antinociceptivo mecânico de três doses de tramadol, administradas por via intravenosa em equinos.

Delineamento Experimental Realizou-se um estudo cego e cruzado

Animais Foram utilizados sete equinos adultos com idade entre nove e treze anos, machos e fêmeas, sem raça definida, pesando entre 205 kg e 350 kg, considerados hígidos após exames clínicos e laboratoriais.

Métodos Os animais foram tratados com 1, 2 ou 3 mg kg⁻¹ de cloridrato de tramadol, via intravenosa. Foram avaliadas frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (*f*), temperatura retal, pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), grau de sedação (AC), motilidade intestinal (MI), possíveis alterações comportamentais e o limiar nociceptivo mecânico (LNM). Para a avaliação do LNM, empregou-se estímulo mecânico na coroa do casco, com analgesímetro digital. Todas as avaliações foram realizadas antes e durante 180 minutos após a administração do tramadol.

Resultados Os animais tratados com 3 mg kg⁻¹ apresentaram aumento significativo na frequência respiratória, além de alterações comportamentais mais acentuadas, em comparação aos demais tratamentos. Houve aumento significativo da pressão arterial no grupo tratado com 1mg kg⁻¹. Quanto à motilidade intestinal, observou-se redução transitória nos escores de avaliação, especialmente nos animais tratados com 2mg kg⁻¹. Neste modelo de avaliação do LNM, o tramadol, nas doses administradas, não apresentou potencial antinociceptivo capaz de desencadear mudanças no limiar nociceptivo mecânico em equinos.

Conclusão e relevância clínica Considerando os efeitos clássicos do uso de opioides em equinos, as alterações clínicas observadas nas diferentes doses foram consideradas discretas e transitórias, especialmente na dose de 2 mg kg⁻¹. Entretanto, no modelo de avaliação adotado, o tramadol não apresentou potencial

antinociceptivo mecânico em nenhuma das doses avaliadas. Ainda são necessários outros estudos que esclareçam a eficiência clínica deste fármaco na espécie equina.

Introdução

O tramadol é um analgésico estruturalmente relacionado à codeína e à morfina por apresentar ação central agonista opioide (Lee et al 1993). Apesar de extensivamente empregado no controle da dor leve e moderada em humanos (Wordlicze et al 2002; Wilder-Smith et al 2003), seu uso em pacientes veterinários é relativamente recente (Natalini & Robinson, 2000; Mastrocinque & Fantoni, 2003).

A resposta clínica ao tramadol está estritamente correlacionada com sua biotransformação, visto que seus metabólitos possuem atividade analgésica distintas (Cox et al 2010). Grande parte dos efeitos analgésicos do fármaco é decorrente da atividade do metabólito O-desmetiltramadol (M1) sobre receptores opioides μ (Wu et al 2001), entretanto, estudos publicados nos últimos anos apontaram concentrações significativamente menores de M1 em cães (Kukanich & Papich 2004) e equinos (Shilo et al 2008), quando comparados a ratos e humanos (Grond & Sablotzki, 2004). Além disso, nos equinos o tramadol é rapidamente biotransformado principalmente em N-desmetiltramadol (M2), farmacologicamente inativo, o que torna sua eficácia clínica questionável para a espécie em comparação a humanos (Giorgi et al 2007).

Apesar dos indícios de que o tramadol apresenta menor eficácia analgésica em equinos em função da baixa concentração de M1, pouco se conhece sobre a síntese, atividade e segurança de seu uso nessa espécie (Cox et al 2010). Não está claro se os modelos de avaliação adotados têm sido realmente eficientes para a identificação e quantificação desses efeitos. Existem poucos estudos que avaliaram a eficiência analgésica do fármaco e os resultados disponíveis são conflitantes. Acredita-se que os efeitos analgésicos do tramadol possam estar associados a outros mecanismos de ação, como a modulação das vias serotoninérgica e monoaminérgica (Natalini & Robinson, 2000; Dhanjal et al 2009).

A via de administração do tramadol em equinos e o modelo de estimulação nociceptiva parecem influenciar nos efeitos analgésicos observados. Por via epidural, na dose de 2 mg kg⁻¹, apesar de não ter sido realizado qualquer avaliação nociceptiva, o fármaco produziu concentrações plasmáticas acima de 100 ng/mL, o que, se extrapoladas para humanos, seria suficiente para produzir analgesia significativa (Giorgi et al 2010). Natalini & Robinson (2000), ao avaliarem os efeitos analgésicos do tramadol após a administração de 1 mg kg⁻¹ por via epidural, observaram presença de analgesia significativa à estimulação elétrica, comparável à morfina. Já por via IV, um estudo pioneiro que empregou o tramadol na dose de 2 mg kg⁻¹ não revelou efeitos analgésicos em equinos saudáveis submetidos à estimulação térmica (Dhanjal et al 2009). Entretanto, até o momento, não há estudos publicados na literatura consultada sobre os efeitos do tramadol por via IV empregando outros métodos, como a estimulação mecânica. Considerando as diferenças do processamento neural entre os estímulos nociceptivos (Jurna & Heinz 1979), ressalta-se a necessidade de ensaios envolvendo vários modelos de avaliação nociceptiva no que se refere ao uso do tramadol em equinos.

As informações disponíveis sobre os efeitos clínicos e cardiovasculares do tramadol em equinos são escassas (Natalini & Robinson 2000; Dhanjal et al 2009) e os resultados geralmente estão associados a estudos farmacocinéticos realizados em animais hípidos (Giorgi et al 2007; Shilo et al 2008). Alterações como náusea, confusão, agitação, tremores e taquicardia (Giorgi et al 2007), contrações musculares, especialmente nos músculos peitorais (Shilo et al 2008) e regiões de cabeça e pescoço (Roscoe et al 2006), ataxia e prolapso peniano (Giorgi et al 2010) foram observados em diferentes intensidades, dependendo da dose e via de administração.

Dentre os métodos descritos na literatura, a algometria de pressão por meio da estimulação mecânica, é uma modalidade que possibilita obter informações quantitativas com considerável repetibilidade (Hausler & Erb 2006). Na avaliação da sensibilidade mecânica *in vivo*, os filamentos de von Frey, descritos por Maximilian von Frey, em 1896 (Andrews, 1993), são utilizados extensivamente. Este método tem sido empregado na avaliação da sensibilidade cutânea com relativa segurança e repetibilidade em equinos (Redua et al 2002; Oleskovicz et al

2006), cães (Duque et al 2004, Kukanich & Papich 2011) e gatos (Brondani et al 2009).

Como alternativa ao modelo tradicional dos filamentos de von Frey, métodos eletrônicos tem sido desenvolvidos e testados em diferentes espécies (Cunha et al 2004; Denadai-Souza et al 2009). Os modelos eletrônicos apresentam vantagens quando comparados ao método clássico, como a redução do número de tentativas requeridas para avaliar o limiar nociceptivo; a eliminação de problemas na padronização dos filamentos; a possibilidade de gravação automática da força aplicada no teste e a estimulação de uma mesma área na região avaliada (Jensen et al 1986; Cunha et al 2004; Vivancos et al 2004).

Como descrito, apesar dos poucos estudos clínicos relativos ao uso do tramadol em equinos, observa-se que as alterações hemodinâmicas e adversas do fármaco parecem ser mais discretas que os efeitos clássicos dos opioides nessa espécie. Diante dessas características e da possibilidade do tramadol possuir ação analgésica adicional à via opioide, como modulação monoaminérgica, acredita-se que o fármaco seja uma alternativa promissora em protocolos de analgesia.

Dessa forma, os objetivos deste estudo foram avaliar os efeitos clínicos, cardiorrespiratórios e o potencial antinociceptivo mecânico de três diferentes doses de tramadol, administradas por via intravenosa em equinos.

Material e métodos

Animais

O experimento foi realizado obedecendo aos preceitos éticos de experimentação animal exigidos pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (COEP-UFG), sob protocolo nº 027/10.

Foram utilizados sete equinos adultos com idade entre nove e treze anos, machos ou fêmeas, sem raça definida, pesando entre 205 kg e 350 kg, considerados hígidos após exames físico e complementares (hemograma, eletrocardiograma, urinálise, creatinina, alanino aminotransferase, gama glutamiltransferase, creatinoquinase). Visando a redução da interferência de fatores ambientais nas

avaliações, os equinos foram manejados diariamente nos bretes de contenção, nos 15 dias antecedentes ao experimento. Todos os animais foram submetidos a todos os tratamentos, com a ordem determinada inteiramente ao acaso, respeitando-se um intervalo mínimo de 15 dias entre eles. Os animais não foram submetidos a jejum alimentar e hídrico.

Fármacos

Utilizou-se cloridrato de tramadol a 5% (Cloridrato de Tramadol , União Química Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil). Como forma de padronização, as soluções foram preparadas com concentração final de 10mg mL⁻¹ do princípio ativo em solução salina a 0,9% e infundidas durante 10 minutos, por meio de bomba de seringa (Samtronic Infusion Systems, São Paulo, SP, Brasil). As soluções foram preparadas por um profissional não envolvido nas avaliações e os tratamentos permaneceram desconhecidos pelos avaliadores até o final do experimento.

Grupos e tratamentos

Os equinos foram distribuídos em três grupos para receberem 1, 2 e 3 mg kg⁻¹ de tramadol, grupos GT1, GT2 e GT3, respectivamente, pela via intravenosa (IV). As avaliações foram realizadas imediatamente antes da injeção IV e 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a aplicação do tramadol (M0, M5min, M10min, M20min, M40min, M60min, M90min, M120min, M150min e M180min, respectivamente).

Instrumentação

No dia do experimento, após a contenção dos equinos nos bretes, realizou-se tricotomia da região média do pescoço, sobre a veia jugular esquerda, para posterior cateterização. A porção distal e dorsal da região limítrofe entre a pele e o estojo córneo do membro torácico esquerdo foi preparada para realização do estímulo mecânico pressórico, com tricotomia e delimitação de uma área de dois 2 cm² (Figura 1)

Figura 1 – Analgesímetro digital de von Frey. Em **A**, equipamento desenvolvido para avaliação de sensibilidade cutânea, composto de um tranDPutor acoplado em um amplificador com mostrador digital. Em **B**, método de utilização do equipamento, demonstrando a aplicação de força constante por meio da ponteira sobre a área da coroa do casco, no membro torácico esquerdo de equino.

Um cateter vascular periférico 14G (BD Insyte – Becton Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda., Juiz de Fora, MG, Brasil) foi introduzido na veia jugular esquerda para administração do tramadol. Para a avaliação eletrocardiográfica, foi utilizado um eletrocardiógrafo computadorizado (TEB mod. ECGPC software versão 1.1 – São Paulo, SP, Brasil). Os eletrodos foram fixados, considerando o lado esquerdo da cernelha, pescoço e porção caudal do cotovelo para registro eletrocardiográfico na derivação base-ápice. Para a avaliação da pressão arterial, pelo método oscilométrico e, após a realização de tricotomia, um manguito de borracha foi ajustado na região proximal da cauda e acoplado a um monitor multiparamétrico (Monitor multiparamétrico DX 2022 DIXTAL[®], Manaus, AM, Brasil).

A avaliação do efeito antinociceptivo mecânico foi realizada com analgesímetro digital (Analgesímetro digital, INSIGHT[®], Ribeirão Preto, SP, Brasil). O aparelho é composto por um braço tranDPutor, com capacidade de registro de força de 0,1 a 1000 gramas. O controle do sinal era digitalizado por meio de um micro controlador que envia o sinal para a saída serial para constante monitoração da força empregada, registrando-se o valor máximo da força aplicada.

Delineamento experimental

Dez minutos após a instrumentação dos animais, procedeu-se à avaliação basal de todos os parâmetros. Para os valores basais, considerou-se a média aritmética de três avaliações, realizadas com intervalos de 10 minutos. Foram avaliadas a frequência cardíaca (FC – em batimentos por minuto), mensurada por meio de eletrocardiograma, a frequência respiratória (*f* – em movimentos respiratórios por

minuto), pela contagem dos movimentos de expansão do gradil costal em um minuto e a temperatura retal (TR – em graus Celsius), empregando-se um termômetro digital. As pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram obtidas em milímetros de mercúrio (mmHg) pelo método oscilométrico.

A intensidade de sedação foi obtida pela medida da altura de cabeça (AC), considerando a distância entre a região mentoniana e o solo, com o uso de uma régua afixada na parte lateral do tronco de contenção. Os resultados foram convertidos em porcentagem, evitando-se a variabilidade ocasionada pela diferença de tamanho entre animais (QUEIROZ-NETO et al 2001).

A motilidade intestinal (MI) foi avaliada, empregando-se uma escala de escores de 0 a 16, considerando quatro quadrantes de avaliação e escore máximo de 4 para cada quadrante, conforme metodologia proposta por SINGH et al (1997).

O limiar nociceptivo mecânico (LNM), em gramas/força, foi obtido pela força empregada na região da coroa do casco até a retirada do membro estimulado do solo. Para minimizar as variações entre as medidas, para cada momento foram realizadas cinco avaliações, descartando-se os valores máximo e mínimo. Das três medidas restantes calculou-se a média para o momento.

Alterações comportamentais, como depressão ou excitação, sudorese, tremores musculares e movimentos estereotipados, foram reportadas de forma descritiva. Mudanças no ritmo cardíaco também foram avaliadas ao longo do período experimental.

Análise estatística

Os dados relativos à FC, f , TR, PAS, PAD, PAM, AC e LNM foram apresentados como médias \pm desvios padrão. Empregou-se para avaliação dos dados o programa computacional Sigma Stat - Windows versão 2.0. Os resultados com distribuição normal foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguida do teste de Student-Newman-Keuls (SNK), para comparação ao longo dos momentos de dentro de cada grupo, e ANOVA de uma via seguida do teste de SNK para comparação entre os grupos em cada momento. Para os dados que não apresentaram distribuição normal, empregou-

se o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de SNK. Os resultados relativos aos escores de MI foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de SNK. Considerou-se para o experimento um nível de significância de 5% ($p \leq 0.05$).

Resultados

Os resultados detalhados referentes às variáveis FC, f , PAS, PAM, PAD e TR estão apresentados na Tabela 1.

O tramadol não ocasionou efeitos sobre a FC, independentemente da dose administrada. Não foram observadas diferenças significativas entre grupos, nem ao longo dos momentos em relação ao basal em nenhum grupo avaliado ($p > 0.05$). As médias desse parâmetro permaneceram entre 34 e 42 batimentos por minuto durante todo o período de avaliação. Alterações eletrocardiográficas não foram evidenciadas.

Tabela 1 – Médias±desvio-padrão das variáveis cardiorrespiratórias e temperatura retal de equinos tratados com 1 mg kg⁻¹ (GT1), 2mg kg⁻¹ (GT2)e 3 mg kg⁻¹ (GT3) de tramadol por via intravenosa, observadas por um período de 180 minutos

Variável	Grupo	Basal	M5min	M10min	M20min	M40min	M60min	M90min	M120min	M150min	M180min
FC	GT1	38±9	37±6	37±7	38±9	35±5	36±4	35±5	35±5	34±4	34±5
	GT2	36±6	42±14	40±11	41±9	38±6	39±10	38±7	38±5	39±8	37±6
	GT3	36±6	38±7	40±5	39±6	38±5	36±7	35±4	35±5	35±5	36±7
f	GT1	23±9	29±19	24±17	25±11	25±15	33±31	27±17	27±13	29±8	31±8
	GT2	22±6	29±11	24±10	26±10	26±8	24±9	21±4	22±4	20±4	23±9
	GT3	22±5	36±15*	35±17*	35±18*	30±14	34±20*	29±16	27±14	23±6	21±9
PAS	GT1	104±5	123±19*	119±16*	125±13*	121±20*	132±37*	122±18*	116±12*	110±14*	111±13*
	GT2	108±8	123±14*	121±13	121±20	117±18	115±18	112±16	115±21	109±15	112±19
	GT3	109±12	121±9	122±6	118±16	121±15	115±16	117±17	115±15	115±16	117±22
PAD	GT1	57±4	71±14*	69±9*	73±11*	68±10*	75±25*	70±13*	66±11*	63±11	63±10
	GT2	61±7	73±13*	72±12	68±14	65±11	65±12	65±10	63±13	62±10	62±12
	GT3	62±9	73±9*	74±4	70±8	67±6	63±10	66±12	66±10	62±11	67±17
PAM	GT1	72±4	89±15*	87±10*	91±11*	86±14*	94±29*	87±15*	82±11*	79±11	79±11
	GT2	76±7	89±13*	88±12	86±16	82±13	82±13	81±11	80±15	78±12	78±14
	GT3	77±9	89±8*	90±3*	86±8*	84±7*	81±12*	83±13	83±11	80±13	91±13
T°C	GT1	36,8±0,5	37,1±0,4*	37,2±0,5*	37,3±0,4*	37,3±0,4*	37,4±0,4*	37,5±0,4*	37,5±0,5*	37,6±0,3*	37,6±0,3*
	GT2	36,8±0,8	37,3±0,7*	37,4±0,8*	37,3±0,8*	37,3±0,7*	37,3±0,6*	37,5±0,5*	37,4±0,6*	37,7±0,4*	37,6±0,5*
	GT3	37,2±0,4	37,5±0,7	37,7±0,7	37,7±0,6*	37,6±0,4	37,7±0,4	37,6±0,4	37,7±0,3	37,9±0,4*	37,9±0,4*

* Indica diferença estatística dos demais momentos com os valores basais dentro de cada tratamento. Nível de significância de 5% (p<0,05)

Não houve diferenças significativas na f na comparação entre as doses de tramadol, tampouco ao longo dos momentos do GT1 e GT2. Entretanto, no grupo GT3 houve aumento significativo na f em M5min ($p=0.025$), permanecendo acima dos valores basais durante a primeira hora de avaliação (M10min: $p=0.032$; M20min: $p=0.02$; M60min: $p=0.04$). Um animal do GT1 apresentou aumento súbito da f (de 36mrp para 96mrp) sessenta minutos após a administração do tramadol, associada a contrações espasmódicas localizadas na região do flanco esquerdo e sincronia com a FC, sugestivo de flutter diafragmático sincrônico.

Apesar de os valores de PAS, PAD e PAM terem oscilado durante as avaliações, mantiveram-se na faixa considerada normal para a espécie, não havendo diferença estatística entre tratamentos. Os animais do GT1 apresentaram aumento significativo nos valores de PAS, PAD e PAM a partir de 5 minutos da aplicação, permanecendo acima da média basal por 120 minutos ($p<0.05$). A partir daí, as médias de PAD e PAM diminuíram, enquanto os valores de PAS permaneceram aumentados em todos os momentos de avaliação ($p<0.05$)

A dose de 2mg kg^{-1} de tramadol induziu aumento significativo das médias de PAS ($p=0,038$), PAD ($p=0,043$) e PAM ($p=0,017$) apenas em M5min. Nos demais momentos, apesar de as médias permanecerem discretamente aumentadas, não se observou diferença quando comparadas aos valores basais. No grupo GT3, apesar de as médias de todas as pressões terem sido maiores a partir dos primeiros minutos após a administração de tramadol, houve diferença estatística apenas no M5min para PAD ($p=0,045$). Já a PAM apresentou aumento significativo a partir de M5min, sendo observadas até M60min ($p<0.05$), quando comparados aos valores basais.

Nos grupos GT1 e GT2, a temperatura retal aumentou significativamente em todos os momentos quando comparados aos valores basais ($p<0.01$). Já no grupo GT3, o aumento da TR foi mais discreto com relação aos demais, sendo observada diferença apenas em M20min ($p=0,004$) e em M150min e M180min ($p<0,003$). Apesar das alterações na TR ao longo dos momentos, não houve diferença entre os tratamentos.

Independentemente do tratamento empregado, os escores de avaliação da motilidade intestinal diminuíram nos primeiros 20 minutos de avaliação. Entretanto, apenas no grupo GT2 houve diferença significativa a partir de

M20min, permanecendo diminuída até M60min ($p < 0.05$). Na comparação entre os tratamentos não evidenciou-se diferenças em nenhum dos momentos de avaliação (Figura 2).

Figura 2 – Variação dos escores de motilidade intestinal em equinos tratados com 1 mg kg^{-1} , 2 mg kg^{-1} e 3 mg kg^{-1} de tramadol por via intravenosa, observadas por um período de 180 minutos. *diferença significativa das medianas em comparação ao T0 no grupo tratado com 2 mg kg^{-1} ($p < 0.05$)

O tramadol, independente da dose administrada, não promoveu sedação evidente verificada pela diferença percentual de abaixamento da cabeça (AC).

O tramadol, nas doses administradas, não foi capaz de desencadear mudanças no LNM. Não foram observadas diferenças significativas entre os tratamentos ou ao longo dos momentos em comparação com os valores basais de cada grupo (Figura 3).

