UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE E DO TRÂNSITO GASTRINTESTINAL DE EQUINOS APÓS INJEÇÃO EPIDURAL DE MORFINA OU TRAMADOL

Cândice Mara Bertonha
Médica Veterinária

2014

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE E DO TRÂNSITO GASTRINTESTINAL DE EQUINOS APÓS INJEÇÃO EPIDURAL DE MORFINA OU TRAMADOL

Cândice Mara Bertonha

Orientador: Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

2014

Bertonha, Cândice Mara
B547a Avaliação da motilidade e do trânsito gastrintestinal de equinos após injeção epidural de morfina ou tramadol / Cândice Mara Bertonha. – – Jaboticabal, 2014
xi, 43 p. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2014
Orientador: Carlos Augusto Araújo Valadão
Banca examinadora: André Escobar, Juan Carlos Duque Moreno
Bibliografia

1. Opioide. 2. Espinhal. 3. Atividade Intestinal. 4. Lignina. 5. Cavalo I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:615.212.7:636.1

unesp UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE JABOTICABAL
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS DE JABOTICABAL

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE E DO TRÂNSITO GASTRINTESTINAL DE EQUINOS APÓS INJEÇÃO EPIDURAL DE MORFINA OU TRAMADOL

AUTORA: CÂNDICE MARA BERTONHA

ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAUJO VALADAO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de MESTRE EM CIRURGIA VETERINÁRIA , pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO ARAUJO VALADAO
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

Prof. Dr. ANDRÉ ESCOBAR
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

Prof. Dr. JUAN CARLOS DUQUE MORENO
Universidade Federal do Paraná / Curitiba/PR

Data da realização: 14 de julho de 2014.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

CÂNDICE MARA BERTONHA – nascida em 25 de março de 1985 em Santo André – SP e criada em São José do Rio Preto – SP. Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – FCAV (Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias) – Câmpus de Jaboticabal em dezembro de 2007. Em 2010, concluiu o Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária na área de Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais, no Centro Universitário de Rio Preto. No período de março de 2010 a dezembro de 2013 foi docente do Centro Universitário de Rio Preto. Ingressou no mestrado em março de 2012 no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária pela Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – FCAV (Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias) – Câmpus de Jaboticabal. Atualmente é docente na Universidade de Uberaba, ministrando as disciplinas de Práticas Hospitalares e Patologia e Clínica Cirúrgica de Grandes Animais.

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

Albert Einstein

Dedico,

À minha mãe, onde quer que ela esteja,

a pessoa que me guia mesmo na ausência

e a quem dedicarei todas as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Aos meus dois “Paulos” Geraldo Bertonha, meu pai e meu irmão, que são meus maiores incentivadores e as pessoas que mais acreditam em meu potencial e que em todas as situações me acalmam e confortam.

Ao meu orientador Professor Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão, meu eterno agradecimento por mais uma vez me orientar. A cada orientação aprendo mais, tanto na vida científica como na pessoal, com todos os conselhos desta pessoa tão sábia. Quero aprender muito mais ao lado dele.

Aos alunos de iniciação científica Marcelo Henrique Cruz e Murilo Takeda, os melhores ajudantes e companheiros que eu poderia ter ao lado para conduzir este projeto.

Aos enfermeiros Ricardo Dotoli, Fernando Silva e Júnior por me auxiliarem no manejo dos animais, de segunda a segunda, com o jeitinho calmo de cada um, visando sempre o bem-estar dos nossos animais.

Ao Centro Universitário de Rio Preto, por ceder suas instalações e animais, tornando possível a realização deste estudo. Em especial ao Professor MSc. Bruno Fornitano Cholfe, pela amizade e por auxiliar na parte burocrática da iniciação científica.

Aos meus companheiros de pós-graduação Darcio Zangirolami Filho, Cássia Maria Molinaro Coelho, Maristela de Cássia Seudo Lopes e Vitor Cibiac Sartori, por estarem sempre solícitos a me ajudar no que fosse possível.

À Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias e ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária, por fornecer todas as condições e ferramentas, para a concretização de mais uma etapa na minha vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. Paulo Aléscio Canola e ao Prof. Dr. André Escobar, por participarem do Exame Geral de Qualificação, contribuindo para a elaboração desta dissertação.

Ao Prof. Dr. André Escobar e ao Prof. Juan Carlos Duque Moreno, pelas sugestões e por levantarem diversos questionamentos durante a Defesa, que muito acrescentaram no resultado final.

Ao CNPq, por fornecer a bolsa de Mestrado na reta final, cooperando com a finalização deste projeto.

SUMÁRIO

	Página
Certificado da Comissão de Ética no uso de Animais	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	x
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. Morfina	6
2.2. Tramadol	8
2.3. Avaliação de trânsito intestinal	9
3. OBJETIVOS	11
4. MATERIAL E MÉTODOS	12
4.1. Comissão de Ética no uso de Animais	12
4.2. Animais	12
4.3. Delineamento experimental	12
4.4. Preparação dos animais	13
4.5. Procedimento experimental	13
4.6. Parâmetros avaliados e colheita de material	14
4.6.1. Avaliação da frequência cardíaca.....	14
4.6.2. Avaliação da frequência respiratória.....	14
4.6.3 Altura da cabeça	14
4.6.4 Temperatura retal	15
4.6.5. Avaliação da motilidade intestinal	15
4.6.6. Avaliação do trânsito intestinal	16
4.6.7. Latência para defecar	17
4.6.8. Avaliação de desconforto abdominal	17
4.7. Análise estatística	17
5. RESULTADOS	18

5.1. Frequência cardíaca 18
5.2. Frequência respiratória 19
5.3. Altura da cabeça 20
5.4. Temperatura retal 21
5.5. Avaliação da motilidade intestinal 22
5.6. Trânsito intestinal 27
5.7. Latência para defecar 28
5.8. Avaliação de desconforto abdominal 28
6. DISCUSSÃO 29
7. CONCLUSÃO 35
8. REFERÊNCIAS 36
9. APÊNDICE 43

unesp
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 008401/13 do trabalho de pesquisa intitulado **"Avaliação dos efeitos clínicos, comportamentais e do trânsito gastrintestinal em equinos após injeção de epidural com morfina"**, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Carlos Augusto Araújo Valadão está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação (COBEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 10 de maio de 2013.

Jaboticabal, 13 de maio de 2013.

Andrigo Barboza De Nardi

Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi
Coordenador - CEUA

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal - SP - Brasil
Tel. 16 3209 2600 - fax 16 3202 4275 www.fcav.unesp.br

AVALIAÇÃO DA MOTILIDADE E DO TRÂNSITO GASTRINTESTINAL DE EQUINOS APÓS INJEÇÃO EPIDURAL DE MORFINA OU TRAMADOL

RESUMO – A utilização de opioides produz analgesia, porém esta classe de fármacos possui uso restrito na espécie equina, pois pode desencadear alterações gastrintestinais e excitação em equinos. A utilização de opioides pela via epidural minimiza os efeitos adversos. Assim, oito equinos hígidos pesando 336,3 ± 33,4 kg foram utilizados em três grupos experimentais, com o objetivo de avaliar os efeitos clínicos, e no trânsito gastrintestinal da injeção epidural de morfina (0,2 mg/kg) ou tramadol (1,0 mg/kg) ou NaCl 0,9%. Foram avaliados os parâmetros clínicos, que compreenderam a frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, motilidade intestinal, altura de cabeça e latência para defecar. Manifestações de desconforto abdominal também foram investigadas após administração do opioide pela via epidural. Para a avaliação do trânsito intestinal foi utilizado o método Lipe®. Submeteram-se os dados à análise estatística entre momentos e entre os grupos, submetendo os dados paramétricos à análise de variância de uma via, com o reteste de Student-Newman-Keuls e os dados não paramétricos ao teste de Friedman ou Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn's, ambos com significância estabelecida em $p \leq 0,05$. A frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e altura de cabeça não apresentaram variações significativas. O escore de motilidade total (somatória dos quatro quadrantes) diminuiu em 40% aos 30, 60 e 90 minutos, após a injeção epidural de morfina. A morfina ou tramadol administrados pela via epidural não alteraram o trânsito intestinal. Nenhum quadro de desconforto abdominal foi evidenciado. Diante de tais achados, conclui-se que a morfina reduziu a motilidade intestinal sem alterar o trânsito intestinal de fase líquida enquanto o tramadol não alterou a motilidade ou trânsito intestinal.