Figura 3 – Média global e desvios-padrão da força aplicada em gramas em equinos tratados com 1 mg kg^{-1} , 2 mg kg^{-1} e 3 mg kg^{-1} de tramadol por via intravenosa, observadas por um período de 180 minutos.

Alterações comportamentais de diferentes intensidades ocorreram nos três grupos avaliados, sendo mais evidentes durante a administração do fármaco e até decorridos os vinte primeiros minutos. As alterações foram mais observadas nos animais do GT3. Nesse grupo, os principais achados foram ptose labial (3/7), contrações leves da musculatura peitoral (3/7) e lombar (2/7), contração muscular generalizada (2/7), sialorréia (1/7), ataxia (1/7) e movimentos estereotipados da cabeça (3/7). Já nos demais grupos, as alterações concentraram-se na presença

de ptose labial (GT2: 1/7; GT1: 3/7), contração leve da musculatura peitoral (2/7 em cada grupo) e ataxia apenas em um (1/7) animal do GT2.

Discussão

Apesar de existirem relatos de que o tramadol seja capaz de aumentar a FC, como descrito por Willians (1997), neste estudo os valores de FC mantiveram-se dentro dos limites de normalidade para a espécie (Muir et al 2007) não havendo, portanto, influência do fármaco sobre tal parâmetro, independentemente do tratamento. Resultados semelhantes foram descritos por Dhanjal et al (2009) ao avaliarem os efeitos de doses cumulativas de tramadol (máximo de 1.6 mg kg^{-1}) em equinos. Já em doses mais altas que as utilizadas nesse estudo, Giorgi et al (2007) observaram presença de taquicardia em 100% dos animais que receberam 5 mg Kg^{-1} por via IV.

Mesmo não sendo possível afirmar a ocorrência de depressão respiratória apenas pela aferição da f , sem a avaliação dos gases sanguíneos, constatou-se que, no presente estudo, as doses menores (1 mg kg^{-1} e 2 mg kg^{-1}) não desencadearam mudanças significativas em tal parâmetro. Já no grupo GT3 houve aumento significativo da f a partir dos 5 minutos após a administração. O aumento na f também foi descrito por Dhanjal et al (2009), ao utilizarem doses crescentes de tramadol por via intravenosa em equinos. Para os autores, a causa do aumento na f ainda permanece desconhecida. Entretanto, acredita-se que tal fato possa estar associado à estimulação secundária do sistema nervoso central. De forma semelhante, Nieuwenhuijs et al (2001) apontaram que o mecanismo pelo qual o tramadol é capaz de desencadear alteração respiratória em humanos permanece desconhecido.

A suspeita de flutter diagramático observada em um animal após a administração de 1 mg kg^{-1} de tramadol baseou-se nos sinais de excitação e sudorese profusa, seguido da presença de mioclonia diafragmática sincronizada com a FC. Acredita-se que, como reportado por Mansmann et al (1974), a excitação acentuada possa ter contribuído para o aparecimento de tais alterações. De acordo com Kobayashi

et al (2004), o flutter é uma alteração rara, caracterizada pela contração involuntária rápida do diafragma que sobrepõe-se às excursões respiratórias fisiológicas. Essa alteração geralmente está associada à hiperirritabilidade de nervos periféricos, excitação exacerbada e distúrbios hidroeletrólíticos. Não há relatos na literatura de desencadeamento de flutter diafragmático em equinos pela administração de opioides. No entanto, em humanos, mioclonias diafragmáticas após o uso de opioides agonistas μ foram descritas (Lauterbach et al 1999).

Independentemente da dose, as alterações na pressão arterial iniciaram-se nos primeiros minutos após a aplicação do fármaco. Apesar dessas variações, quadros de hipertensão não foram registrados, considerando os valores de referência para a espécie equina (Muir et al 2007). Acredita-se que o aumento da pressão arterial esteja diretamente associado à estimulação da atividade simpática, decorrente da modulação da recaptação de monoaminas desencadeada pelo fármaco, especialmente de noradrenalina, conforme apontado por Shin et al (2006).

Outro fato interessante foi que mesmo não havendo diferença entre tratamentos ($p > 0.05$), pôde-se notar que as alterações na PAS, PAD e PAM no grupo GT1 permaneceram por mais tempo do que nos outros tratamentos, especialmente em comparação com a dose de 3 mg kg^{-1} . Acredita-se que esse fato esteja relacionado aos efeitos hemodinâmicos dose-dependentes desencadeados pelo tramadol. Apesar de os mecanismos não estarem completamente esclarecidos, sabe-se que esses efeitos *in vivo* são decorrentes de alterações vasculares, miocárdicas e nervosas. Enquanto doses terapêuticas do tramadol podem causar aumento transitório da pressão arterial, com concomitante aumento nos níveis de noradrenalina, doses altas do fármaco podem levar à vasodilatação pela produção de óxido nítrico e efeitos sobre o músculo liso, com consequente diminuição da pressão arterial (Nagaoka et al 2002; Close et al 2007). Raimundo et al (2006), ao avaliarem a atividade vasodilatadora do tramadol em ratos observaram que a injeção de 1 mg kg^{-1} não desencadeou alterações hemodinâmicas significativas, ao passo que, em doses maiores (5 mg kg^{-1} e 10 mg kg^{-1}) foi possível evidenciar redução significativa na PAS e PAD.

Em equinos, não foram recuperadas na literatura consultada informações sobre as alterações hemodinâmicas do tramadol administrado por via intravenosa.

Natalini & Robinson et al (2003), apesar de terem empregado a via de administração epidural, diferentemente da estudada no presente trabalho, observaram que a administração de 1 mg kg^{-1} de tramadol não desencadeou mudanças significativas sobre a pressão arterial em equinos saudáveis.

Mesmo os valores de TR tendo permanecido dentro dos limites fisiológicos (Muir et al 2007), o tramadol foi capaz de promover elevação significativa desta variável, evidenciado principalmente em GT1 e GT2. Resultados contrários foram reportados por Dhanjal et al (2009), ao avaliarem os efeitos de doses crescentes (máximo de 1.6 mg/kg^{-1}) de tramadol em equinos, nos quais ocorreu redução significativa da TR após 40 minutos da administração do fármaco. Apesar de apresentarem diferença estatística, as alterações descritas pelos autores foram discretas, de modo semelhante ao reportado neste estudo. Acredita-se que as diferenças de resultados estejam relacionadas à dose e ao tempo de infusão do fármaco. Entretanto, ambos os estudos não foram realizados em condições de temperatura controlada, o que poderia interferir nos resultados.

A diminuição transitória nos escores de MI especialmente no grupo GT2 assemelha-se aos achados descritos por Dhanjal et al (2009), ao descreverem que após a administração de 1.6 mg kg^{-1} de tramadol, houve redução significativa na MI, persistindo por 40 minutos. Contudo, com relação ao número de defecações, não foram observadas diferenças significativas. De acordo com Wilder-Smith & Bettiga (1997), a natureza da interferência de tramadol sobre a MI está relacionada com influência direta do fármaco sobre o plexo mioentérico, pela modulação central via opioide ou por mecanismos monoaminérgicos.

Considerando as diferentes doses avaliadas, notou-se que as alterações na MI foram mais discretas em comparação ao descrito por Dhanjal et al (2009), todavia, deve-se considerar para tal comparação a metodologia de avaliação empregada em cada estudo. Embora tenha sido descrita a diminuição na MI após o uso de tramadol, não se observaram alterações clínicas relativas ao trato gastrointestinal que pudessem justificar a preocupação ou limitação do uso do fármaco em equinos em nenhuma das doses testadas. O caráter discreto e transitório das alterações evidenciadas na MI respalda a vantagem do uso do tramadol frente a outros opioides como a morfina (Boscan et al 2006) e a buprenorfina (Carregaro et al 2007) nessa espécie. Todavia, diante das poucas

informações disponíveis na literatura e do alto índice de equinos com alterações clínicas relativas à MI, ressalta-se a importância de novos estudos relacionados ao efeito do fármaco, especialmente em animais com comprometimento prévio da MI, como nos casos de abdome agudo.

A ausência de sedação, avaliada pelo método de abaixamento da cabeça, independentemente da dose de tramadol empregada, também foi observada por Dhanjal et al (2009). Os autores reportaram que, ao invés de abaixamento, os animais apresentaram um aumento significativo da altura da cabeça, após a administração de 1.6 mg kg^{-1} .

O método empregado para avaliação do LNM baseou-se na ausência de estudos com modelos mecânicos na avaliação dos efeitos do tramadol em equinos. Considerando as diferenças na excitabilidade de nociceptores dependendo do tipo de estímulo adotado, hipotetizou-se que resultados diferentes dos já publicados em outros estudos pudessem ser observados. O emprego do método de analgesimetria digital considerou a repetibilidade e confiabilidade de resultados de estudos anteriores realizados com equinos com o uso dos filamentos de von Frey (Rédua et al 2002; Oleskovicz et al 2006).

De acordo com os resultados deste estudo, o modelo adotado para avaliação nociceptiva não foi capaz de evidenciar efeitos do tramadol sobre o LNM de equinos saudáveis. Resultados semelhantes foram descritos por Dhanjal et al (2009), ao avaliarem os efeitos do tramadol por meio da estimulação térmica em equinos, não observando alterações relacionadas à presença de analgesia. Segundo os autores, esses resultados estariam relacionados ao tipo de fibra nociceptiva envolvida. A estimulação preferencial de fibras A delta desencadeada pelo modelo térmico empregado, provavelmente não tenha sido afetada pelo tramadol.

Justificativa semelhante pode ser apontada para os resultados encontrados no presente estudo, considerando que os estímulos mecânicos pelo método de von Frey, quando aplicados sobre tecidos saudáveis, atuam preferencialmente sobre fibras do tipo A (Le Bars et al 2001) e que doses clínicas de opioides agonistas μ primariamente deprimiriam a atividade de fibras do tipo C (Jurna e Heinz 1979). Entretanto, trabalhos realizados em outras espécies (Kukanich & Papich, 2011) revelaram efeitos antinociceptivos de opioides agonistas μ em

animais sem lesão tecidual por meio da aplicação de estímulos mecânicos, o que respaldaria o uso do método de von Frey neste estudo.

A ausência de aumento no LNM pode estar associada ao comportamento farmacocinético do tramadol em equinos. Nessa espécie, o tramadol é rapidamente biotransformado em metabólitos inativos (Giorgi et al 2007) e as concentrações plasmáticas de M1, o principal metabólito responsável pela analgesia em outras espécies, está presente em baixas concentrações (Giorgi et al 2007; Shilo et al 2008).

Acredita-se que a via de administração adotada também tenha influenciado na ausência de efeitos do tramadol sobre o LNM. Diferentemente dos resultados apresentados, há indícios de que o tramadol quando administrado pela via epidural apresente maior potencial analgésico em equinos (Natalini e Robinson; 2000). Por essa via, os autores observaram analgesia de longa duração após a administração de 1 mg kg^{-1} . Apesar disso, não há estudos farmacocinéticos que comparem as vias intravenosa e epidural e associem tais resultados aos efeitos clínicos. Recentemente, Giorgi et al (2010), em estudo farmacocinético, observaram concentrações plasmáticas de tramadol acima da reportada como clinicamente efetiva no tratamento de dor moderada em humanos, após a administração epidural de 2 mg kg^{-1} , o que incita a realização de novos estudos considerando as diferentes vias de administração. Outro ponto de discussão reside em quanto os mecanismos de ação não opioides estariam associados aos efeitos analgésicos do tramadol em equinos. A modulação monoaminérgica e mais recentemente o envolvimento dos canais de potássio na atividade antinociceptiva do tramadol poderia explicar em parte os efeitos clínicos observados e ainda não comprovados nessa espécie (Yalcin & Aksu 2005; Yanarates et al 2010).

As alterações comportamentais verificadas, especialmente no GT3, foram em sua maioria discretas e transitórias, estando de acordo com Dhanjal et al (2009) que descreveram que sua aplicação IV em equinos não produziu os efeitos clássicos dos opioides, como o ato de cavar e a deambulação em círculos. No entanto, tremores musculares estiveram presentes em todos os grupos, de forma semelhante ao descrito por outros autores que utilizaram opioides agonistas μ (Carregaro et al 2007; Giorgi et al 2007; Dhanjal et al 2009). Acredita-se que a

diminuição dos efeitos comportamentais foi decorrente da forma de administração do fármaco adotada neste estudo, com diluição do fármaco e aumento do tempo de aplicação, proposta por Shilo et al (2007). Assim, o pico de concentração sérica de tramadol seria menor do que quando injetado rapidamente e, conseqüentemente, os efeitos sobre o sistema nervoso simpático seriam atenuados (Nagaoka et al 2002).

Realizando-se a avaliação global das variáveis estudadas, apesar das alterações não terem sido consideradas graves em nenhum grupo, observou-se que as mudanças comportamentais e cardiorrespiratórias, especialmente relacionadas à pressão arterial, foram menores nos animais tratados com 2 mg kg⁻¹.

Diante do exposto, conclui-se que as alterações clínicas induzidas pela administração IV de tramadol nas doses de 1, 2 e 3 mg kg⁻¹ são discretas e transitórias e, se considerarmos os efeitos clássicos dos opioides em equinos, o tramadol seria uma alternativa excelente para esta espécie. Entretanto, no modelo adotado, o tramadol não apresentou potencial antinociceptivo mecânico em nenhuma das doses avaliadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Capes, ao Programa de Pós-Graduação da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, à Guabi Nutrição Animal e a Dra. Karina Yazbek da Empresa Agener União Química, pelo apoio na execução desse estudo.

Referências

1. ANDREWS, K. The effect of changes in temperature and humidity on the accuracy of von Frey hairs. **Journal of Neuroscience Methods**, Amsterdam, v. 50, p. 91-93, 1993.
2. BOSCAN, P.; VAN HOOGMOED, L. M.; FARVER, T. B. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 67, p. 992–997, 2006.
3. 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. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Vancouver, v. 11, p. 420-429, 2009.

4. CARREGARO, A. B.; LUNA, S. P.; MATAQUEIRO, M. I.; DE QUEIROZ-NETO, A. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 68, p. 246–250, 2007.
5. CLOSE, B. R. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? **Emergency Medicine Australasia**, Wes Melbourne, v. 17, p. 73–83, 2005.
6. COX, S.; VILLARINO, N.; DOHERTY, T. Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. **Research in Veterinary Science**, London, v. 89, n. 2, p. 236–241, 2010.
7. CUNHA, T. M.; VERRI JUNIOR, W. A.; VIVANCOS, G. G.; MOREIRA I. F.; REIS, S.; CUNHA F. Q.; FERREIRA S. H. An electronic pressure-meter nociception paw test for mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 401-407, 2004.
8. DENADAI-SOUZA, A.; CAMARGO, L. L.; RIBELA, M. T.; KEEBLE, J. E.; COSTA, S, K. MUSCARÁ, M; N. [Participation of peripheral tachykinin NK1 receptors in the carrageenan-induced inflammation of the rat temporomandibular joint.](#) **European Journal of Pain**, Germany, v. 13, p. 812-819, 2009.
9. DHANJAL, J. K.; WILSON, D. V.; ROBINSON, E.; TOBIN, T. T.; DIROKULU, L. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 36, n. 6, p. 581-590, 2009.
10. DUQUE, J. C. C.; VALADÃO, C. A.; FARIAS, A.; DE ALMEIDA, R. M.; OLESKOVICZ, N. Pre-emptive epidural ketamine or S (+)-ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 33, p. 361-367, 2004.
11. GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; ANDREONI, V. Pharmacokinetics of tramadol after epidural administration in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 30, n. 1, p.44-46, 2010.
12. 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. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 27, n. 1, p. 467- 512, 2007.
13. GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical pharmacology of tramadol. **Clinical Pharmacokinetics**, Auckland, v. 43, n. 13, p. 879- 923, 2004.
14. HAUSSLER, K. K.; ERB, H. N. Pressure algometry for the detection of induced back pain in horses: a preliminary study. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 38, n. 1, p. 76-81, 2006.

15. JENSEN, K.; ANDSERSEN, H. O.; OLESEN J.; LINDBLOM U. Pressure- pain threshold in human temporal region: Evaluation of a new pressure algometer. **Pain**, Amsterdam, v. 25, p. 313-323, 1986.
16. JURNA, I, HEINZ G Differential effects of morphine and opioid analgesics on A and C fibre-evoked activity in ascending axons of the rat spinal cord. **Brain Research**, Amsterdam, v. 171, p. 573–576, 1979.
17. KOBAYASHI, I; TAZAKI, G.; HAYAMA, N.; KONDO, T. A case of the diaphragmatic flutter with an electromyographic study of the respiratory muscles. **Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine**, Tokyo, v. 29, n. 4, p. 151-154, 2004.
18. KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 27, n. 4, p. 239–246, 2004.
19. KUKANICH, B.; PAPICH, M. G. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 72, p. 256-262, 2011.
20. LAUTERBACH, E. C. Hiccup and apparent myoclonus after hydrocodone: review of the opiate-related hiccup and myoclonus literature. **Clinical Neuropharmacology**, New York, v. 22, p. 87-92, 1999.
21. LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S. W. Animal models of nociception. **Pharmacological Review**, Bethesda, v. 53, p. 597-652, 2001.
22. LEE, C. R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E.M. Tramadol a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. **Drugs**, Auckland, v. 46, n. 2, p. 313-340, 1993.
23. MANSMANN, R. A.; CARLSON, G. P.; WHITE, N. A.; MILNE, D. W. Synchronous diaphragmatic flutter in horses. **American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 165, p. 265-270, 1974.
24. MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 30, p. 220–228, 2003.
25. MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E.; BEDNARSKI, R.M.; SKARDA, R.T. **Handbook of veterinary anesthesia**, 4ed. Saint Louis: Mosby, 643p., 2007.
26. NAGAOKA, E.; MINAMI, K.; SHIGA, Y.; UEZONO, Y.; SHIRAISHI, M.; AOYAMA, K.; SHIGEMATSU, A. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow-despite increased serum catecholamine levels-in anesthetized rats: implications for analgesia in renal insufficiency. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 94, p. 619–625, 2002.
27. NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Effects of epidural opioid analgesics on heart rate, arterial blood pressure, respiratory rate, body temperature and behavior in Horses. **Veterinary Therapeutics**, Yardley, v. 4, n. 4, p. 364-375, 2003

28. NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 61, n. 12, p. 1579–1586, 2000.
29. 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. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v. 87, n. 6, p. 860-865, 2001
30. OLESKOVICZ, N.; VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C. M.; FARIAS, A. Preemptive effects of epidural S (+) - ketamine in the horse's postincisional pain. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 43, p. 24-32, 2006.
31. 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. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v.21, p.400-405, 1998.
32. RAIMUNDO, J. M.; SUDO, R. T.; PONTES, L. B.; ANTUNES, F.; TRACHEZ, M. M.; ZAPATA-SUDO, G. In vitro and in vivo vasodilator activity of racemic tramadol and its enantiomers in Wistar rats. **European Journal of Pharmacology**, Netherlands, v. 530, p. 117-123, 2006.
33. RÉDUA, M. A.; VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; BALESTRERO, I. T. The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 29, p.1-7, 2002.
34. ROSCOE, M. P.; ALVES, G. E. S.; PAGLIOSA, S.; SCHWARZBACH, V. Excitatory reactions to intravenous tramadol in two xylazine-treated horses. **Proceedings of the 9th World Congress of Veterinary Anaesthesiology**, Santos, 2006.
35. SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 31, n. 1, p. 60–65, 2008.
36. SHIN, I. W.; SOHN, J. T.; PARK, K.E.; CHANG, K.C.; CHOI, J.Y.; LEE, H.K.; CHUNG, Y.K.; [A supraclinical dose of tramadol stereoselectively attenuates endothelium-dependent relaxation in isolated rat aorta.](#) **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 103, p. 366–371, 2002.
37. SINGH, S.; YOUNG, S. S.; McDONELL, W. N.; O'GRADY, M. Modification of Cardiopulmonary and Intestinal Motility Effects of Xylazine with Glycopyrrolate in Horses. **Canadian Journal Veterinary Research**, Ottawa, v. 61, n. 2, p. 99-107, 1997.

38. VIVANCOS, G. G.; VERRI JUNIOR, W. A.; CUNHA, T. M.; SCHIVO, I. R.; PARADA, C. A.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. An electronic pressure-meter nociception paw test for rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 391–399, 2004.
39. WILDER-SMITH, C.H.; BETTIGA, A. The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. **British Pharmacological Society**, Londres, v.43, p. 71-75, 1997.
40. WILDER-SMITH, C.H.; HILL, L.; DYER, R. A.; TORR, G.; COETZEE, E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. **Anesthesia and Analgesia**, v. 97; p.526-533, 2003.
41. WILLIAMS, H. J. Tramadol hydrochloride: something new in oral analgesic therapy. **Current Therapeutic Research**, New York., v.58, n.4, p. 215-226, 1997.
42. WORDLICZEK, J.; BANACH, M.; GARLICKI, J.; JAKOWICKA-WORDLICZEK, J.; DOBROGOWSKI, J. Influence of pre- or intraoperational use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. **Polish Journal of Pharmacology**, Poland, v. 54, p.693-697, 2002.
43. WU, W. N.; McKOWN L. A.; GAUTHIER, A. D.; JONES, W. J.; RAFFA, R. B. Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. **Xenobiotica**, Londres, v. 31, n. 7, p. 423–441, 2001.
44. YALCIN, I.; AKSU, F. Involvement of potassium channels and nitric oxide in tramadol antinociception. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, Tarrytown, v. 80, p. 69-75, 2005.
45. YANARATES, O.; DOGRUL, A.; YILDIRIM, V.; SAHIN, A.; SIZLAN, A.; SEYREK, M.; AKGÜL, O.; KOZAK, O.; KURT, E.; AYPAR, U. Spinal 5-HT7 receptors play an important role in the antinociceptive and antihyperalgesic effects of tramadol and its metabolite, O-Desmethyltramadol, via activation of descending serotonergic pathways. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 112, p. 696-710, 2010.

CAPÍTULO 3 – Tramadol na hiperalgesia mecânica pós-incisional em equinos

RESUMO

Os opioides são conhecidos por reduzirem a sensibilidade pós-operatória, especialmente a hiperalgesia secundária decorrente do trauma cirúrgico. Nesse grupo, o tramadol destaca-se por promover ativação central dos mecanismos inibitórios da dor e inibição da sensibilização central e periférica. Em equinos, há evidências de que o tramadol tenha efeito analgésico considerável, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da administração preemptiva do tramadol sobre as variáveis clínicas e hiperalgesia mecânica pós-incisional em equinos. Dez equinos foram distribuídos em dois grupos, sendo o GT (n=5) tratado com 2,0mg/kg de cloridrato de tramadol em solução a 1% e o GS (n=5) tratado com solução fisiológica a 0,9%, ambos por via intravenosa. Avaliaram-se frequências cardíaca (FC) e respiratória (*f*), pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), traçado eletrocardiográfico, temperatura retal (TR), motilidade intestinal (MI) e limiar nociceptivo mecânico (LNM), empregando modelo incisional e analgesímetro digital de von Frey, durante 48 horas. O modelo consistiu na realização de uma incisão cirúrgica na região glútea caudal do membro pélvico direito e mensuração do LNM nas distâncias de 1.0, 3.0 e 5.0 centímetros da ferida cirúrgica, ou região correspondente no lado contralateral não incisado. Não observou-se diferenças significativas relacionadas à FC, *f*, TR e escores de MI tanto entre os tratamentos ou entre os momentos dentro de cada grupo. Os animais do GT apresentaram aumento transitório na PAM e PAD, durante a primeira hora. Quanto ao LNM, o grupo GT apresentou redução no tempo de permanência de hiperalgesia primária quando comparado ao GS. Entretanto, a administração prévia do tramadol não foi capaz de inibir seu desencadeamento. Ao comparar as médias globais do lado incisado entre o GS e o GT, não houve alteração significativa na força empregada em nenhum momento avaliado. Diante dos resultados, conclui-se que as alterações observadas na dose de 2,0 mg/kg de tramadol foram consideradas transitórias e sem relevância clínica e que, no

modelo de avaliação empregado, o tramadol não foi capaz de impedir o desencadeamento de hiperalgisia.

Palavras-chave: limiar nociceptivo mecânico, opioides, sensibilização central

INTRODUÇÃO

O trauma cirúrgico está associado a um complexo desequilíbrio do sistema imune e ao acúmulo de fatores endógenos liberados por nociceptores ativados ou por células não neuronais residentes ou infiltradas a partir de sua instalação, com consequente ativação de respostas anti e pró-inflamatórias.^{1,2,3}

A injúria tecidual provoca duas mudanças na capacidade de resposta do sistema nociceptivo: a sensibilização periférica e a sensibilização central. Juntas, estas alterações contribuem para a hiperalgisia pós-incisional.⁴ A hiperalgisia pós-incisional pode ser observada diretamente na área lesionada e inflamada, denominada de hiperalgisia primária e em torno da área de lesão, denominada de hiperalgisia secundária. A hiperalgisia primária depende primariamente da sensibilização e ativação de nociceptores periféricos, enquanto a secundária é consequência da sensibilização central da medula espinhal.⁵ A sensibilização central é caracterizada pelo prolongamento da excitabilidade de neurônios do corno dorsal da medula por estímulos localizados fora da área da injúria, podendo levar ao desenvolvimento de hiperalgisia pós-operatória.³

A analgesia preemptiva impede o desenvolvimento das duas formas de sensibilização causadas pela injúria incisional e inflamatória.^{6,7} Nesse contexto, os fármacos opioides são conhecidos por reduzirem a sensibilidade pós-operatória, especialmente a hiperalgisia secundária.^{8,9}

O tramadol, um fármaco opioide atípico com ação tanto em receptores opioides quanto não opioides, é conhecido por promover ativação central dos mecanismos inibitórios da dor^{10,11,12,13} e inibição da sensibilização central pós-operatória.^{14,15} Está disponível como mistura racêmica formada por dois isômeros que apresentam propriedades antinociceptivas.¹⁶ Nos últimos anos, os efeitos antinociceptivos e antihiperalgésicos do tramadol têm sido extensivamente estudados, tanto em humanos como em modelos experimentais. A multiplicidade de mecanismos de ação do fármaco tem sido fortemente relacionada à sua

eficácia analgésica, o que o torna uma alternativa promissora na terapia analgésica.^{14,15,17,18,19,20}

Acredita-se que a ação do tramadol na prevenção da dor inflamatória aguda e da sensibilização central, além da atividade agonista opioide¹⁷ esteja associada à ação monoaminérgica e serotoninérgica do fármaco, uma vez que há evidências de que as monoaminas desempenham um papel importante na modulação nociceptiva. Além disso, o tramadol também tem sido apontado como importante modulador da imunossupressão pós-operatória, especialmente na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias diretamente ligadas aos mecanismos de nocicepção.^{3,18,21}

Em equinos, são poucos os estudos relacionados aos efeitos de fármacos sobre o controle da hiperalgesia mecânica pós-incisional e prevenção da sensibilização central e estão relacionados principalmente com antagonistas de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA).^{22,23,24} Com relação aos efeitos dos opioides nessa espécie, poucas informações são disponíveis em decorrência das discussões relacionadas à pequena margem de segurança entre o efeito analgésico esperado e o aparecimento de efeitos indesejáveis, como a exacerbada estimulação simpática e a excitação do sistema nervoso central.^{25,26,27} Além disso, a potência analgésica dos opioides em equinos não foi consistentemente determinada.²⁸

Na última década, houve um avanço significativo em pesquisas relacionadas ao emprego do tramadol em equinos. Entretanto, a maior parte dos estudos concentra-se em avaliações farmacocinéticas.^{29,30,31} Diante dos resultados já disponíveis, sabe-se que os equinos apresentam uma limitação na produção de metabólitos ativos do tramadol, especialmente o M1, principal responsável pelos efeitos analgésicos opioides nas diferentes espécies. Apesar disso, há evidências de que o tramadol tenha efeito analgésico considerável em equinos, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos.²⁶ Até o momento, não há trabalhos avaliando os efeitos antihiperalgésicos do tramadol nessa espécie.

A avaliação do limiar mecânico nociceptivo por meio equipamentos do tipo von Frey tem se intensificado em equinos.²⁴ Apesar da interferência direta do comportamento do animal na exequibilidade desse método, estudos prévios descreveram que ele é eficaz e apresenta significativa repetibilidade.^{22,23}

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da administração preemptiva do tramadol sobre as variáveis clínicas e hiperalgesia mecânica pós-incisional em equinos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (autorização nº 027/10).

Animais

Foram utilizados dez equinos adultos com idade entre 7-15 anos, machos ou fêmeas, sem raça definida, pesando 250-430 kilogramas e considerados hígidos após exames físico e complementares (hemograma, eletrocardiograma, urinálise, creatinina, alaninoaminotransferase, gama glutamiltransferase, creatinoquinase). Visando a redução das interferências de fatores ambientais nas avaliações, os equinos foram manejados diariamente nos bretes de contenção, nos 15 dias antecedentes ao experimento. Para inclusão no grupo experimental, os animais foram pré-selecionados de acordo com a docilidade e permissão de realização dos testes de LNM. Os animais não foram submetidos a jejum hídrico ou alimentar.

Grupos e tratamentos

Foram estabelecidos dois grupos, contendo cinco animais cada, denominados de GT, considerado como tratamento e GS, controle. Os animais do GT receberam por via intravenosa 2,0 mg/kg de cloridrato de tramadol a 1%. A dose foi escolhida baseando-se nas informações farmacocinéticas disponíveis na literatura e na ausência de estudos clínicos e de avaliação do LNM em modelo de dor inflamatória. Nos animais do GS administrou-se solução salina a 0,9%, em volume igual ao que seria infundido de tramadol. Em ambos os grupos, as soluções foram infundidas durante 10 minutos em bomba de infusão de seringa (Samtronic Infusion Systems, São Paulo, SP, Brasil). As avaliações foram realizadas imediatamente antes (T0) e 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 e 48 horas após a

aplicação do tramadol ou solução salina (T1h, T2h, T4h, T6h, T8h, T12h, T24h, T48h, respectivamente).

Instrumentação

No dia do experimento, após a contenção dos equinos nos bretes, realizou-se tricotomia da região medial do pescoço. Sequencialmente, um cateter vascular periférico 14G (BD Insite – Becton Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda., Juiz de Fora, MG, Brasil) foi introduzido na veia jugular esquerda para administração das soluções.

Para a avaliação eletrocardiográfica, foi utilizado um eletrocardiógrafo computadorizado (TEB mod. ECGPC software versão 1.1 – São Paulo, SP, Brasil). Os eletrodos foram fixados na região caudal dos cotovelos e dorsal das articulações dos joelhos, sendo o traçado eletrocardiográfico registrado na derivação DII. Para avaliação da pressão arterial não invasiva, após a tricotomia, um manguito de borracha foi ajustado na região proximal da cauda e acoplado a um monitor multiparamétrico (Monitor multiparamétrico DX 2022 DIXTAL, Manaus, AM, Brasil).

O LNM foi avaliado por meio do modelo incisional. Para tal, procedeu-se uma incisão na pele com 10 cm de comprimento, no sentido longitudinal na região glútea caudal esquerda, após o bloqueio anestésico infiltrativo com 10 mL lidocaína sem vasoconstritor. Após a incisão, a dermorrafia foi conduzida com sutura em padrão simples separado, empregando-se fio de polipropileno 4-0. A área de avaliação nociceptiva foi delimitada com tinta branca à base de água. Determinou-se para avaliação três áreas retangulares, situadas a 1, 3 e 5 centímetros da incisão cirúrgica, no membro pélvico direito. Marcação semelhante foi delimitada no lado contralateral, considerando uma linha imaginária na qual seria a incisão (figura 1). As avaliações foram realizadas com analgesímetro digital (Analgesímetro digital, Insight, Ribeirão Preto, SP, Brasil), correspondente ao von Frey eletrônico. O aparelho, disponível comercialmente já foi previamente empregado em outros estudos,^{32,33} sendo composto por um braço tranDPutor, com capacidade de registro de força de 0,1 a 1000 gramas. O controle do sinal era digitalizado por meio de um micro controlador com constante monitoração, registrando-se o valor máximo da força aplicada.

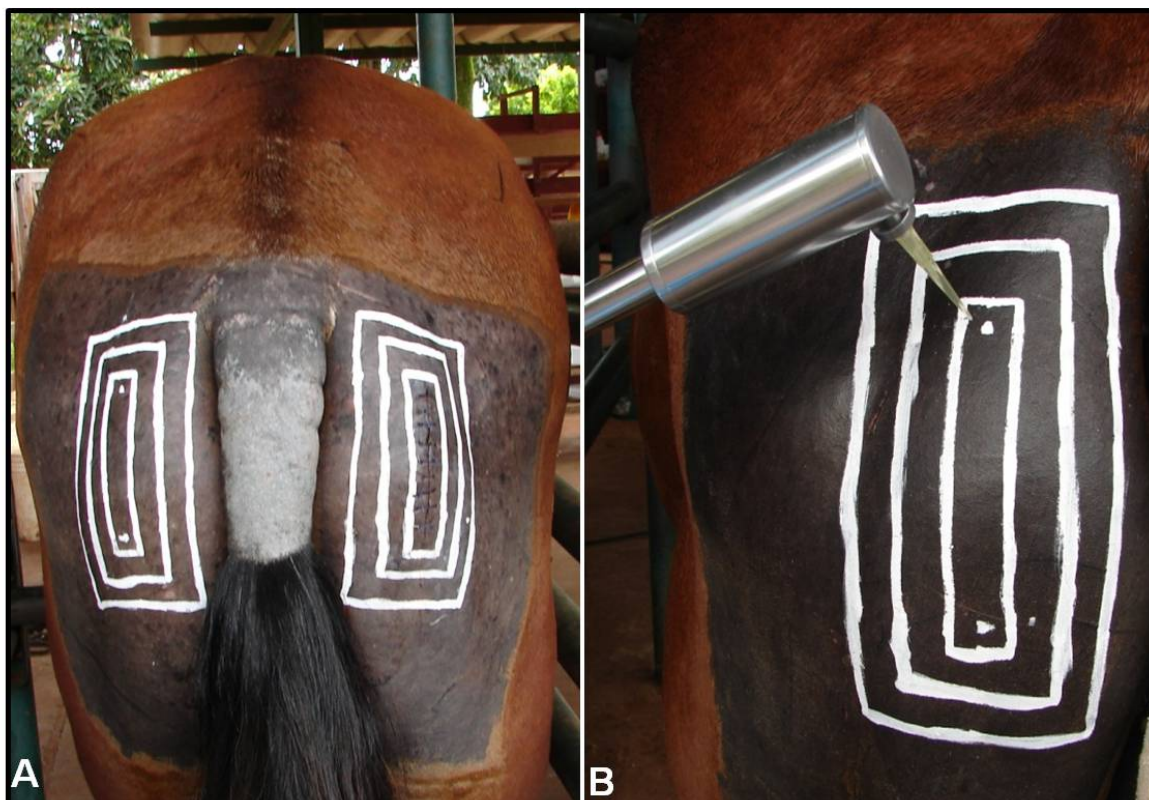


Figura 1 - Região caudal da coxa evidenciando as áreas retangulares delimitadas para a avaliação no limiar nociceptivo mecânico com o analgesímetro digital de von Frey. Em **A**, delimitação da área retangular a 1, 3 e 5 centímetros de distância da incisão (lado incisado - direito) ou correspondente (lado contralateral à incisão - esquerdo). Em **B**, aplicação da força em grama empregando-se o analgesímetro digital. Nota-se acoplada na extremidade do braço do tranDPutor pipeta de polipropileno descartável de único diâmetro.

Preparo das soluções

Utilizou-se para o estudo solução salina 0,9% (Halex Star Indústria Farmacêutica Ltda, Goiânia, GO, Brasil) e cloridrato de tramadol à 5% (Cloridrato de Tramadol, União Química Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil). Como forma de padronização, o tramadol foi previamente diluído em uma concentração final de 10mg/mL em solução salina a 0,9%. As soluções foram preparadas por um profissional não envolvido nas avaliações e os tratamentos permaneceram desconhecidos pelos avaliadores até o final do experimento.

Para instrumentação, os animais foram sedados com 0.5mg/kg de cloridrato de xilazina a 10% (Konig Ltda, São Paulo, SP, Brasil). O bloqueio anestésico para

incisão cirúrgica foi realizado cloridrato de lidocaína a 2% sem vasoconstritor (Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil).

Delineamento experimental

Após contenção e adaptação dos animais no brete de experimentação, procedeu-se a avaliação inicial de todos os parâmetros envolvidos no experimento. Para os valores basais, exceto para o LNM, considerou-se a média aritmética de três avaliações, realizadas com intervalo de 10 minutos. Para o estabelecimento dos valores basais do LNM, considerou-se apenas uma mensuração em cada ponto.

Sequencialmente, a solução de tramadol ou de salina 0.9% foi infundida por via intravenosa, de acordo com o tratamento estabelecido. Decorridos 15 minutos do final da infusão, os animais receberam 0.5 mg/kg de xilazina via intravenosa. Cinco minutos após a administração da xilazina, procedeu-se o bloqueio anestésico e a incisão cirúrgica na região glútea caudal do membro pélvico direito. Após a sutura, a área de avaliação foi delimitada.

Foram avaliadas a frequência cardíaca (FC – em batimentos por minuto), mensurada pelo eletrocardiograma, frequência respiratória (f – em movimentos respiratórios por minuto), obtida por meio da contagem da expansão do gradil costal em um minuto, e temperatura retal (TR – em graus Celsius), empregando-se um termômetro digital. As pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram obtidas em milímetros de mercúrio (mmHg) pelo método oscilométrico.

A motilidade intestinal (MI) foi avaliada, empregando-se uma escala de escores de 0 a 16, considerando quatros quadrantes de avaliação e escore máximo de 4 para cada quadrante, conforme metodologia proposta anteriormente.³⁴ Alterações comportamentais como depressão ou excitação, sudorese, tremores musculares e movimentos estereotipados foram reportadas de forma descritiva. Mudanças no ritmo cardíaco também foram avaliadas ao longo do período experimental.

A avaliação do LNM foi realizada nas três distâncias delimitadas, sendo que, para cada distância, foram considerados doze pontos, distribuídos uniformemente. O resultado foi obtido pela força empregada (em gramas) até o momento de reação do animal. Após a aferição, calculou-se a média da força aplicada para cada distância separadamente e a média global do membro (todas as distâncias) para

comparações posteriores entre membros e entre grupos. Estabeleceu-se como resposta ao estímulo mecânico a reação aversiva observada no membro estimulado, movimentação da cabeça em direção caudal, e contração abdominal com arqueamento da coluna dorsal.

Análise estatística

Empregou-se para avaliação dos dados o programa computacional Sigma Stat - Windows versão 2.0. Os resultados de FC, f , TR, PAS, PAD e PAM foram apresentados pelas médias±desvios padrão e submetidos à Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguida do teste de Student-Newman-Keuls (SNK) para comparação ao longo dos momentos de dentro de cada grupo e Teste t de Student para comparação entre os grupos em cada momento. Para os dados que não apresentaram distribuição normal e os dados referentes à MI, empregou-se o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de SNK para comparação entre momentos e Mann-Whitney para comparação entre grupos ($p<0.05$).

Para avaliação do LNM, as médias globais e distâncias entre membros e grupos foram comparadas pelo Teste t de Student. Ao longo dos momentos em cada membro ou tratamento empregou-se ANOVA para medidas repetidas, seguida do teste de SNK ($p<0.05$).

RESULTADOS

Os resultados detalhados referentes às variáveis FC, f , PAS, PAM, PAD e TR estão apresentados na Tabela 1.

Não observou-se diferenças significativas relacionadas à FC, PAS, f , TR e MI, tanto entre tratamentos quanto entre momentos dentro de cada tratamento. Alterações eletrocardiográficas também não foram registradas em nenhum grupo ou momentos de avaliação.

Os animais do GT apresentaram aumento significativo da PAM ($p=0.03$) e PAD ($p=0.045$) em relação ao GS, após a primeira hora após o término da infusão (T1h). Nos demais momentos e ao longo do período de avaliação dentro de cada grupo, não observou-se diferença significativa nestas variáveis.