Palavras-chave: opioide, espinhal, atividade intestinal, lignina, cavalo.

MOTILITY AND GASTROINTESTINAL TRANSIT OF HORSES FOLLOWING EPIDURAL MORPHINE OR TRAMADOL

ABSTRACT – Opioids provide analgesia, but have restricted use in horses because may lead to ileus and axcitement. Epidural opioids minimize side effects. Eight healthy horses (336.3 ± 33.4 kg) were used in three experimental groups to evaluate clinical, behavioral and gastrointestinal transit after epidural morphine (0.2 mg/kg) or tramadol (mg/kg) or NaCl 0.9%. Heart rate, respiratory rate, rectal temperature, intestinal motility, head height and time to first production of feces were evaluated. Intestinal transit was evaluated with the Lipe® method. The data were analyzed by a one-way analysis of variance or Friedman or Kruskal-Wallis and Student-Newman Keuls or Dunn's tests as a post hoc. A value of $p \leq 0.05$ was considered significant. Tramadol or morphine produced did not change change in heart rate, respiratory rate, rectal temperature, head height and time to first production of feces. Epidural morphine decreased the gastrointestinal sounds score of four quadrants at 30, 60 and 120 minutes. Epidural morphine or tramadol did not change the intestinal transit. Opioid epidural did not cause ileus or colic. It is concluded that morphine reduced intestinal motility without changing the intestinal transit while the tramadol did not change intestinal motility or gastrointestinal transit.

Keywords: opioid, spinal, intestinal activity, lignin, equine.

LISTA DE TABELAS

Tabela		Página
1	Médias (± DPM) da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	18
2	Médias (± DPM) da frequência respiratória (f_R), em movimentos por minuto (mpm), de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	19
3	Mediana em porcentagem (%) da altura de cabeça de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	20
4	Médias (± DPM) da temperatura retal (TR), graus Celsius (^oC), de equinos tratados com injeção epidural com NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	21
5	Mediana da somatória dos escores de motilidade intestinal dos quadrantes superior e inferior direito de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	23
6	Mediana da somatória dos escores de motilidade intestinal dos quadrantes superior e inferior esquerdo de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	24
7	Mediana da somatória dos escores de motilidade intestinal dos quatro quadrantes de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	25
8	Médias do Tempo Médio de Retenção (TMR), Taxa de Passagem (TxP) e do Tempo de Trânsito (TT) da fase líquida da digesta, de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	27

9 Distribuição da latência em defecar de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014 28

10 Mediana da somatória do escore de desconforto abdominal de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014 28

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Médias (± EP) da frequência cardíaca, em batimentos por minuto (bpm), de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), Teste de Student-Newman-Keuls (p≤0,05). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	18
2	Médias (±DPM) da frequência respiratória, em movimentos respiratórios por minuto (mpm), de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1 mg/kg de tramadol (GT n=7), Teste de Student-Newman-Keuls (p≤0,05). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	19
3	Porcentagem (%) de variação da altura de cabeça de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	20
4	Porcentagem (%) de variação de temperatura retal (TR) de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Student-Newman-Keuls p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	21
5	Medianas do escore da motilidade intestinal do quadrante direito de equinos tratados com anestesia epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	23
6	Medianas do escore da motilidade intestinal do quadrante esquerdo de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). Teste de Dunn's (p≤0,05). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	24
7	Medianas do escore da motilidade intestinal total de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014	25

8 Porcentagem (%) da variação da motilidade intestinal do lado direito de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014 26

9 Porcentagem (%) da variação da motilidade intestinal do lado esquerdo de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014 26

10 Porcentagem (%) da variação da motilidade intestinal total de equinos tratados com injeção epidural com NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤ 0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014 27