Tabela 1 – Médias \pm desvios-padrão das variáveis cardiorrespiratórias e temperatura retal de equinos tratados com 2 mg/kg de tramadol (GT) ou solução salina a 0,9% (GS), por via intravenosa, durante 48 horas de avaliação

	Grupo	T0	T1h	T2h	T4h	T6h	T8h	T12h	T24h	T48h
FC	GT	39 \pm 8	39 \pm 3	42 \pm 10	41 \pm 8	43 \pm 5	44 \pm 7	42 \pm 2	40 \pm 8	36 \pm 2
	GS	39 \pm 5	39 \pm 5	40 \pm 4	44 \pm 4	45 \pm 5	43 \pm 6	42 \pm 6	37 \pm 4	42 \pm 2
f	GT	26 \pm 15	17 \pm 12	23 \pm 14	27 \pm 10	19 \pm 8	15 \pm 3	16 \pm 5	26 \pm 10	21 \pm 11
	GS	21 \pm 8	20 \pm 10	26 \pm 13	33 \pm 19	32 \pm 21	30 \pm 22	18 \pm 9	27 \pm 12	28 \pm 16
PAS	GT	118 \pm 11	120 \pm 5	121 \pm 12	121 \pm 19	126 \pm 10	123 \pm 9	110 \pm 12	106 \pm 9	105 \pm 7
	GS	122 \pm 14	105 \pm 14	118 \pm 18	107 \pm 17	115 \pm 10	114 \pm 16	116 \pm 11	110 \pm 17	116 \pm 15
PAD	GT	66 \pm 11	67 \pm 8 [#]	63 \pm 11	66 \pm 9	69 \pm 7 [#]	66 \pm 9	59 \pm 5	57 \pm 4	61 \pm 6
	GS	63 \pm 11	53 \pm 9	58 \pm 10	57 \pm 14	59 \pm 5	56 \pm 6	56 \pm 7	53 \pm 6	56 \pm 9
PAM	GT	83 \pm 12	85 \pm 6 [#]	83 \pm 11	84 \pm 12	88 \pm 8	85 \pm 9	76 \pm 8	73 \pm 4	75 \pm 6
	GS	82 \pm 13	71 \pm 10	78 \pm 13	74 \pm 15	78 \pm 6	75 \pm 9	76 \pm 8	71 \pm 9	76 \pm 10
T°C		37,3 \pm 0,	37,2 \pm 0,	37,5 \pm 0,	37,8 \pm 0,	37,7 \pm 0,	37,6 \pm 0,	37,3 \pm 0,	37,4 \pm 0,	
	GT	7	4	6	6	6	8	6	7	37,4 \pm 0,5
	GS	3	3	2	2	5	6	4	5	37,7 \pm 0,2

[#] Indica diferença estatística entre grupos. Nível de significância de 5% ($p < 0.05$)

Com relação às alterações comportamentais, no GS não se evidenciou nenhum tipo de alteração. Já nos animais tratados com tramadol, as principais alterações foram lacrimejamento (3/5) e sialorreia (2/5), durante ou até cinco minutos após o término da infusão do tramadol.

Quanto ao LNM, nos animais do GS, comparando cada distância entre os dois membros, apesar das médias da força empregada no lado incisão terem sido menores em todos os momentos de avaliação em relação ao lado controle, houve diferença significativa apenas para a distância de 1centímetro, em T6h ($p=0.033$). Avaliando cada lado separadamente, no lado não incisado, independentemente da distância avaliada, não houve diferença estatística em comparação com T0. Já com relação ao lado incisado verificou-se diminuição significativa do LNM em todos os momentos em todas as distâncias avaliadas, quando comparadas ao T0. De acordo com as distâncias de avaliação estabelecidas, quanto mais próximo da linha de incisão, mais rapidamente verificou-se diminuição do LNM e maior foi o período de permanência. Aos 5 centímetros, houve diminuição da força empregada nos momentos T6h ($p=0.024$) e T8h ($p=0.038$), quando comparados

ao T0. Aos 3 centímetros a diminuição da força empregada foi evidenciada a partir de T2h, permanecendo até o momento T12h ($p<0.05$). À 1centímetro, a diminuição do LNM foi marcante a partir de T1h, permanecendo menor até T48h ($p<0.05$), (Tabela 2).

Momentos	Incisão			Contralateral		
	1cm	3cm	5cm	1cm	3cm	5cm
Basal	667±75	669±53	654±69	685±40	676±28	679±36
T1h	532±139*	567±110	557±111	610±104	612±87	605±91
T2h	494±105*	500±130*	558±80	589±113	637±83	611±84
T4h	403±185*	459±180*	497±155	634±48	619±79	630±63
T6h	335±163*§	396±194*	431±161*	564±114	587±134	529±121
T8h	353±96*	372±130*	448±139*	503±123	516±136	499±153
T12h	423±207*	428±205*	473±222	550±193	545±158	534±172
T24h	485±178*	544±139	514±159	526±172	562±175	578±134
T48h	433±165*	478±137	504±133	579±89	499±202	524±178

Tabela 2 – Médias ± desvios-padrão do limiar nociceptivo mecânico obtido pela força aplicada em gramas nas distâncias de 1, 3 e 5 centímetros da incisão (lado incisão) ou correspondente (lado contralateral) em equinos tratados com solução salina a 0,9% (GS) por via intravenosa, durante 48 horas.

* representa diferença entre momentos e o T0, dentro de cada distância em cada lado avaliado.

§ representa diferença entre os lados incisão e contralateral para a mesma distância e momento de avaliação ($p<0.05$).

Avaliando a média global, comparando-se aos valores de T0, o LNM no lado incisão foi significativamente menor a partir de T4h ($p=0.009$), permanecendo até T12h ($p<0.05$). Ao contrário, no lado não incisado, apesar de ter sido observado diminuição na média da força aplicada ao longo dos momentos quando comparados ao T0, não foi encontrada diferença estatística em nenhum momento. Na comparação entre lados, apesar do lado incisão ter apresentado médias de LNM menores em todos os momentos de avaliação, não observou-se diferença significativa em nenhum momento (Figura 2).

Considerando o GT, no lado contralateral, não houve diferença significativa em nenhuma das distâncias entre os momentos e o basal. Entretanto, no lado incisão, as médias foram significativamente menores quando comparadas ao T0. Aos 5 centímetros, as diferenças concentraram-se em T6h ($p < 0.05$), aos 3 centímetros, em T4h ($p = 0.031$) e T6h ($p = 0.047$) e à 1centímetro da linha de incisão as diferenças foram a partir de T4h ($p = 0.013$), permanecendo até 8h ($p = 0.016$), (Tabela 3).

Tabela 3 – Médias \pm desvios-padrão do limiar nociceptivo mecânico obtido pela força aplicada em gramas nas distâncias de 1, 3 e 5 centímetros da incisão (lado incisão) ou correspondente (lado contralateral) em equinos tratados com 2 mg/kg de tramadol (GT) por via intravenosa, durante 48 horas.

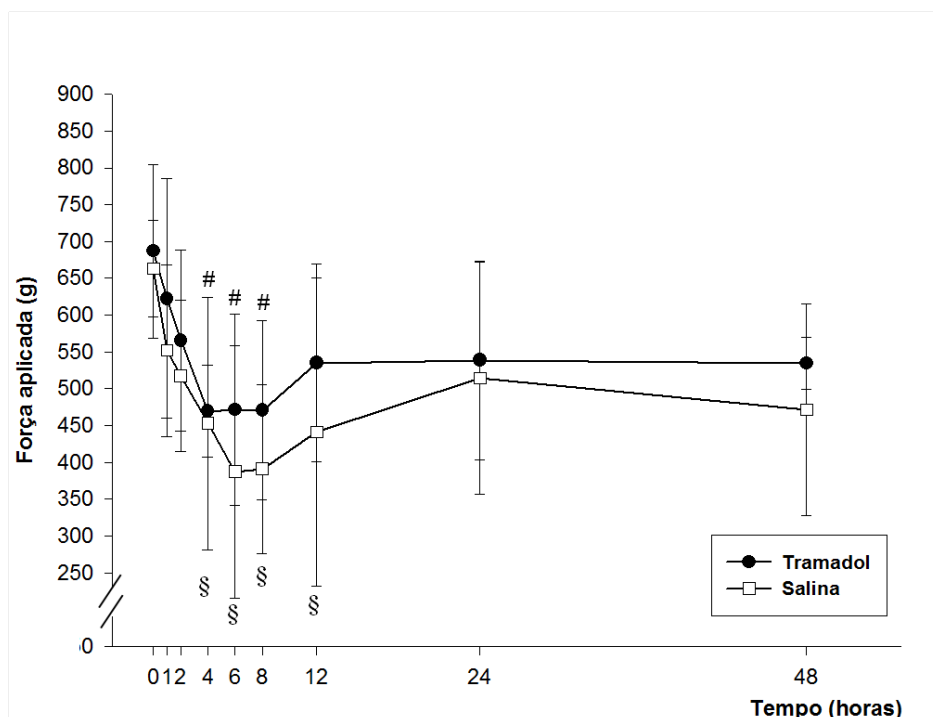
Momentos	Incisão			Contralateral		
	1cm	3cm	5cm	1cm	3cm	5cm
T0	677 \pm 131	691 \pm 112	693 \pm 115	703 \pm 105	715 \pm 65	715 \pm 84
T1h	592 \pm 18	628 \pm 159	647 \pm 153	675 \pm 109	711 \pm 104	699 \pm 72
T2h	505 \pm 181	591 \pm 96	600 \pm 119	667 \pm 115	633 \pm 82	659 \pm 82
T4h	422 \pm 87*	474 \pm 67*	513 \pm 66	592 \pm 183	633 \pm 143	633 \pm 131
T6h	419 \pm 155*	508 \pm 123*	489 \pm 129*	583 \pm 148	599 \pm 124	571 \pm 127
T8h	416 \pm 137*	490 \pm 158	506 \pm 81	564 \pm 171	547 \pm 196	577 \pm 178
T12h	478 \pm 149	559 \pm 165	528 \pm 108	587 \pm 228	586 \pm 179	567 \pm 124
T24h	496 \pm 146	560 \pm 146	558 \pm 113	615 \pm 136	611 \pm 135	617 \pm 101
T48h	518 \pm 80	542 \pm 45	585 \pm 60	587 \pm 225	563 \pm 170	632 \pm 115

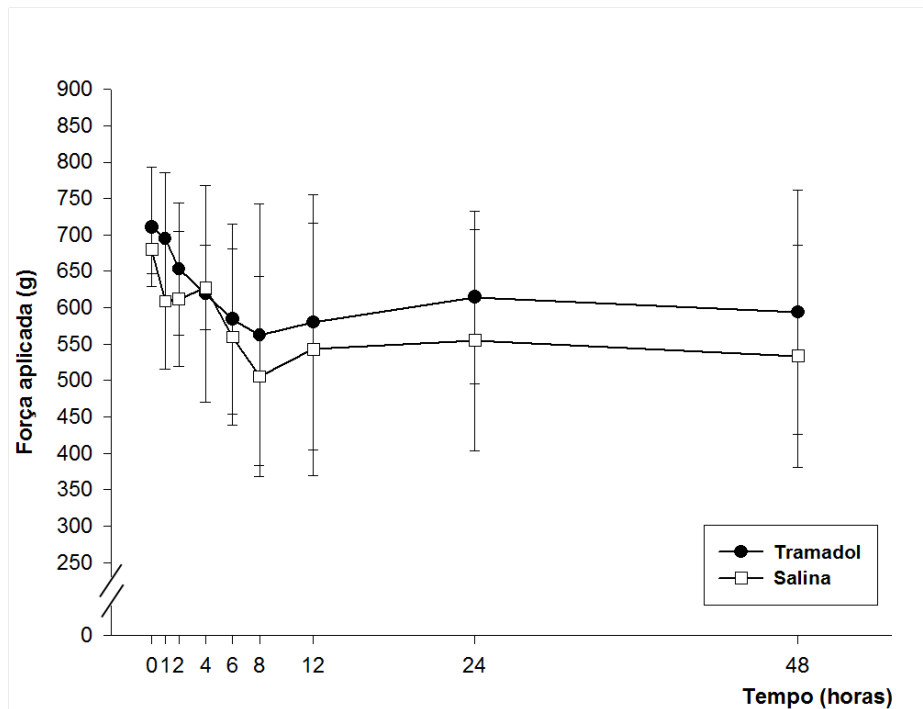
* representa diferença entre momentos e o T0, dentro de cada distância em cada lado avaliado ($p < 0.05$).

Avaliando a média global, a força aplicada no lado incisão foi significativamente menor a partir de T4h ($p = 0.017$), permanecendo por 8 horas ($p < 0.05$) após a realização da incisão em comparação ao T0. No lado contralateral não foi encontrada diferença estatística em nenhum momento. Na comparação entre

lados, apesar do lado incisão ter apresentado médias de força aplicada menores em todos os momentos de avaliação, não houve diferença estatística (figura 3).

Ao comparar os resultados do lado não incisado do GS e GT para cada distância, não houve significativa em nenhum momento para nenhuma distância avaliada. No lado incisão, apesar das diferenças anteriormente apontadas ao longo dos momentos em relação ao T0 tanto em GT quanto em GS, na comparação entre os grupos não houve diferença na força empregada em nenhum momento avaliado. Resultados semelhantes foram observados na comparação entre as médias globais entre lados do GS (figura 4) e GT (figura 5), sem diferenças estatísticas ($p>0.05$.)





DISCUSSÃO

Considerando o caráter transitório e discreto das alterações clínicas observadas neste trabalho foi possível inferir que na dose e via estabelecida, o tramadol apresentou relativa segurança, considerando as indicações terapêuticas em equinos. Entretanto, diante do modelo adotado para avaliação do LNM, os efeitos do tramadol no controle da hiperalgesia pós-incisional continuam sob intensa discussão, não sendo possível atribuir a mesma eficácia como observado em outras espécies.^{9,35,36} O desenvolvimento do presente estudo foi pautado nas discussões referentes à eficiência do tramadol no controle da hiperalgesia pós-incisional e nas possíveis alterações cardiovasculares típicas do uso de opioides em equinos. Enquanto em modelos experimentais e ensaios clínicos em humanos o tramadol é capaz de reduzir ou até mesmo inibir o desencadeamento de hiperalgesia pós-operatória e a sensibilização central, nas espécies domésticas não se observa esse consenso. Assim, para confirmar a hipótese de que o tramadol teria algum efeito antihiperálgico mecânico em equinos, optou-se por estabelecer dose e via de administração já empregadas em ensaios farmacocinéticos,²⁹ e descrita como efetiva no controle da dor em várias espécies, inclusive no homem.

O tramadol na dose de 2mg/kg causou mínimas alterações sobre os parâmetros cardiorrespiratórios, motilidade intestinal e temperatura retal. Apesar da ausência de informações relacionadas aos efeitos hemodinâmicos do tramadol por via IV em equinos, em cães tratados com 2 mg/kg por esta via, o fármaco apresentou adequada analgesia cirúrgica sem desencadear efeitos adversos e tampouco alterações hemodinâmicas³⁵. Estabilidade hemodinâmica e ausência de efeitos adversos também foram reportados por outros autores³⁶ ao avaliarem os efeitos analgésicos pós-operatórios de 2 mg/kg de tramadol IV em gatos submetidos à gonadectomia. Mesmo diante da influência da anestesia cirúrgica nesses estudos, os resultados consideraram o período pré e pós-operatório, o que respalda a segurança do uso do tramadol nessas espécies.

As alterações evidenciadas, especialmente relacionadas ao incremento da PAM e PAD, foram consideradas transitórias e sem nenhuma importância clínica. Acredita-se que essas alterações estejam diretamente associadas à estimulação da atividade simpática, decorrente da modulação da recaptação de monoaminas desencadeada pelo fármaco, especialmente de noradrenalina, conforme apontado em estudos anteriores.³⁷

Considerando o modelo e a metodologia adotada para avaliação do LNM, acredita-se que o método foi efetivo na avaliação do desenvolvimento da hiperalgesia mecânica pós-incisional. Nos animais do GS, ficaram nítidos os efeitos da incisão tanto na intensidade quanto na permanência da diminuição do LNM, quando comparados ao lado contralateral ou ao T0. Assim, o modelo proporcionou adequada identificação de hiperalgesia primária ou secundária, a depender da distância avaliada, mesmo não havendo diferença estatística das médias de força aplicada no lado não incisado.

A redução do LNM no lado contralateral, observada nesse estudo pode estar associada ao desenvolvimento de sensibilização central, como consequência da incisão cirúrgica, conforme já reportado por outros autores.^{4,38} O trauma cirúrgico aumenta a resposta dos neurônios de transmissão da dor no sistema nervoso central prolongando a excitabilidade de neurônios do corno dorsal da medula por estímulos localizados fora da área da injúria.⁴ Apesar de os mecanismos ainda não estarem completamente elucidados, acredita-se que a diminuição do LNM no lado contralateral a uma incisão ou lesão nervosa esteja associada ao aumento

da expressão de TNF- α e da ativação astrocitária no gânglio dorsal contralateral à incisão.³⁸ Além disso, dentro de poucas horas após a ocorrência da injúria, células da micróglia acumulam-se no corno dorsal da medula liberando várias citocinas e outras substâncias que contribuem para o processo de sensibilização central.^{39,40} Considerando o desenvolvimento de hiperalgesia primária, evidenciada pela avaliação na distância de 1 cm no lado incisado, pôde-se observar que, mesmo após o bloqueio anestésico com lidocaína prévio à realização da incisão, houve redução significativa no LNM a partir de T1h. Tal fato contraria em parte os resultados reportados por outros autores⁴¹, ao descreverem que em humanos, o bloqueio pré incisional com lidocaína é capaz de aumentar significativamente o LNM durante as primeiras quatro horas. Segundo os autores o bloqueio prévio de lidocaína suprime o aumento do fluxo sanguíneo no local da injúria, retardando o processo inflamatório e, conseqüentemente, a hiperalgesia primária.

A aplicação de xilazina nos animais de ambos os grupos baseou-se na necessidade de sedação para a realização da incisão cirúrgica e nos mínimos efeitos do fármaco sobre o limiar nociceptivo após a primeira hora da aplicação, conforme já descrito por outros autores⁴². Segundo esses autores, a duração dos efeitos de 1 mg/kg de xilazina IV sobre o reflexo de retirada do membro após a estimulação elétrica em equinos é de 60 minutos para os membros torácicos e de 40 minutos para os membros pélvicos. Além disso, a meia-vida de eliminação da xilazina em equinos quando administrado por via intravenosa é menor que 1.5 horas⁴³.

Quanto ao tempo de permanência da redução do LNM no lado incisão, observou-se que, para a distancia de 1 cm, o LNM permaneceu significativamente menor durante todo o período de avaliação. Esses achados corroboram com outros estudos^{41,44} que descreveram que após a injúria tecidual, são necessários, em média, de 2 a 3 dias para que ocorra o retorno gradual dos valores obtidos na pré-incisão.

Apesar de estudos anteriores²² apontarem que a avaliação pelas médias globais é adequada na identificação das mudanças no LNM em equinos, os resultados apresentados neste trabalho demonstraram que a adoção de tal metodologia em detrimento à avaliação das distâncias individualizadas, pode em algumas situações, comprometer a eficiência da avaliação. Na comparação das médias

globais, não identificou-se diferenças significativas entre os lados da incisão e contralateral, diferentemente do observado em T6h a 1 cm da incisão em GS. De acordo com outro estudo em humanos,⁴¹ o LNM tende a reduzir significativamente até 6 horas pós-incisão. Segundo os autores, somente a partir desse período foi possível observar diminuição gradual da área de hiperalgesia, concentrando-se entorno do sítio da lesão.

Outro achado interessante refere-se ao tempo de permanência de redução do LNM de acordo com a distância estabelecida na avaliação. Considerando a ocorrência de hiperalgesia primária, foi possível verificar redução nas médias do LNM durante todo o período de avaliação, ao passo que ao considerar a média global, essas diferenças só puderam ser evidenciadas nas primeiras 12 horas de avaliação.

A administração de tramadol, apesar de não ter impedido o desencadeamento de hiperalgesia tanto primária quanto secundária, foi capaz de diminuir o tempo de permanência de redução do LNM no lado incisado, em comparação ao grupo GS. Enquanto no grupo GS houve redução significativa no LNM para a distância de 1 cm a partir de 1h, permanecendo por 48 horas, no GT, essa redução significativa concentrou-se apenas nos picos inflamatórios, entre 4h e 8h. Esses resultados são semelhantes aos resultados descritos em outro estudo realizado em gatas⁷, no qual avaliou-se a eficácia do uso perioperativo de 2,0mg/kg do tramadol em animais submetidos a ovariectomia. Os autores descreveram que o tramadol foi capaz de manter o LNM quando comparados à redução evidenciada no grupo placebo, nas primeiras quatro horas após o procedimento cirúrgico.

Com relação à hiperalgesia secundária, verificada nas distâncias de 3 e 5 cm, os resultados também foram semelhantes, com redução do LNM por um período menor do GT quando comparado ao GS. Apesar das alterações apontadas, acredita-se que a ausência de diferença significativa na comparação entre as médias globais do GS e GT no lado incisado pode ser em parte explicada pelos efeitos do tramadol sobre o LNM. Percebe-se que mesmo havendo diminuição do tempo de permanência das alterações do LNM após o uso do fármaco, este não foi capaz de inibir a resposta ao estímulo ao ponto de evidenciar diferenças estatísticas, como ocorre em outras espécies, a exemplo de animais de laboratório^{13,45}, gato⁷ e no homem.⁹

A diferença entre os resultados obtidos neste estudo e nos trabalhos publicados em outras espécies pode estar associada ao comportamento farmacocinético do tramadol em equinos. O tramadol, nessa espécie, é rapidamente biotransformado em metabólitos inativos⁴⁶ e ainda, as concentrações plasmáticas de M1, o principal metabólito responsável pela analgesia opioide do tramadol em outras espécies, esta presente em baixas concentrações nos equinos.^{29,46} Todavia, apesar dos mecanismos de alívio da dor incisional não estarem claramente documentados³, sabe-se que os efeitos analgésicos do tramadol resultam não somente da ativação opioide, como também da modulação monoaminérgica, o que poderia explicar em parte os resultados observados neste estudo, especialmente em relação à redução no tempo de permanência da hiperalgesia primária. Além disso, fora a regulação central, a ativação de receptores opioides periféricos pelo tramadol pode contribuir para os efeitos do fármaco sobre o LNM.

15

De acordo com as informações descritas na literatura em modelos experimentais, observa-se que os efeitos antinociceptivos do tramadol e o tempo de duração desses efeitos na dor pós-incisional ocorrem com maior intensidade à medida que se aumenta a dose administrada.^{3,13} Desse modo, o emprego de doses maiores em equinos poderia intensificar os efeitos observados no presente estudo. Entretanto, considerando a sensibilidade da espécie ao uso de opioides como anteriormente,⁴⁷ tal alternativa poderia comprometer a indicação clínica frente a alterações cardiorrespiratórias e comportamentais.

Outro ponto de discussão refere-se ao modelo incisional empregado. Apesar de extensivamente estudado e validado, existem controvérsias no que se refere à representatividade de resposta ao estímulo em comparação ao trauma cirúrgico. Considerando a dor cirúrgica, deve-se pontuar que a resposta decorrente da incisão não necessariamente representa a dor durante a estimulação de tecidos mais profundos.^{48,49} Assim, mesmo não sendo possível evidenciar efeito substancial do tramadol no modelo adotado, conjectura-se que o fármaco poderia atuar em situações clínicas de estimulação nociva mais profunda, como exemplo da musculatura. Situação semelhante foi descrita por outros autores⁴⁹ ao avaliarem os efeitos do remifentanil sobre a inibição da dor em humanos, em que

o fármaco desencadeou analgesia mais intensa na musculatura em comparação à pele.

Ao final, conclui-se que as alterações clínicas observadas na dose de 2 mg/kg de tramadol foram transitórias e sem relevância clínica, considerando os efeitos clássicos do uso de opioides em equinos. No modelo de avaliação empregado, o tramadol não foi capaz impedir o desencadeamento de hiperalgesia primária ou secundária. Entretanto o fármaco reduziu o período de hiperalgesia primária. Assim, reafirma-se a necessidade de novos estudos, especialmente relacionados à investigação dos efeitos do tramadol sob diferentes situações clínicas, objetivando dessa maneira, o entendimento do impacto da administração do tramadol na espécie equina.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Capes, ao Programa de Pós-Graduação da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás, as Empresas Agener União e Guabi pelo apoio na execução deste estudo.

REFERENCIAS

1. SALO, M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Oxford, v. 36, p. 201-220, 1992.
2. JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, London, v. 413, p. 203 -210, 2001.
3. LIU, Y. M.; ZHU, S.M.; WANG, K. R.; FENG, Z. Y.; CHEN, Q. L. Effect of tramadol on immune responses and nociceptive thresholds in a rat model of incisional pain. **Journal of Zhejiang University Science**, Hangzhou, v. 9, p. 895-902, 2008.
4. BRENNAN, T. J.; ZAHN, P. K.; POGATZKI, E. M. Mechanisms of incisional pain. **Anesthesiology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 23, p. 1-20, 2005.
5. 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**, Amsterdam, v. 62, p. 111-118, 1995.

6. KISSIN, I. Preemptive analgesia at the crossroad. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 100, p.754-756, 2005.
7. 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. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, Vancouver, v. 11, p. 420-429, 2009.
8. ZAHN, P.K.; Brennan, T.J. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 90, p.863-872, 1999.
9. WILDER-SMITH, C.H.; HILL, L.; DYER, R. A.; TORR, G.; COETZEE, E. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single im doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. **Anesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 97, p. 526-533, 2003
10. LEE, C. R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E.M. Tramadol a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. **Drugs**, Auckland, v. 46, n. 2, p. 313-340, 1993.
11. DAYER, P.; COLLART, L.; DESMEULES, J. The pharmacology of tramadol. **Drugs**, Auckland, v. 47, n. 1, p. 3-7, 1994.
12. OLIVA, P.; AURILIO, C.; MASSIMO, F.; GRELLA, A.; MAIONE, S.; GRELLA, E.; SCAFURO, M.; ROSSI, F.; BERRINO, L. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 445, p. 179-185, 2002
13. YANARATES, O.; DOGRUL, A.; YILDIRIM, V.; SAHIN, A.; SIZLAN, A.; SEYREK, M.; AKGÜL, O.; KOZAK, O.; KURT, E.; AYPAR, U. Spinal 5-HT7 receptors play an important role in the antinociceptive and antihyperalgesic effects of tramadol and its metabolite, O-Desmethyltramadol, via activation of descending serotonergic pathways. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 112, p. 696-710, 2010.
14. WORDLICZEK, J.; BANACH, M.; GARLICKI, J.; JAKOWICKA-WORDLICZEK, J.; DOBROGOWSKI, J. Influence of pre- or intraoperational use of tramadol (preemptive or preventive analgesia) on tramadol requirement in the early postoperative period. **Polish Journal of Pharmacology**, Poland, v. 54, p. 693-697, 2002.
15. BIANCHI, M.; MARTUCCI, C.; FERRARIO, P.; FRANCHI, S.; SACERDOTE, P. Increased tumor necrosis factor-alpha and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 104, n. 4, p. 949-954, 2007.
16. GROND, S.; SABLITZKI, A. **Clinical pharmacology of tramadol. Clinical Pharmacokinetics**, Auckland, v. 43, n. 13, p. 879- 923, 2004.

17. BIANCHI, M.; ROSSONI, G.; SACERDOTE, P.; PANERAI, A. E. Effects of tramadol on experimental inflammation. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, Paris, v. 3, p. 220-225, 1999
18. SACERDOTE, P.; BIANCHI, M.; GASPANI, L.; MANFREDI, B.; MAUCIONE, A.; TERNO, G.; AMMATUNA, M.; PANERAI, A.E. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 90, p. 1411-1414, 2000.
19. CHRISTOPH, T.; KÖGEL, B.; STRASSBURGER, W.; SCHUG, S. A. Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models. **Drugs**, Auckland, v. 8, n. 1, p. 51-57, 2007.
20. AKCAL, Z. Z.; SEN, S.; AYDIN, O. N.; OGURLU, O.; TEMOCIN, S. The effects of tramadol and combination of nitric oxide with tramadol on acute inflammatory pain in rats. **European Journal of Pain**, Germany, v. 13, p. 255-285, 2009.
21. SACERDOTE, P.; BIANCHI, M.; GASPANI, L.; PANERAI, A.E. Effects of tramadol and its enantiomers on Concanavalin-A induced-proliferation and NK activity of mouse splenocytes: involvement of serotonin **International Journal of Immunopharmacology**, Oxford, v. 21, p. 727-734, 1999.
22. RÉDUA, M. A.; VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; BALESTRERO, I. T. The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 29, p.1-7, 2002.
23. OLESKOVICZ, N.; VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C. M.; FARIAS, A. Preemptive effects of epidural S (+) - ketamine ketamine in the horse's postincisional pain. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 43, p. 24-32, 2006.
24. LOVE, E.J.; MURRELL, J. WHAY, H. R. [Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review](#). **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 38, p. 3-14; 2011.
25. COMBIE, J.; SHULTS, T.; NUGENT, E. C.; DOUGHERTY, J.; TOBIN, T. Pharmacologyof narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 42, p. 716–721, 1981.
26. NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 61, n. 12, p. 1579–1586, 2000.
27. CARREGARO, A. B.; NETO, F. J.; BEIER, S. L.; LUNA, S. P. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. **American Journal Veterinary Research**, Chicago, v. 67, n. 10, p. 1675–1680, 2006.

28. BENNETT, R. C.; STEFFEY, E. P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Nova York, v. 18, n. 1, p. 47-60, 2002.
29. SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 31, n. 1, p. 60–65, 2008.
30. DHANJAL, J. K.; WILSON, D. V.; ROBINSON, E.; TOBIN, T. T.; DIROKULU, L. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 36, n. 6, p. 581-590, 2009.
31. GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; ANDREONI, V. Pharmacokinetics of tramadol after epidural administration in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 30, n. 1, p. 44-46, 2010.
32. GOMES, F.G.; MARQUES, W. J. R.; FOSS, N.T.; SANTANA, L.D.E. A.; FRADE, M.A. [Tactile threshold detection in leprosy patients with an electronic algometer](#). **Journal of Neuroscience Methods**, Amsterdam ,v. 179, p. 319-322, 2009.
33. DENADAI-SOUZA, A.; CAMARGO, L. L; RIBELA, M. T.; KEEBLE, J. E.; COSTA, S, K. MUSCARÁ, M; N. [Participation of peripheral tachykinin NK1 receptors in the carrageenan-induced inflammation of the rat temporomandibular joint](#). **European Journal of Pain**, Germany, v. 13, p. 812-819, 2009.
34. SINGH, S.; YOUNG, S. S.; McDONELL, W. N.; O'GRADY, M. Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. **Canadian Journal Veterinary Research**, Ottawa, v.61, n.2, p. 99-107, 1997.
35. VETTORATO, E.; ZONCA, A.; ISOLA, M.; VILLA, R.; GALLO, M.; RAVASIO, G.; BECCAGLIA, M.; MONTESISSA, C.; CAGNARDI, P. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. **The Veterinary Journal**, London, v. 183, p. 310–315, 2010
36. CAGNARDI, P.; VILLA, R.; ZONCA, A.; GALLO, M.; BECCAGLIA, M.; LUVONI, G. C.; VETTORATO, E.; CARLI, S. FONDA, D.; RAVASIO, G. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. **Research in Veterinary Science**, London, in press, 2010. [on line]. Disponível em: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=. Acesso em: 22 fev. 2011.
37. SHIN, I. W.; SOHN, J. T.; PARK, K.E.; CHANG, K.C.; CHOI, J.Y.; LEE, H.K.; CHUNG, Y.K.; [A supraclinical dose of tramadol stereoselectively attenuates endothelium-dependent relaxation in isolated rat aorta](#). **Anesthesia and Analgesia**. Baltimore, v.103, p. 366–371, 2002.

38. HATASHITA, S.; SEKIGUCHI, M.; KOBAYASHI, H.; KONNO, S.; KIKUCHI, S. Contralateral neuropathic pain and neuropathology in dorsal root ganglion and spinal cord following hemilateral nerve injury in rats **Spine**, Hagerstown, v.33, p.1344-1351, 2008.
39. WATKINS, L. R.; MAIER, S.F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. **Physiological Reviews**, Bethesda, v.82, p. 981–1011, 2002.
40. TAKEDA, T.; TANIMOTO, T.; KADOI, J.; TAKAHASHI, M.; KITAGAWA, J.; MATSUMOTO, S. Enhanced excitability of nociceptive trigeminal ganglion neurons by satellite glial cytokine following peripheral inflammation. **Pain**, Amsterdam, v. 129, p. 155–166, 2007.
41. KAWAMATA M, WATANABE H, NISHIKAWA K, et al. Different mechanisms for development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 97, p. 550-559, 2002.
42. ROHRBACH, H.; KORPIVAARA, T.; SCHATZMANN, U. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 36, p.384-385, 2009.
43. VALVERDE, A. Alpha-2-agonist as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Nova York, v. 26, n. 1, p. 515-532, 2010.
44. WHITESIDE, G. T.; HARRISON, J.; BOULET, J.; MARK, L.; PEARSON, M.; GOTTSALL, S.; WALKER, K. Pharmacological characterisation of a rat model of incisional pain. **British Journal of Pharmacology**, Londres, v. 141, p. 85-91, 2003.
45. KAMERMAN, P.; KOLLER, A.; LORAM, L. Postoperative administration of the analgesic tramadol, but not the selective cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib, abolishes postoperative hyperalgesia in a new model of postoperative pain in rats. **Pharmacology**, Basel, v. 80, n. 4, p. 244–248, 2007.
46. 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. **Journal of Equine Veterinary Science**, Wildomar, v. 27, n. 1, p. 467- 512, 2007.
47. TAYLOR, P. M.; PASCOE, P. J.; MAMA, K. R. Diagnosing and treating pain in the horse: Where are we today?. **Veterinary Clinics of North America. Equine Practice**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 1–19, 2002.
48. CURATOLO, M.; PETERSEN-FELIX, S.; ARENDT-NIELSEN, L. Sensory assessment of regional analgesia in humans. A review of methods and applications. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 93, p. 1517-1530, 2000.

49. CURATOLO, M.; PETERSEN-FELIX, S.; ARENDT-NIELSEN, L. Assessment of regional analgesia in clinical practice and research. **British Medical Bulletin**, Londres, v. 31, p. 61-76, 2005.

CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Realizando um apanhado das principais informações relacionadas à terapia analgésica em equinos, verificou-se que o diagnóstico e tratamento da dor nessa espécie ainda continuam sendo grande desafio na medicina equina, mesmo com o significativo avanço dos estudos nos últimos anos. Diante dessa investigação, observou-se que, além da comprovação da eficácia de novas terapias analgésicas, o método empregado para as avaliações podem influenciar de forma substancial nos resultados dos estudos.

O uso do tramadol em equinos teve seu início descrito há aproximadamente dez anos e, desde então, vários estudos têm pontuado algumas particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas nessa espécie. Nesse contexto, fica claro que não há consenso entre os estudos, o que torna o assunto extensivamente discutido em reuniões, congressos e periódicos de grande reconhecimento na área.

Uma vez não sendo possível comprovar que o tramadol possua ação opioide semelhante em equinos em comparação a outras espécies, especula-se que os mecanismos não opioides tenham considerável importância nos efeitos analgésicos reportados em alguns trabalhos. Entretanto, a dificuldade de realização de estudos dessa natureza em animais que não sejam modelos experimentais previamente preparados, limita o avanço nessa linha de pesquisa. Desse modo, acredita-se que a quantificação da participação dos mecanismos não opioides, contribuirá de sobremaneira para o completo entendimento das ações do fármaco nessa espécie.

Outro ponto relevante baseia-se nos modelos de avaliação de limiar nociceptivo empregados. Poucos modelos de estimulação nociceptiva foram utilizados na avaliação da eficiência analgésica do tramadol em equinos. Partindo dessa ideia, considerou-se o seguinte questionamento: Em doses terapêuticas, o tramadol não possui efeito antinociceptivo em equinos ou os modelos empregados não são suficientes para evidenciar tais efeitos? Diante dos poucos modelos empregados e estudos publicados, ainda não é possível inferir que o fármaco não tenha ação sobre a nocicepção em equinos. Assim, sugere-se que somente com o aumento nas avaliações, incluindo-se modelos de

dor visceral, estímulos mecânicos e modelos de dor inflamatória será possível contribuir com tais questões e respaldar as informações já existentes.

Mesmo diante das particularidades do tramadol em equinos, a insistência pelo assunto baseou-se na controvérsia da literatura e especialmente na experiência clínica reportada por grande parte de profissionais, ao descreverem resultados promissores no controle da dor.

A escolha das doses para realização dos trabalhos pautou-se nas informações já disponíveis em ensaios farmacocinéticos. A dose de 2,0mg/kg de tramadol via IV, além de ser a mais estudada em equinos, é referida como a mais adequada em várias outras espécies, incluindo o homem. Assim, no primeiro trabalho optou-se por avaliar os efeitos da administração de 2,0mg/kg bem como das possíveis alterações decorrentes da aplicação de doses menores e maiores, considerando a ausência de um intervalo terapêutico de segurança para o uso de tramadol em equinos.

Mesmo diante das informações relacionadas à meia-vida de eliminação relativamente curta do tramadol por via intravenosa em equinos (de 1,3 a 2,1 horas) optou-se pela administração de dose única para realização dos estudos. Uma vez o tramadol sendo capaz de desencadear efeito antinociceptivo e antihiperálgico mesmo em administração única em outras espécies, acreditou-se que nos equinos esse comportamento também poderia ser observado.

A utilização do equipamento eletrônico para avaliação do LNM foi considerada satisfatória em ambos os trabalhos. Contudo, ressalta-se a importância do condicionamento prévio dos animais e o estabelecimento dos critérios de inclusão. Principalmente no modelo de dor inflamatória, os animais devem ser pré-selecionados ainda durante a fase de mensuração dos valores basais. Animais que nesse momento já se apresentarem incomodados com a manipulação não deverão ser selecionados, sob pena de comprometer os resultados da avaliação nociceptiva.

A partir dos objetivos do trabalho, esperava-se que o tramadol ao apresentar ação antinociceptiva em animais sem lesão tecidual, poderia tornar-se uma alternativa em protocolos de anestesia balanceada, o que não foi possível constatar no modelo de avaliação adotado. No entanto, ao avaliar os efeitos do fármaco no modelo incisional, foi possível observar redução sobre o

tempo de permanência de hiperalgesia primária, apesar de não ter conseguido impedir a sua instalação. Assim, especula-se que o uso do tramadol tornar-se-ia mais interessante no controle de estímulos nociceptivos decorrentes de lesão tecidual.

Ao final, acreditamos ter contribuído com novas informações especialmente relacionadas ao comportamento do tramadol frente aos modelos de avaliação nociceptiva mecânica em equinos, tanto em animais sem lesão tecidual, quanto no modelo incisional. Todavia, diante da impossibilidade de comprovação da eficiência do fármaco sobre a nocicepção, reitera-se a necessidade de novos estudos. Torna-se desse modo, imprescindível o estabelecimento da verdadeira contribuição dos mecanismos de ação não opioides do tramadol em equinos e em quais modelos de avaliação os efeitos do fármaco poderão ser mais facilmente identificados.

Diante da relativa estabilidade cardiovascular do tramadol quando administrado em doses terapêuticas em equinos, sugere-se, ainda, maior estímulo na realização de estudos que considerem o uso do tramadol em diferentes situações clínicas, no controle da hiperalgesia.

ANEXOS - CAPÍTULO 2

Capítulo 2- Planilha e gráfico referente à frequência cardíaca dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos									
1,0mg	T0	5min	10min	20min	40min	60min	90min	120min	150min	180min
1	38	38	40	41	41	40	38	41	39	40
2	29	40	33	34	33	32	30	31	27	31
3	40	43	48	55	40	42	40	41	38	39
4	31	33	30	30	29	30	32	35	31	29
5	31	30	33	31	29	36	32	29	32	29
6	55	30	32	37	33	35	32	34	34	36
7	42	46	46	41	39	35	41	37	38	36
Média	38,00	37,14	37,43	38,43	34,86	35,71	35,00	35,43	34,14	34,29
DP	9,02	6,34	7,25	8,52	5,11	4,19	4,51	4,61	4,45	4,61
CV	23,73	17,06	19,38	22,18	14,67	11,74	12,88	13,02	13,04	13,44
1	37	62	41	47	38	37	35	36	45	43
2	42	36	36	43	37	43	36	34	39	35
3	42	63	62	56	51	60	50	47	49	46
4	31	30	29	31	30	30	31	30	27	29
5	29	34	37	35	37	34	34	38	PP	36
6	31	33	33	35	37	31	PP	39	34	37
7	41	38	40	37	39	38	39	39	37	35
Média	36,14	42,29	39,71	40,57	38,43	39,00	37,50	37,57	38,50	37,29
DP	5,73	14,03	10,64	8,68	6,27	10,26	6,66	5,26	7,84	5,62
CV	15,85	33,18	26,79	21,39	16,31	26,32	17,75	13,99	20,37	15,07
3,0mg										
1	39	36	40	45	35	37	36	41	39	38
2	31	32	37	37	40	28	29	29	29	30
3	47	51	51	48	48	50	42	39	43	44
4	36	32	37	31	31	29	35	28	31	32
5	31	40	40	38	35	37	32	34	32	30
6	34	42	37	36	41	35	35	33	35	47
7	33	33	38	37	38	36	35	39	36	33
Média	35,86	38,00	40,00	38,86	38,29	36,00	34,86	34,71	35,00	36,29
DP	5,67	6,95	5,03	5,76	5,47	7,21	3,98	5,12	4,86	6,90
CV	15,81	18,30	12,58	14,82	14,28	20,03	11,41	14,76	13,90	19,01

PP – Parcela perdida



Capítulo 2 - Planilha e gráfico referente à frequência respiratória dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos									
1,0mg	T0	5min	10min	20min	40min	60min	90min	120min	150min	180min
1	23	20,00	10,00	10,00	10,00	7,00	10,00	12,00	20,00	32,00
2	36	62,00	56,00	36,00	48,00	44,00	40,00	48,00	36,00	40,00

3	25,5	48,00	36,00	38,00	36,00	96,00	56,00	24,00	34,00	28,00
4	12	8,00	10,00	14,00	7,00	8,00	9,00	14,00	16,00	18,00
5	30,5	24,00	19,00	32,00	31,00	32,00	29,00	36,00	38,00	38,00
6	13	18,00	16,00	16,00	22,00	24,00	20,00	22,00	28,00	36,00
7	18	22,00	24,00	28,00	20,00	20,00	24,00	30,00	28,00	24,00
Média	22,57	28,86	24,43	24,86	24,86	33,00	26,86	26,57	28,57	30,86
DP	8,91	19,00	16,57	11,36	14,54	30,66	16,76	12,63	8,22	7,99
CV	39,47	65,85	67,84	45,72	58,50	92,92	62,39	47,55	28,78	25,89
2,0mg										
1	14,50	34,00	25,00	21,00	26,00	21,00	20,00	19,00	18,00	24,00
2	21,50	18,00	17,00	20,00	13,00	14,00	24,00	16,00	18,00	20,00
3	30,00	48,00	42,00	36,00	38,00	40,00	22,00	24,00	23,00	14,00
4	17	26,00	18,00	18,00	26,00	24,00	21,00	22,00	16,00	14,00
5	18,00	16,00	12,00	14,00	20,00	18,00	16,00	24,00	18,00	20,00
6	25	22,00	24,00	34,00	24,00	22,00	18,00	20,00	22,00	36,00
7	27,50	36,00	32,00	40,00	33,00	30,00	28,00	27,00	28,00	34,00
Média	21,93	28,57	24,29	26,14	25,71	24,14	21,29	21,71	20,43	23,14
DP	5,78	11,41	10,14	10,24	8,18	8,57	3,95	3,68	4,16	8,86
CV	26,38	39,95	41,77	39,16	31,81	35,50	18,54	16,97	20,35	38,28
3,0mg										
1	16,00	20,00	13,00	14,00	16,00	16,00	14,00	16,00	14,00	16,00
2	27,50	40,00	36,00	32,00	30,00	36,00	32,00	28,00	27,00	22,00
3	18,00	16,00	17,00	15,00	16,00	17,00	16,00	18,00	20,00	24,00
4	23,00	36,00	37,00	32,00	22,00	12,00	17,00	16,00	20,00	13,00
5	26,00	56,00	64,00	64,00	52,00	62,00	52,00	56,00	33,00	39,00
6	26,00	34,00	40,00	48,00	44,00	46,00	48,00	24,00	22,00	20,00
7	15,50	50,00	40,00	41,00	32,00	50,00	26,00	33,00	24,00	16,00
Média	21,71	36,00	35,29	35,14	30,29	34,14	29,29	27,29	22,86	21,43
DP	5,11	14,56	16,85	17,82	13,78	19,51	15,52	14,20	6,01	8,64
CV	23,55	40,45	47,75	50,70	45,50	57,15	53,00	52,03	26,30	40,31



Capítulo 2 - Planilha e gráfico referente à temperatura retal dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos									
	1,0mg	T0	5min	10min	20min	40min	60min	90min	120min	150min
1	36,45	37,3	37,3	37,5	37,6	37,6	37,8	37,9	38,2	38,1
2	36,75	37,1	37,6	37,3	37,2	37,3	37,2	37	37,5	37,2
3	37,55	37,6	37,9	37,9	37,9	38	37,9	38,3	38	37,9
4	36,6	36,7	36,7	36,7	36,9	36,8	37	37,1	37,2	37,5
5	37,3	37,4	37,5	37,6	37,5	37,6	37,7	37,6	37,6	37,8
6	37,05	37,3	37,2	37,3	37,4	37,4	37,5	37,6	37,5	37,6
7	36,15	36,5	36,5	37	36,9	36,9	37,1	37,2	37,4	37,2
Média	36,84	37,13	37,24	37,33	37,34	37,37	37,46	37,53	37,63	37,61
DP	0,49	0,39	0,50	0,39	0,37	0,42	0,36	0,47	0,35	0,34
CV	1,34	1,06	1,33	1,06	0,99	1,12	0,96	1,25	0,93	0,91
2,0mg										
1	37,55	37,80	38,00	37,70	37,90	37,80	37,90	38,00	37,80	37,80
2	35,35	36,00	35,90	35,80	35,80	36,30	36,50	36,40	37,10	36,80
3	37,75	37,80	38,00	38,10	37,50	38,00	38,00	37,80	37,90	38,10
4	36,85	37,60	37,70	37,70	37,80	37,60	37,70	37,70	37,50	37,70

5	36,25	37,80	37,60	37,30	37,80	37,00	38,00	37,80	38,30	38,10
6	36,8	37,10	36,70	36,80	36,90	37,20	37,30	37,20	37,40	37,40
7	37,15	37,30	37,60	37,60	37,50	37,40	37,30	37,20	37,60	37,60
Média	36,81	37,34	37,36	37,29	37,31	37,33	37,53	37,44	37,66	37,64
DP	0,82	0,65	0,78	0,77	0,75	0,57	0,54	0,55	0,39	0,45
CV	2,22	1,75	2,08	2,06	2,00	1,52	1,45	1,48	1,03	1,20
3,0mg										
1	36,40	36,40	36,50	37,00	37,10	37,40	37,00	37,70	37,80	38,00
2	37,20	37,20	36,90	37,00	37,10	37,10	37,20	37,00	37,10	37,20
3	37,40	38,20	38,20	38,10	37,50	37,60	38,00	37,90	38,30	38,10
4	37,80	37,90	38,00	38,10	37,80	38,00	37,90	37,90	37,90	37,80
5	37,20	PP	38,50	38,60	38,30	38,10	37,80	38,10	38,10	38,30
6	37,30	37,80	38,00	37,90	38,00	37,90	37,90	37,80	38,20	38,20
7	37,20	PP	37,60	37,40	37,50	37,60	PP	37,70	37,70	37,70
Média	37,21	37,50	37,67	37,73	37,61	37,67	37,63	37,73	37,87	37,90
DP	0,42	0,71	0,73	0,61	0,45	0,35	0,42	0,35	0,40	0,37
CV	1,12	1,90	1,92	1,62	1,19	0,94	1,12	0,93	1,06	0,99



Capítulo 2 -Planilha e gráfico referente à pressão arterial sistólica dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos									
	T0	5min	10min	20min	40min	60min	90min	120min	150min	180min
1,0mg										
1	111,83	129,00	118,33	137,33	133,00	126,00	137,67	126,67	107,67	119,00
2	106,17	112,67	109,00	117,33	116,33	118,67	115,67	114,33	103,33	112,33
3	103,17	163,67	151,67	147,67	158,67	211,00	153,00	136,33	136,33	130,67
4	95,17	109,67	103,67	118,67	103,33	95,33	97,33	112,33	99,00	98,00
5	106,33	109,67	112,67	112,67	99,33	139,00	126,00	100,33	95,33	97,00
6	101,67	117,00	112,67	126,33	124,67	115,00	114,67	111,33	110,67	119,33
7	103,17	122,67	125,67	113,67	113,33	116,67	110,67	108,33	117,33	103,33
Média		123,4								
	103,93	8	119,10	124,81	121,24	131,67	122,14	115,67	109,95	111,38
DP	5,10	19,09	15,95	13,21	20,16	37,35	18,50	12,03	13,75	12,55
CV	4,91	15,46	13,40	10,58	16,63	28,37	15,14	10,40	12,50	11,27
2,0mg										
1	102,83	113,33	105,67	102,67	102,00	111,33	100,33	117,00	104,33	106,33
2	92,83	100,67	102,33	93,67	93,00	93,67	85,33	93,00	85,33	84,33
3	116,33	133,00	137,33	147,67	142,67	149,67	137,00	153,67	135,00	134,67
4	118,00	126,33	122,67	122,33	123,67	124,67	109,67	108,33	101,00	105,33
5	105,83	119,00	117,67	116,67	121,00	108,00	113,00	97,33	111,00	99,67
6	108,83	123,33	126,33	121,67	106,67	106,33	117,00	108,00	115,33	137,67
7	107,83	143,00	134,00	142,67	133,00	112,33	123,00	128,33	113,00	113,00
Média		122,6								
	107,50	7	120,86	121,05	117,43	115,14	112,19	115,10	109,29	111,57
DP	8,46	13,65	13,30	19,51	17,71	17,77	16,45	20,68	15,17	19,00
CV	7,87	11,13	11,01	16,12	15,08	15,43	14,67	17,97	13,88	17,03
3,0mg										
1	101,67	130,33	126,67	113,33	118,00	109,00	115,67	122,67	132,00	154,00
2	127,83	115,00	115,33	92,33	112,00	111,67	108,67	102,33	111,33	104,33
3	118,67	PP	PP	140,00	148,00	138,67	144,00	138,67	140,67	120,00

4	110,00	113,67	127,33	121,00	116,00	105,00	104,33	94,33	101,33	102,00
5	94,33	110,33	114,00	107,00	102,00	97,33	98,00	108,33	97,33	95,33
6	108,67	128,00	123,33	128,33	135,33	137,33	136,67	120,00	118,00	140,33
7	100,00	130,67	123,00	127,00	117,33	107,00	109,00	120,00	105,33	101,67
Média	108,74	121,33	121,61	118,43	121,24	115,14	116,62	115,19	115,14	116,81
DP	11,54	9,30	5,67	15,71	15,40	16,24	17,18	14,72	16,14	22,41
	10,61	7,66	4,66	13,27	12,70	14,10	14,73	12,78	14,01	19,18



Capítulo 2 - Planilha e gráfico referente à pressão arterial diastólica dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos									
	T0	5min	10min	20min	40min	60min	90min	120min	150min	180min
1,0mg										
1	59,00	80,33	75,33	82,33	76,33	72,00	77,33	78,33	57,67	63,33
2	58,50	65,67	60,67	65,00	61,67	57,33	66,00	65,00	56,00	50,67
3	52,83	97,00	83,33	89,33	85,33	126,00	93,67	83,67	81,67	77,00
4	50,83	64,67	57,67	60,33	61,33	52,67	52,67	57,00	54,00	57,00
5	56,67	54,00	72,00	66,00	54,00	84,33	65,33	54,00	53,33	52,33
6	59,67	71,33	67,33	80,00	70,67	65,33	63,33	61,33	67,33	75,67
7	59,33	67,00	70,00	70,33	68,33	70,00	68,33	61,00	69,67	62,33
Média	56,69	71,43	69,48	73,33	68,24	75,38	69,52	65,76	62,81	62,62
DP	3,50	13,76	8,70	10,67	10,47	24,58	12,90	11,08	10,51	10,47
CV	6,18	19,26	12,53	14,55	15,34	32,61	18,55	16,85	16,74	16,72
2,0mg										
1	65,33	78,00	64,67	63,67	59,00	71,33	60,00	52,33	62,00	62,67
2	48,17	55,67	52,67	49,67	47,67	50,67	53,67	48,67	41,67	44,00
3	61,67	71,67	82,33	76,67	72,33	78,33	75,67	79,67	71,67	75,67
4	64,17	75,67	72,67	72,00	73,00	71,00	60,33	58,33	60,33	56,00
5	65,83	68,00	63,67	51,33	64,00	55,67	65,33	51,67	60,00	53,67
6	53,83	62,33	77,00	72,67	59,33	52,33	58,33	71,00	65,00	76,00
7	65,83	96,33	89,00	90,67	82,00	74,33	80,33	78,67	72,67	66,00
Média	60,69	72,52	71,71	68,10	65,33	64,81	64,81	62,90	61,90	62,00
DP	6,97	13,01	12,37	14,49	11,37	11,50	9,73	13,27	10,30	11,75
CV	11,48	17,94	17,24	21,27	17,40	17,75	15,02	21,10	16,64	18,95
3,0mg										
1	59,50	80,00	69,67	68,67	71,00	60,33	66,67	74,00	73,67	99,67
2	66,67	73,00	78,00	63,00	69,67	60,33	62,33	67,67	62,00	58,00
3	72,00	PP	PP	PP	PP	84,00	84,33	81,00	78,00	68,00
4	68,83	72,33	72,33	77,00	62,67	59,33	56,33	56,33	50,67	52,67
5	46,33	57,67	73,33	60,67	56,33	54,33	54,00	53,00	55,00	53,67
6	60,00	71,33	70,33	73,00	71,33	69,00	79,00	68,33	67,00	80,00
7	58,67	82,67	79,33	79,67	69,00	57,00	59,67	64,67	50,00	60,00
Média	61,71	72,83	73,83	70,33	66,67	63,48	66,05	66,43	62,33	67,43
DP	8,51	8,72	3,99	7,60	5,96	10,12	11,52	9,66	11,09	17,07
CV	13,79	11,98	5,41	10,80	8,94	15,94	17,44	14,55	17,79	25,32



Capítulo 2 - Planilha e gráfico referente à pressão arterial média dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos									
	T0	5min	10min	20min	40min	60min	90min	120min	150min	180min
1,0mg										
1	76,67	96,33	89,67	100,33	95,33	89,67	97,67	90,33	74,33	82,00
2	74,50	81,33	78,00	84,33	79,67	77,33	82,33	81,33	71,67	71,67
3	69,50	119,33	106,00	108,67	110,00	154,33	113,67	103,33	100,00	95,00
4	65,33	81,00	73,00	80,00	75,33	63,67	67,67	75,67	69,00	70,67
5	72,83	72,67	86,00	81,33	69,00	102,67	85,67	69,67	67,67	67,33
6	73,83	86,33	87,00	95,33	88,67	82,33	80,67	78,00	82,00	90,33
7	73,83	86,00	89,00	85,00	83,33	86,00	82,67	76,67	85,33	76,00
Média	72,36	89,00	86,95	90,71	85,90	93,71	87,19	82,14	78,57	79,00
DP	3,77	15,16	10,41	10,90	13,66	29,24	14,61	11,27	11,50	10,50
CV	5,21	17,04	11,97	12,01	15,91	31,21	16,76	13,72	14,63	13,29
2,0mg										
1	77,67	89,67	78,67	77,00	73,00	84,67	73,33	74,00	76,00	77,00
2	63,17	70,67	69,00	64,33	62,67	64,67	64,00	63,33	56,00	57,33
3	79,83	92,00	97,33	100,67	95,67	102,33	96,00	104,33	93,00	95,67
4	83,83	92,67	89,00	89,50	87,00	89,00	77,00	75,33	74,00	72,33
5	78,00	85,00	81,67	73,00	83,33	73,33	81,00	67,00	77,00	69,00
6	72,33	83,00	93,33	89,00	75,00	70,33	78,33	83,00	81,67	96,33
7	79,83	112,33	104,00	108,33	99,33	87,33	94,67	95,33	86,67	81,67
Média	76,38	89,33	87,57	85,98	82,29	81,67	80,62	80,33	77,76	78,48
DP	6,77	12,61	11,97	15,57	13,02	12,97	11,41	14,94	11,68	14,15
CV	8,86	14,12	13,67	18,11	15,82	15,88	14,16	18,60	15,02	18,03
3,0mg										
1	73,50	96,67	88,67	80,00	87,00	77,00	83,00	90,00	93,00	90,00
2	87,33	86,67	90,00	80,67	84,00	77,33	78,00	79,33	78,67	86,00
3	87,33	PP	PP	PP	PP	104,00	104,67	100,00	99,33	115,00
4	81,33	86,00	90,67	91,67	80,33	74,67	72,00	69,00	68,00	89,00
5	62,33	75,33	87,00	76,00	72,00	68,67	69,00	71,67	69,00	78,00
6	76,17	90,67	88,33	92,33	92,67	92,00	96,67	85,33	84,33	PP
7	69,33	98,67	96,33	95,33	85,00	73,67	76,33	83,00	68,33	87,00
Média	76,76	89,00	90,17	86,00	83,50	81,05	82,81	82,62	80,10	90,83
DP	9,30	8,44	3,28	8,05	6,94	12,42	13,18	10,65	12,68	12,58
CV	12,11	9,48	3,64	9,36	8,32	15,32	15,92	12,89	15,83	13,85



Capítulo 2 - Planilha e gráfico referente à motilidade intestinal dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos								
	1,0mg	T0	20min	40min	60min	90min	120min	150min	180min
1	10	7	7	5	6	6	6	9	
2	12	14	11	11	11	13	12	11	
3	8	5	5	3	2	3	5	6	
4	7	6	6	5	7	8	8	9	
5	10	9	11	10	8	7	9	9	
6	11	8	8	7	8	5	6	9	
7	9	8	10	9	9	10	9	10	

Média	9,57	8,14	8,29	7,14	7,29	7,43	7,86	9,00
DP	1,72	2,91	2,43	2,97	2,81	3,31	2,41	1,53
CV	17,95	35,75	29,33	41,55	38,59	44,55	30,68	16,97
2,0mg								
1	9	7	6	6	8	8	8	8
2	10	10	9	7	9	8	10	9
3	11	7	8	10	10	11	11	9
4	8	6	7	6	10	8	8	9
5	12	11	11	9	9	8	9	10
6	14	12	12	13	13	15	14	11
7	9	7	5	5	6	8	6	8
Média	10,43	8,57	8,29	8,00	9,29	9,43	9,43	9,14
DP	2,07	2,37	2,56	2,83	2,14	2,70	2,57	1,07
CV	19,85	27,66	30,94	35,36	23,03	28,63	27,29	11,69
3,0mg								
1	12	12	8	9	12	12	11	11
2	12	9	11	12	12	12	13	13
3	10	7	10	14	13	14	12	12
4	6	5	3	5	4	5	6	7
5	9	9	6	5	6	9	9	10
6	10	9	8	8	9	8	9	8
7	10	7	9	10	10	9	9	13
Média	9,86	8,29	7,86	9,00	9,43	9,86	9,86	10,57
DP	2,04	2,21	2,67	3,37	3,36	3,02	2,34	2,37
CV	20,65	26,73	34,02	37,41	35,63	30,68	23,74	22,42



Capítulo 2 - Planilha e gráfico referente a von Frey dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos									
	T0	5min	10min	20min	40min	60min	90min	120min	150min	180min
1,0mg										
1	266,53	471,30	297,90	514,30	432,70	398,40	459,50	497,80	200,80	227,40
2	458,93	475,03	604,37	499,33	369,70	447,23	434,97	372,20	361,23	295,03
3	312,60	PP	405,17	354,77	521,13	322,17	299,87	625,83	270,77	266,03
4	275,90	359,50	450,17	421,57	593,97	437,73	187,30	353,60	376,67	273,87
5	402,03	330,53	515,10	356,43	191,30	223,63	211,57	409,17	359,90	245,73
6	721,97	710,57	708,03	712,30	713,90	610,13	705,23	373,80	559,30	663,43
7	656,33	658,47	490,37	594,03	643,57	630,13	541,67	639,00	519,37	526,17
Média	442,04	500,90	495,87	493,25	495,18	438,49	405,73	467,34	378,29	356,81
DP	183,18	154,50	133,35	130,16	179,02	145,81	186,43	122,23	126,73	168,68
CV	41,44	30,84	26,89	26,39	36,15	33,25	45,95	26,15	33,50	47,27
2,0mg										
1	379,53	347,00	238,30	PP	PP	PP	PP	PP	PP	PP
2	377,47	592,93	546,73	497,73	620,93	543,93	462,27	255,80	507,53	292,27
3	120,17	PP	PP	PP	PP	PP	299,20	196,17	275,20	363,27
4	375,03	403,20	350,23	469,93	261,23	341,33	223,73	321,70	353,20	307,93
5	319,63	232,47	262,80	374,63	197,57	PP	239,90	182,83	153,07	201,60
6	606,33	390,20	510,20	413,33	424,60	494,27	475,33	431,93	344,20	478,07
7	615,30	576,50	570,60	645,13	598,60	697,90	556,13	619,33	525,80	595,97
Média	399,07	423,72	413,14	480,15	420,59	519,36	376,09	334,63	359,83	373,18
DP	170,90	138,55	147,78	103,96	191,69	146,97	139,54	166,81	141,11	142,11

CV	42,82	32,70	35,77	21,65	45,58	28,30	37,10	49,85	39,22	38,08
3,0mg										
1	298,00	328,47	170,67	320,93	312,50	238,23	296,53	214,27	PP	PP
2	318,63	489,37	383,70	475,80	492,70	412,03	350,60	446,73	475,67	356,50
3	484,10	468,90	443,77	174,30	228,73	173,60	182,97	270,73	176,33	249,40
4	473,30	504,87	386,50	293,53	485,97	290,53	517,30	617,53	556,27	480,67
5	368,23	322,70	PP	227,40	560,40	516,60	239,40	PP	PP	PP
6	435,33	408,50	472,60	606,67	355,57	449,27	597,10	425,97	536,83	382,07
7	566,27	674,83	573,20	637,80	421,27	390,67	506,63	579,03	645,60	504,23
Média	420,55	456,80	405,07	390,92	408,16	352,99	384,36	425,71	478,14	394,57
DP	96,97	121,00	134,22	183,82	115,95	122,61	157,22	160,92	179,36	102,61
CV	23,06	26,49	33,13	47,02	28,41	34,73	40,90	37,80	37,51	26,01



Capítulo 2 - Planilha e gráfico referente à sedação dos grupos tratados com 1,0mg/kg, 2,0mg/kg e 3,0mg/kg de tramadol via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos									
	T0	5min	10min	20min	40min	60min	90min	120min	150min	180min
1,0mg										
1	100,00	98,20	100,90	88,29	88,29	81,98	97,30	85,59	99,10	101,80
2	100,00	91,84	95,92	85,71	102,04	93,88	97,96	87,76	88,78	97,96
3	100,00	94,44	92,59	105,56	111,11	111,11	115,74	104,63	104,63	117,59
4	100,00	88,00	109,00	108,00	90,00	81,00	96,00	105,00	102,00	105,00
5	100,00	91,30	86,96	71,74	90,22	110,87	86,96	93,48	90,22	90,22
6	100,00	90,48	83,81	93,33	88,57	100,95	84,76	85,71	80,00	78,10
7	100,00	93,94	85,86	97,98	87,88	94,95	87,88	89,90	96,97	88,89
Média	PP	92,60	93,58	92,94	94,02	96,39	95,23	93,15	94,53	97,08
DP	PP	3,28	9,10	12,48	9,01	12,25	10,53	8,41	8,64	12,79
CV	PP	3,54	9,72	13,43	9,59	12,71	11,06	9,03	9,14	13,17
2,0mg										
1	100,00	122,35	124,71	111,76	117,65	122,35	PP	PP	115,29	PP
2	100,00	90,65	94,39	85,98	97,20	97,20	90,65	86,92	95,33	90,65
3	100,00	112,61	90,09	99,10	115,32	91,89	99,10	118,92	91,89	93,69
4	100,00	82,83	86,87	101,01	91,92	83,84	84,85	82,83	78,79	82,83
5	100,00	75,49	79,41	81,37	80,39	78,43	74,51	79,41	76,47	75,49
6	100,00	91,07	88,39	91,07	89,29	80,36	83,93	87,50	87,50	75,89
7	100,00	113,95	111,63	112,79	119,77	106,98	95,35	105,81	108,14	111,63
Média	PP	98,42	96,50	97,58	101,65	94,43	88,06	93,56	93,34	88,36
DP	PP	17,79	15,92	12,15	15,76	15,90	8,86	15,42	14,36	13,61
CV	PP	18,07	16,50	12,45	15,50	16,84	10,06	16,48	15,39	15,41
3,0mg										
1	100,00	93,27	94,23	94,23	98,08	100,96	99,04	100,96	78,85	86,54
2	100,00	120,93	112,79	101,16	106,98	91,86	102,33	103,49	106,98	100,00
3	100,00	PP	PP	97,30	102,70	88,29	120,72	122,52	100,90	103,60
4	100,00	70,64	77,98	77,98	84,40	73,39	81,65	82,57	86,24	81,65
5	100,00	81,71	107,32	101,22	132,93	103,66	134,15	106,10	97,56	95,12
6	100,00	112,00	107,00	93,00	86,00	77,00	84,00	80,00	97,00	PP
7	100,00	102,17	97,83	90,22	93,48	89,13	92,39	91,30	98,91	94,57
Média	PP	96,79	99,52	93,59	100,65	89,18	102,04	98,13	95,21	93,58
DP	PP	18,80	12,55	8,01	16,45	11,21	19,25	14,79	9,50	8,21
CV	PP	19,42	12,61	8,56	16,34	12,57	18,86	15,07	9,98	8,77



ANEXOS CAPÍTULO 3

Capítulo 3- Planilha e gráfico referente à frequência cardíaca dos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	33	38	42	37	41	35	40	38	34
2	30	39	32	32	36	39	44	32	35
3	46	36	34	38	44	48	40	35	38
4	40	38	45	44	47	51	44	44	37
5	47	45	57	52	49	49	42	51	36
Média	39	39	42	41	43	44	42	40	36
DP	7,60	3,42	9,97	7,67	5,13	6,99	2,00	7,58	1,58
CV	19,38	8,73	23,75	18,89	11,82	15,73	4,76	18,96	4,39
Solução Salina									
1	37	36	37	38	41	37	34	33	41
2	40	40	36	41	46	44	41	42	44
3	31	35	42	48	39	43	40	33	40
4	40	38	42	46	52	52	51	37	44
5	45	48	45	46	48	41	45	39	PP
Média	39	39	40	44	45	43	42	37	42
DP	5,13	5,18	3,78	4,15	5,26	5,50	6,30	3,90	2,06
CV	13,29	13,14	9,36	9,47	11,64	12,68	14,93	10,59	4,88



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente à frequência respiratória dos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	16	9	18	18	15	12	14	19	23
2	48	38	46	39	16	19	14	42	37
3	16	13	9	37	11	13	24	16	12
4	15	14	21	17	20	15	11	25	9
5	34	12	22	25	32	16	16	29	26
Média	26	17	23	27	19	15	16	26	21
DP	14,74	11,78	13,74	10,35	8,04	2,74	4,92	10,18	11,28
CV	57,12	68,47	59,21	38,07	42,79	18,26	31,14	38,87	52,72
Solução Salina									
1	19	11	22	9	22	15	23	12	19
2	21	33	47	50	62	41	30	39	50
3	11	19	16	51	11	63	8	18	14
4	22	11	15	18	22	24	16	28	41
5	34	28	32	38	44	7	11	36	18
Média	21	20	26	33	32	30	18	27	28
DP	8,26	9,94	13,35	18,97	20,52	22,36	8,96	11,52	16,04
CV	38,62	48,72	50,58	57,13	63,74	74,54	50,91	43,32	56,48



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente à temperatura retal dos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	37,6	37,2	38,0	37,5	37,9	38,1	37,3	37,2	37,6
2	37,1	36,8	37,1	36,9	36,9	36,1	36,4	36,5	36,6
3	36,2	36,9	36,8	38,0	37,4	37,8	37,3	37,3	37,8
4	37,5	37,3	37,9	37,9	37,9	37,9	38,1	38,1	37,3
5	37,9	37,70	37,90	38,50	38,50	38,00	37,60	38,10	37,80
Média	37,26	37,18	37,54	37,76	37,72	37,58	37,34	37,44	37,42
DP	0,66	0,36	0,55	0,60	0,60	0,83	0,62	0,68	0,50
CV	1,77	0,96	1,47	1,58	1,60	2,22	1,66	1,81	1,34
Solução Salina									
1	37,8	37,8	37,8	37,5	37,3	36,6	37,3	36,8	37,6
2	37,1	37,2	37,5	37,9	38,6	38,1	37,2	37,1	38,0
3	37,0	37,1	37,5	37,7	37,6	37,9	37,1	36,9	37,4
4	37,6	37,5	37,9	37,9	38,1	37,9	38,0	38,0	37,8
5	37,2	37,3	37,6	38,0	38,2	37,9	37,4	36,9	37,7
Média	37,34	37,38	37,66	37,80	37,96	37,68	37,40	37,14	37,70
DP	0,34	0,28	0,18	0,20	0,51	0,61	0,35	0,49	0,22
CV	0,92	0,74	0,48	0,53	1,35	1,62	0,95	1,33	0,59



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente à pressão arterial sistólica dos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via

intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	127,0	119,7	117,7	117,0	124,0	121,3	101,0	112,7	99,7
2	100,00	115,00	116,67	130,67	132,33	110,33	93,67	92,00	105,00
3	127,33	116,67	142,67	146,67	137,00	126,67	121,00	114,00	102,33
4	118,00	121,00	118,33	108,67	111,33	133,67	115,33	102,33	100,00
5	116,67	128,00	110,33	99,67	127,00	121,33	121,33	107,00	116,67
Média	117,80	120,07	121,13	120,53	126,33	122,67	110,47	105,60	104,73
DP	11,11	5,03	12,45	18,54	9,76	8,55	12,50	8,92	7,01
CV	9,43	4,19	10,28	15,38	7,72	6,97	11,31	8,44	6,69
Solução Salina									
1	114,67	120,67	124,67	124,67	121,67	129,33	107,33	108,33	121,00
2	122,33	106,33	118,00	111,67	119,33	121,33	126,33	127,00	137,33
3	117,67	85,00	91,00	96,33	107,33	109,33	102,00	95,33	103,33
4	146,3333	116,33	140,00	119,67	126,33	121,33	126,00	129,00	119,67
5	109,00	97,33	114,67	82,67	102,00	89,33	118,33	91,33	100,33
Média	122,00	105,13	117,67	107,00	115,33	114,13	116,00	110,20	116,33
DP	14,44	14,44	17,80	17,32	10,23	15,59	10,99	17,44	14,99
CV	11,83	13,74	15,13	16,19	8,87	13,66	9,48	15,82	12,89



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente à pressão arterial diastólica dos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	77,33	79,67	66,00	67,67	72,33	61,33	57,00	56,33	58,33
2	47,67	69,67	55,00	71,33	67,67	54,00	50,67	55,33	55,33
3	71,67	58,33	79,67	77,67	79,00	78,33	61,67	60,67	63,33
4	67,67	62,67	65,33	60,00	59,33	71,00	62,00	61,00	56,67
5	64,33	65,00	51,00	53,67	65,67	63,33	64,00	51,67	69,67
Média	65,73	67,07	63,40	66,07	68,80	65,60	59,07	57,00	60,67
DP	11,20	8,15	11,17	9,43	7,37	9,34	5,35	3,91	5,87
CV	17,04	12,15	17,62	14,27	10,71	14,24	9,06	6,86	9,68
Solução Salina									
1	62,33	60,67	62,67	74,33	57,67	62,67	53,00	53,00	63,00
2	67,33	46,00	55,33	58,00	56,33	60,33	56,67	56,67	58,00
3	59,67	41,33	42,00	45,67	54,00	50,33	47,00	44,67	42,00
4	78,00	63,00	68,33	66,33	67,33	57,67	65,33	61,33	64,00
5	49,33	56,33	61,67	42,33	59,33	49,33	59,33	51,67	53,67
Média	63,33	53,47	58,00	57,33	58,93	56,07	56,27	53,47	56,13
DP	10,51	9,41	10,06	13,52	5,08	5,97	6,86	6,19	8,92
CV	16,59	17,59	17,35	23,59	8,63	10,65	12,19	11,57	15,89



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente à pressão arterial média dos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV)

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	94,00	92,67	83,00	84,33	89,33	81,67	71,67	75,33	72,00

2	62,67	85,00	75,67	91,00	89,00	72,67	63,00	67,33	72,33
3	90,33	77,00	100,33	101,00	98,00	94,67	81,67	78,33	76,33
4	84,67	82,00	83,33	76,33	76,67	92,00	79,67	74,67	71,00
5	81,66	86,33	70,33	69,33	86,00	83,00	83,00	70,00	85,00
Média	82,67	84,60	82,53	84,40	87,80	84,80	75,80	73,13	75,33
DP	12,17	5,76	11,33	12,36	7,67	8,80	8,40	4,41	5,77
CV	14,72	6,81	13,73	14,65	8,73	10,37	11,08	6,03	7,66
Solução Salina									
1	80,00	80,67	83,33	91,00	79,33	85,00	71,00	70,00	82,33
2	86,00	66,33	76,00	76,00	77,33	80,33	80,00	73,33	84,00
3	79,33	56,00	58,33	62,67	72,00	70,00	65,00	61,67	62,67
4	100,67	80,67	92,33	84,33	87,33	79,00	85,67	84,00	82,67
5	64,00	69,33	79,00	55,67	73,67	62,67	79,33	64,33	66,33
Média	82,00	70,60	77,80	73,93	77,93	75,40	76,20	70,67	75,60
DP	13,22	10,44	12,50	14,70	6,00	8,95	8,16	8,75	10,23
CV	16,13	14,78	16,07	19,88	7,70	11,88	10,71	12,39	13,54



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente à motilidade dos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, com respectivas médias, desvios padrão (DP) e coeficiente de variação (CV).

Animal	Momentos								
	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	11	11	14	11	14	13	13	13	12
2	13	9	11	13	13	13	14	14	13
3	12	11	13	11	10	12	13	10	9

4	13	11	12	13	14	9	11	11	11
5	13	11	13	9	10	9	11	12	10
Média	12,40	10,60	12,60	11,40	12,20	11,20	12,40	12,00	11,00
DP	0,89	0,89	1,14	1,67	2,05	2,05	1,34	1,58	1,58
CV	7,21	8,44	9,05	14,68	16,80	18,30	10,82	13,18	14,37
Solução Salina									
1	12	14	14	14	13	11	12	13	12
2	15	14	9	11	14	16	13	11	13
3	11	9	10	11	11	13	11	11	13
4	11	12	10	10	11	12	13	11	11
5	13	11	11	12	13	13	16	13	13
Média	12,40	12,00	10,80	11,60	12,40	13,00	13,00	11,80	12,40
DP	1,67	2,12	1,92	1,52	1,34	1,87	1,87	1,10	0,89
CV	13,49	17,68	17,81	13,07	10,82	14,39	14,39	9,28	7,21



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **5cm** no grupo tratado com solução **salina 0,9% (GS)** via intravenosa

Animal	Momentos								
Incisão	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	688,94	530,56	568,23	633,53	593,63	626,49	701,35	670,62	517,44
2	715,90	718,13	577,83	667,43	598,22	495,66	666,50	685,73	607,20
3	PP	614,85	645,22	498,48	358,71	453,36	506,75	483,08	535,51
4	652,71	468,96	427,23	354,98	376,38	423,13	203,16	337,28	275,01

5	558,93	449,98	571,44	330,48	229,50	242,79	288,70	391,82	586,87
Média	654,12	556,50	557,99	496,98	431,29	448,29	473,29	513,70	504,41
DP	68,54	110,92	79,66	154,59	160,64	138,64	222,21	159,01	133,35
CV	10,48	19,93	14,28	31,11	37,25	30,93	46,95	30,95	26,44
L.Controle									
1	685,32	590,96	652,08	702,00	620,83	672,78	680,72	688,89	620,86
2	716,32	719,89	703,09	692,53	674,63	652,35	705,11	697,62	669,20
3	PP	622,35	630,93	572,43	367,61	437,83	515,39	578,07	455,95
4	684,18	623,14	588,15	606,14	503,73	342,19	277,61	367,37	240,43
5	630,20	467,08	480,71	575,55	479,69	389,35	490,33	557,76	632,41
Média	679,00	604,68	610,99	629,73	529,30	498,90	533,83	577,94	523,77
DP	35,78	90,90	83,76	63,13	121,20	153,35	172,33	133,59	178,37
CV	5,27	15,03	13,71	10,03	22,90	30,74	32,28	23,11	34,05



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **3cm** no grupo tratado com solução **salina 0,9% (GS)** via intravenosa

Animal	Momentos								
Incisão	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	690,42	571,02	496,06	619,53	568,94	558,63	634,19	649,53	452,43
2	715,74	707,54	618,38	654,43	641,16	447,68	616,76	718,22	627,76
3	PP	639,97	590,25	463,04	278,87	335,14	449,32	529,23	507,06
4	677,23	452,43	288,23	253,18	273,92	261,81	182,01	390,75	259,87
5	593,88	465,54	507,95	307,25	216,00	257,27	258,73	432,26	541,79
Média	669,31	567,30	500,17	459,49	395,78	372,11	428,20	544,00	477,78
DP	52,77	110,13	129,50	179,84	194,32	129,64	204,80	139,35	137,46
CV	7,88	19,41	25,89	39,14	49,10	34,84	47,83	25,62	28,77
L. Controle									
1	667,03	600,97	705,03	684,47	676,41	662,58	686,80	716,03	669,30
2	711,15	712,55	691,31	675,43	716,34	658,60	695,93	680,38	617,09
3	PP	663,74	666,34	606,95	392,76	465,91	561,52	503,43	375,55
4	681,23	601,05	623,57	639,09	642,64	383,27	323,21	285,11	203,40
5	645,57	480,70	498,36	488,64	504,86	408,01	457,51	626,06	629,68
Média	676,24	611,80	636,92	618,92	586,60	515,67	544,99	562,20	499,01
DP	27,50	86,99	83,43	79,08	134,44	135,65	158,12	174,60	201,65
CV	4,07	14,22	13,10	12,78	22,92	26,31	29,01	31,06	40,41



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **1cm** no grupo tratado com **solução salina 0,9% (GS)** via intravenosa

Animal	Momentos								
Incisão	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	696,90	490,83	518,41	525,75	513,33	458,70	547,98	620,29	441,28
2	721,90	703,71	579,71	653,06	507,33	448,12	690,78	709,03	629,29
3	PP	623,97	556,38	368,02	257,07	320,10	436,23	462,67	459,91
4	693,32	339,99	314,92	259,12	231,48	239,23	187,58	335,81	171,77
5	555,48	502,58	500,38	210,46	167,42	299,00	252,29	298,37	462,59
Média	666,90	532,22	493,96	403,28	335,32	353,03	422,97	485,23	432,97
DP	75,36	139,08	104,81	184,79	163,07	96,39	207,40	177,54	164,65
CV	11,30	26,13	21,22	45,82	48,63	27,30	49,03	36,59	38,03
L. Controle									
1	691,34	640,91	659,84	701,34	660,86	641,63	701,94	688,12	608,50
2	710,46	705,17	678,26	667,95	659,52	631,67	714,28	687,55	630,81
3	PP	655,12	616,48	600,47	387,04	431,40	623,32	559,36	484,58
4	710,44	615,71	592,83	591,46	586,25	387,28	259,14	324,94	486,90
5	626,53	432,82	395,08	609,59	528,08	423,20	453,76	367,59	683,42
Média	684,69	609,94	588,50	634,16	564,35	503,04	550,49	525,51	578,84
DP	39,81	104,25	113,31	48,00	113,58	123,14	193,20	172,49	89,24
CV	5,81	17,09	19,25	7,57	20,13	24,48	35,10	32,82	15,42

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro

von Frey, para a distância de **5cm** nos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa

Animal	Momentos								
Incisão	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	672,17	514,61	562,98	564,73	423,68	433,46	354,43	398,76	617,18
2	650,59	495,84	464,07	434,98	593,04	543,00	592,39	658,70	491,28
3	533,93	612,03	530,91	454,98	329,74	413,27	543,56	664,52	643,33
4	813,07	817,13	758,36	583,39	452,90	535,48	638,25	571,74	561,63
5	796,42	797,42	683,28	524,44	644,97	605,67	512,43	496,73	610,78
Média	693,23	647,41	599,92	512,51	488,87	506,17	528,21	558,09	584,84
DP	114,73	152,62	118,99	65,60	128,53	80,67	108,29	112,68	60,07
CV	16,55	23,57	19,83	12,80	26,29	15,94	20,50	20,19	10,27
L. Controle									
1	658,49	638,23	521,63	486,33	441,01	340,87	375,11	450,23	439,18
2	650,54	639,76	716,90	683,63	704,02	689,95	650,28	715,06	645,68
3	654,99	665,45	666,62	500,69	451,37	428,73	523,23	666,24	714,54
4	827,17	754,53	728,03	765,16	564,95	702,45	596,78	607,44	637,31
5	781,77	796,84	662,62	730,95	695,73	722,04	687,43	645,11	723,08
Média	714,59	698,96	659,16	633,35	571,42	576,81	566,56	616,82	631,96
DP	83,65	72,43	82,25	131,00	126,98	178,38	123,55	100,91	114,57
CV	11,71	10,36	12,48	20,68	22,22	30,93	21,81	16,36	18,13

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **3cm** no grupo tratado com solução **tramadol** (GS) via intravenosa

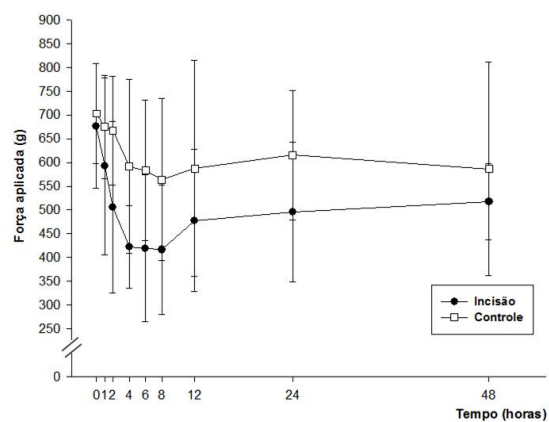
Animal	Momentos								
Incisão	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	625,27	563,84	463,33	419,29	380,25	261,15	308,16	369,02	508,55
2	632,77	403,31	593,54	423,71	633,63	587,57	675,28	692,72	499,18

3	575,85	612,73	531,84	435,91	380,54	401,21	550,79	667,92	553,34
4	828,28	802,32	676,33	565,93	528,67	547,18	735,70	632,08	535,92
5	790,60	755,87	691,06	525,84	614,44	653,00	527,23	439,13	613,05
Média	690,55	627,61	591,22	474,14	507,51	490,02	559,43	560,17	542,01
DP	111,51	159,35	96,31	67,29	122,58	157,81	164,88	146,23	45,18
CV	16,15	25,39	16,29	14,19	24,15	32,20	29,47	26,11	8,34
L. Controle									
1	670,83	557,03	498,40	535,53	478,13	248,80	287,75	397,30	261,13
2	718,11	699,45	711,53	634,63	690,49	713,11	715,55	702,77	662,78
3	632,13	685,18	617,38	455,36	496,93	464,90	552,92	705,32	628,42
4	793,86	800,78	661,93	810,88	565,16	592,48	668,55	555,39	618,39
5	758,13	813,68	673,49	727,81	762,10	715,68	706,98	695,59	646,12
Média	714,61	711,22	632,54	632,84	598,56	546,99	586,35	611,27	563,37
DP	65,01	103,81	82,16	142,90	123,64	196,07	179,08	135,31	169,81
CV	9,10	14,60	12,99	22,58	20,66	35,85	30,54	22,14	30,14

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **1cm** no grupo tratado com solução **tramadol** (GS) via intravenosa

Animal	Momentos								
Incisão	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	581,01	427,87	305,38	342,33	244,12	206,86	314,25	271,24	459,18
2	631,58	379,88	416,48	394,79	598,78	510,28	529,58	600,96	506,00
3	540,45	640,28	449,13	350,60	269,45	346,28	481,63	624,47	638,43
4	822,95	828,12	778,39	476,15	496,77	507,89	696,33	552,93	435,79
5	807,93	685,67	578,03	545,90	485,48	510,41	367,38	429,28	548,17
Média	676,79	592,36	505,48	421,95	418,92	416,34	477,83	495,78	517,51

DP	130,74	186,27	180,89	87,28	154,71	136,79	149,49	146,40	80,27
CV	19,32	31,45	35,78	20,68	36,93	32,86	31,29	29,53	15,51
L. Controle									
1	653,53	567,76	481,42	390,40	455,44	314,68	190,53	386,17	190,23
2	709,53	683,12	702,31	708,08	712,43	679,12	716,15	706,83	724,68
3	553,33	569,25	639,33	392,48	485,39	459,54	597,48	686,87	674,57
4	823,61	735,00	758,29	728,63	489,17	651,31	710,16	700,99	623,84
5	774,13	820,18	755,94	738,55	774,41	713,77	720,74	595,17	719,31
Média	702,83	675,06	667,46	591,63	583,37	563,68	587,01	615,20	586,53
DP	105,47	108,89	114,78	183,08	148,32	170,57	227,51	135,78	225,23
CV	15,01	16,13	17,20	30,94	25,42	30,26	38,76	22,07	38,40



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro

von Frey, para a distância de **5cm** nos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, **no lado incisão**

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	672,17	514,61	562,98	564,73	423,68	433,46	354,43	398,76	617,18
2	650,59	495,84	464,07	434,98	593,04	543,00	592,39	658,70	491,28
3	533,93	612,03	530,91	454,98	329,74	413,27	543,56	664,52	643,33
4	813,07	817,13	758,36	583,39	452,90	535,48	638,25	571,74	561,63
5	796,42	797,42	683,28	524,44	644,97	605,67	512,43	496,73	610,78
Média	693,23	647,41	599,92	512,51	488,87	506,17	528,21	558,09	584,84
DP	114,73	152,62	118,99	65,60	128,53	80,67	108,29	112,68	60,07
CV	16,55	23,57	19,83	12,80	26,29	15,94	20,50	20,19	10,27
Salina									
1	688,94	530,56	568,23	633,53	593,63	626,49	701,35	670,62	517,44
2	715,90	718,13	577,83	667,43	598,22	495,66	666,50	685,73	607,20
3	PP	614,85	645,22	498,48	358,71	453,36	506,75	483,08	535,51
4	652,71	468,96	427,23	354,98	376,38	423,13	203,16	337,28	275,01
5	558,93	449,98	571,44	330,48	229,50	242,79	288,70	391,82	586,87
Média	654,12	556,50	557,99	496,98	431,29	448,29	473,29	513,70	504,41
DP	68,54	110,92	79,66	154,59	160,64	138,64	222,21	159,01	133,35
CV	10,48	19,93	14,28	31,11	37,25	30,93	46,95	30,95	26,44

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **3cm** nos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, **no lado incisão**

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	625,27	563,84	463,33	419,29	380,25	261,15	308,16	369,02	508,55
2	632,77	403,31	593,54	423,71	633,63	587,57	675,28	692,72	499,18

3	575,85	612,73	531,84	435,91	380,54	401,21	550,79	667,92	553,34
4	828,28	802,32	676,33	565,93	528,67	547,18	735,70	632,08	535,92
5	790,60	755,87	691,06	525,84	614,44	653,00	527,23	439,13	613,05
Média	690,55	627,61	591,22	474,14	507,51	490,02	559,43	560,17	542,01
DP	111,51	159,35	96,31	67,29	122,58	157,81	164,88	146,23	45,18
CV	16,15	25,39	16,29	14,19	24,15	32,20	29,47	26,11	8,34
Salina									
1	690,42	571,02	496,06	619,53	568,94	558,63	634,19	649,53	452,43
2	715,74	707,54	618,38	654,43	641,16	447,68	616,76	718,22	627,76
3	PP	639,97	590,25	463,04	278,87	335,14	449,32	529,23	507,06
4	677,23	452,43	288,23	253,18	273,92	261,81	182,01	390,75	259,87
5	593,88	465,54	507,95	307,25	216,00	257,27	258,73	432,26	541,79
Média	669,31	567,30	500,17	459,49	395,78	372,11	428,20	544,00	477,78
DP	52,77	110,13	129,50	179,84	194,32	129,64	204,80	139,35	137,46
CV	7,88	19,41	25,89	39,14	49,10	34,84	47,83	25,62	28,77

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **1cm** nos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, **no lado incisão**

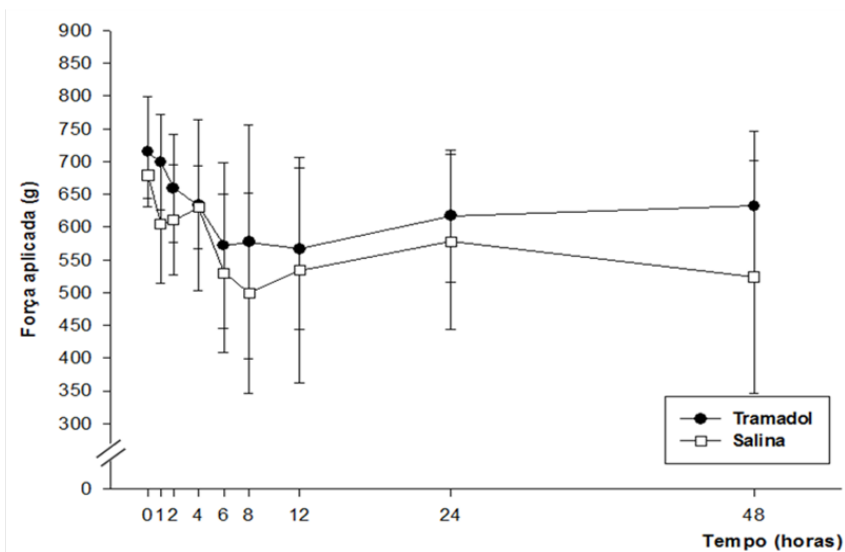
Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	581,01	427,87	305,38	342,33	244,12	206,86	314,25	271,24	459,18
2	631,58	379,88	416,48	394,79	598,78	510,28	529,58	600,96	506,00
3	540,45	640,28	449,13	350,60	269,45	346,28	481,63	624,47	638,43
4	822,95	828,12	778,39	476,15	496,77	507,89	696,33	552,93	435,79
5	807,93	685,67	578,03	545,90	485,48	510,41	367,38	429,28	548,17
Média	676,79	592,36	505,48	421,95	418,92	416,34	477,83	495,78	517,51
DP	130,74	186,27	180,89	87,28	154,71	136,79	149,49	146,40	80,27
CV	19,32	31,45	35,78	20,68	36,93	32,86	31,29	29,53	15,51
Salina									

1	696,90	490,83	518,41	525,75	513,33	458,70	547,98	620,29	441,28
2	721,90	703,71	579,71	653,06	507,33	448,12	690,78	709,03	629,29
3	PP	623,97	556,38	368,02	257,07	320,10	436,23	462,67	459,91
4	693,32	339,99	314,92	259,12	231,48	239,23	187,58	335,81	171,77
5	555,48	502,58	500,38	210,46	167,42	299,00	252,29	298,37	462,59
Média	666,90	532,22	493,96	403,28	335,32	353,03	422,97	485,23	432,97
DP	75,36	139,08	104,81	184,79	163,07	96,39	207,40	177,54	164,65
CV	11,30	26,13	21,22	45,82	48,63	27,30	49,03	36,59	38,03

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **5cm** nos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, **no lado contralateral à incisão**

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	658,49	638,23	521,63	486,33	441,01	340,87	375,11	450,23	439,18
2	650,54	639,76	716,90	683,63	704,02	689,95	650,28	715,06	645,68
3	654,99	665,45	666,62	500,69	451,37	428,73	523,23	666,24	714,54
4	827,17	754,53	728,03	765,16	564,95	702,45	596,78	607,44	637,31
5	781,77	796,84	662,62	730,95	695,73	722,04	687,43	645,11	723,08
Média	714,59	698,96	659,16	633,35	571,42	576,81	566,56	616,81	631,96
DP	83,65	72,43	82,25	131,00	126,98	178,38	123,55	100,91	114,57
CV	11,71	10,36	12,48	20,68	22,22	30,93	21,81	16,36	18,13
Salina									
1	685,32	590,96	652,08	702,00	620,83	672,78	680,72	688,89	620,86
2	716,32	719,89	703,09	692,53	674,63	652,35	705,11	697,62	669,20
3	PP	622,35	630,93	572,43	367,61	437,83	515,39	578,07	455,95
4	684,18	623,14	588,15	606,14	503,73	342,19	277,61	367,37	240,43

5	630,20	467,08	480,71	575,55	479,69	389,35	490,33	557,76	632,41
Média	679,00	604,68	610,99	629,73	529,30	498,90	533,83	577,94	523,77
DP	35,78	90,90	83,76	63,13	121,20	153,35	172,33	133,59	178,37
CV	5,27	15,03	13,71	10,03	22,90	30,74	32,28	23,11	34,05



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **3cm** nos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, no **lado contralateral à incisão**

Animal	Momentos								
	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
Tramadol									
1	670,83	557,03	498,40	535,53	478,13	248,80	287,75	397,30	261,13
2	718,11	699,45	711,53	634,63	690,49	713,11	715,55	702,77	662,78
3	632,13	685,18	617,38	455,36	496,93	464,90	552,92	705,32	628,42
4	793,86	800,78	661,93	810,88	565,16	592,48	668,55	555,39	618,39

5	758,13	813,68	673,49	727,81	762,10	715,68	706,98	695,59	646,12
Média	714,61	711,22	632,54	632,84	598,56	546,99	586,35	611,27	563,37
DP	65,01	103,81	82,16	142,90	123,64	196,07	179,08	135,31	169,81
CV	9,10	14,60	12,99	22,58	20,66	35,85	30,54	22,14	30,14
Salina									
1	667,03	600,97	705,03	684,47	676,41	662,58	686,80	716,03	669,30
2	711,15	712,55	691,31	675,43	716,34	658,60	695,93	680,38	617,09
3	PP	663,74	666,34	606,95	392,76	465,91	561,52	503,43	375,55
4	681,23	601,05	623,57	639,09	642,64	383,27	323,21	285,11	203,40
5	645,57	480,70	498,36	488,64	504,86	408,01	457,51	626,06	629,68
Média	676,24	611,80	636,92	618,92	586,60	515,67	544,99	562,20	499,01
DP	27,50	86,99	83,43	79,08	134,44	135,65	158,12	174,60	201,65
CV	4,07	14,22	13,10	12,78	22,92	26,31	29,01	31,06	40,41

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, para a distância de **1cm** nos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa, no **lado contralateral à incisão**

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	653,53	567,76	481,42	390,40	455,44	314,68	190,53	386,17	190,23
2	709,53	683,12	702,31	708,08	712,43	679,12	716,15	706,83	724,68
3	553,33	569,25	639,33	392,48	485,39	459,54	597,48	686,88	674,57
4	823,61	735,00	758,29	728,63	489,17	651,31	710,16	700,99	623,84
5	774,13	820,18	755,94	738,55	774,41	713,77	720,74	595,17	719,31
Média	702,83	675,06	667,46	591,63	583,37	563,68	587,01	615,21	586,53
DP	105,47	108,89	114,78	183,08	148,32	170,57	227,51	135,79	225,23
CV	15,01	16,13	17,20	30,94	25,42	30,26	38,76	22,07	38,40
Salina									
1	691,34	640,91	659,84	701,34	660,86	641,63	701,94	688,12	608,50

2	710,46	705,17	678,26	667,95	659,52	631,67	714,28	687,55	630,81
3	PP	655,12	616,48	600,47	387,04	431,40	623,32	559,36	484,58
4	710,44	615,71	592,83	591,46	586,25	387,28	259,14	324,94	486,90
5	626,53	432,82	395,08	609,59	528,08	423,20	453,76	367,59	683,42
Média	684,69	609,94	588,50	634,16	564,35	503,04	550,49	525,51	578,84
DP	39,81	104,25	113,31	48,00	113,58	123,14	193,20	172,49	89,24
CV	5,81	17,09	19,25	7,57	20,13	24,48	35,10	32,82	15,42

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias globais e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, no grupo tratado com **solução salina** 0,9% (GS) via intravenosa

Animal	Momentos								
Controle	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	681,23	610,94	672,31	695,94	652,70	658,99	689,82	697,68	632,89
2	712,64	712,54	690,89	678,64	683,49	647,54	705,10	688,51	639,03
3	PP	647,07	637,92	593,28	382,47	445,04	566,74	546,95	438,69
4	691,95	613,30	601,51	612,23	577,54	370,91	286,65	325,81	310,24
5	634,10	460,20	458,05	557,93	504,21	406,85	467,20	517,14	648,50
Média	679,98	608,81	612,14	627,60	560,08	505,87	543,10	555,22	533,87
DP	33,25	92,65	92,66	58,19	121,22	137,14	173,10	151,83	152,54
CV	4,89	15,22	15,14	9,27	21,64	27,11	31,87	27,35	28,57
Incisão									
1	692,09	530,80	527,57	592,94	558,63	547,94	627,84	646,81	470,38
2	717,85	709,79	591,97	658,31	582,23	463,82	658,01	704,33	621,42
3	PP	626,26	597,28	443,18	298,21	369,53	464,10	491,66	500,83
4	674,42	420,46	343,46	289,09	293,93	308,06	190,92	354,61	235,55
5	569,43	472,70	526,59	282,73	204,31	266,35	266,57	374,15	530,42
Média	663,44	552,00	517,37	453,25	387,46	391,14	441,49	514,31	471,72
DP	65,17	116,68	102,94	171,53	171,39	114,90	209,46	157,58	143,60

CV	9,82	21,14	19,90	37,84	44,23	29,38	47,45	30,64	30,44
-----------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------



Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias globais e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, no grupo tratado com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) via intravenosa

Animal	Momentos								
Controle	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	660,95	587,68	500,48	470,76	458,19	301,45	284,46	411,23	296,84
2	692,73	674,11	710,24	675,44	702,31	694,06	693,99	708,22	677,71
3	613,48	639,96	641,11	449,51	477,89	451,06	557,88	686,14	672,51
4	814,88	763,43	716,08	768,22	539,76	648,74	658,49	621,28	626,51
5	771,34	810,23	697,35	732,44	744,08	717,16	705,05	645,29	696,17
Média	710,68	695,08	653,05	619,27	584,45	562,49	579,97	614,43	593,95
DP	81,82	90,76	90,31	149,18	131,02	179,75	175,09	118,56	168,06
CV	11,51	13,06	13,83	24,09	22,42	31,96	30,19	19,30	28,29
Incisão									
1	626,15	502,11	443,89	442,12	349,35	300,49	325,61	346,34	528,30
2	638,31	426,34	491,36	417,83	608,48	546,95	599,09	650,79	498,82
3	550,08	621,68	503,96	413,83	326,58	386,92	525,32	656,96	544,15
4	821,43	815,86	737,69	541,83	492,78	530,18	690,09	585,58	511,11
5	798,32	746,32	650,79	532,06	581,63	589,69	535,14	455,05	590,67
Média	686,86	622,46	565,54	469,53	471,76	470,85	535,05	538,94	534,61
DP	117,56	162,55	123,49	62,58	129,68	121,97	134,25	134,86	35,73
CV	17,12	26,11	21,84	13,33	27,49	25,90	25,09	25,02	6,68

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias globais e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo analgesímetro von Frey, grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina 0,9%** (GS) via intravenosa, no **lado incisão**

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	626,15	502,11	443,89	442,12	349,35	300,49	325,61	346,34	528,30
2	638,31	426,34	491,36	417,83	608,48	546,95	599,09	650,79	498,82
3	550,08	621,68	503,96	413,83	326,58	386,92	525,32	656,96	544,15
4	821,43	815,86	737,69	541,83	492,78	530,18	690,09	585,58	511,11
5	798,32	746,32	650,79	532,06	581,63	589,69	535,14	455,05	590,67
Média	686,86	622,46	565,54	469,53	471,76	470,85	535,05	538,94	534,61
DP	117,56	162,55	123,49	62,58	129,68	121,97	134,25	134,86	35,73
CV	17,12	26,11	21,84	13,33	27,49	25,90	25,09	25,02	6,68
Salina									
1	692,09	530,80	527,57	592,94	558,63	547,94	627,84	646,81	470,38
2	717,85	709,79	591,97	658,31	582,23	463,82	658,01	704,33	621,42
3	PP	626,26	597,28	443,18	298,21	369,53	464,10	491,66	500,83
4	674,42	420,46	343,46	289,09	293,93	308,06	190,92	354,61	235,55
5	569,43	472,70	526,59	282,73	204,31	266,35	266,57	374,15	530,42
Média	663,44	552,00	517,37	453,25	387,46	391,14	441,49	514,31	471,72
DP	65,17	116,68	102,94	171,53	171,39	114,90	209,46	157,58	143,60
CV	9,82	21,14	19,90	37,84	44,23	29,38	47,45	30,64	30,44

Capítulo 3 - Planilha e gráfico referente às médias globais e respectivos desvios-padrão e coeficiente de variação (CV), da força aplicada em gramas, pelo

analgésímetro von Frey, nos grupos tratados com 2,0mg/kg de **tramadol** (GT) ou **solução salina 0,9%** (GS) via intravenosa, no **lado contralateral à incisão**

Animal	Momentos								
Tramadol	T0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h	48h
1	660,95	587,68	500,48	470,76	458,19	301,45	284,46	411,23	296,84
2	692,73	674,11	710,24	675,44	702,31	694,06	693,99	708,22	677,71
3	613,48	639,96	641,11	449,51	477,89	451,06	557,88	686,14	672,51
4	814,88	763,43	716,08	768,22	539,76	648,74	658,49	621,28	626,51
5	771,34	810,23	697,35	732,44	744,08	717,16	705,05	645,29	696,17
Média	710,68	695,08	653,05	619,27	584,45	562,49	579,97	614,43	593,95
DP	81,82	90,76	90,31	149,18	131,02	179,75	175,09	118,56	168,06
CV	11,51	13,06	13,83	24,09	22,42	31,96	30,19	19,30	28,29
Salina									
1	681,23	610,94	672,31	695,94	652,70	658,99	689,82	697,68	632,89
2	712,64	712,54	690,89	678,64	683,49	647,54	705,10	688,51	639,03
3	PP	647,07	637,92	593,28	382,47	445,04	566,74	546,95	438,69
4	691,95	613,30	601,51	612,23	577,54	370,91	286,65	325,81	310,24
5	634,10	460,20	458,05	557,93	504,21	406,85	467,20	517,14	648,50
Média	679,98	608,81	612,14	627,60	560,08	505,87	543,10	555,22	533,87
DP	33,25	92,65	92,66	58,19	121,22	137,14	173,10	151,83	152,54
CV	4,89	15,22	15,14	9,27	21,64	27,11	31,87	27,35	28,57