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descrição
%	Porcentagem
^{0}C	Graus Celsius
µ	Um
K	Kappa
Γ	Delta
A	Alpha
B	Beta
Λ	Lambda
Σ	Somatória
Hm	Nanômetro
mV	Milivolts
µg	Microgramas
Mg	Miligramas
mL	Mililitros
Kg	Quilogramas
NaCl	Cloreto de sódio
ANOVA	Análise de variância
Bpm	Batimentos por minuto
CAM	Concentração alveolar mínima
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
Co-EDTA	Complexo de cobalto ácido etilenodiaminotetracético
DPM	Desvio-padrão
EP	Erro padrão
FC	Frequência cardíaca
FCAV	Faculdade de Ciências Agrárias e Veteterinárias
f_R	Frequência respiratória
GC	Grupo controle
GI	Gastrintestinal
GM	Grupo morfina
GT	Grupo tramadol
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
LCR	Líquido cefalorraquidiano
Lipe	Lignina purificada e enriquecida
MB	Momento basal
M5	Cinco minutos após injeção epidural
M10	Dez minutos após injeção epidural
M20	20 minutos após injeção epidural
M30	30 minutos após injeção epidural

M40	40 minutos após injeção epidural
M50	50 minutos após injeção epidural
M60	60 minutos após injeção epidural
M120	120 minutos após injeção epidural
M240	240 minutos após injeção epidural
M360	360 minutos após injeção epidural
M480	480 minutos após injeção epidural
M720	720 minutos após injeção epidural
M960	960 minutos após injeção epidural
M1440	1440 minutos após injeção epidural
M2880	2880 minutos após injeção epidural
Mpm	Movimentos por minuto
QID	Quadrante inferior direito
QIE	Quadrante inferior esquerdo
QSD	Quadrante superior direito
QSE	Quadrante superior esquerdo
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato gastrintestinal
Ti	Intervalo de tempo entre o fornecimento do indicador e o tempo de coleta fecal
TMR	Tempo médio de retenção
TR	Temperatura retal
TT	Tempo de trânsito
TxP	Taxa de passagem
UNESP	Universidade Estadual Paulista

1. INTRODUÇÃO

A administração de fármacos pela via espinhal, principalmente anestésicos locais, faz parte da rotina anestesiológica. Porém esta classe de fármacos produz anestesia e bloqueio motor (IMBELLONI, 2002). A morfina é o opioide mais utilizado nas injeções epidurais em todas as espécies. Este fármaco é hidrossolúvel, se deslocando cranialmente, com tempo de latência maior e com ação analgésica prolongada (NATALINI, 2006).

A administração espinhal de morfina foi realizada por Behar et al. (1979), em seres humanos, com o propósito de facilitar a ação nos receptores opioides localizados na substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal e, se mostrou eficaz para tratar dores agudas ou crônicas.

Em que pese os benefícios da analgesia epidural induzida pelos opioides, existem relatos de efeitos adversos nos seres humanos e animais domésticos como: depressão respiratória, retenção urinária, oligúria, náusea, vômito, constipação, prurido, hipertermia, sedação, tremores musculares, excitação e hipotensão (COMBIE et al., 1981; LUTTI et al., 2002; DUARTE et al., 2004, SILVA; SAKATA; ISSY, 2004; FREITAS et al., 2008).

Assim, existe a preocupação constante quanto ao uso da morfina nos equinos, mesmo por via intravenosa, pelo risco de desencadeamento de atonia ileal, por diminuição da motilidade gastrintestinal (GI) (BOSCAN et al., 2006; MATTHEWS; CARROLL, 2007; MATTHEWS, 2009). No entanto, recentemente foi descrito que o uso da morfina por via epidural causa apenas redução temporária da motilidade GI, sem acarretar atonia de íleo (SANO et al., 2011).

O tramadol é classificado como agonista μ não-opioide, utilizado para o tratamento de dor discreta a moderada. Possui atividade analgésica nos receptores μ, mas também atua inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina. Na medicina equina são indicados mais estudos para avaliar a eficácia e os efeitos adversos deste fármaco (MATTHEWS, 2009).

Não há relatos do desenvolvimento do quadro de *ileus* após a administração de tramadol pela via epidural (NATALINI; ROBINSON, 2000; GIORGI; SACCOMANNI; ANDREONI, 2010). O tramadol interfere minimamente ou de modo

insignificante na motilidade GI, diferindo dos demais opioides, reduzindo discretamente os borborigmos intestinais quando administrado pela via intravenosa em equinos (SHILO et al., 2007).

Devido à escassez de informações a respeito do uso do tramadol em equinos, principalmente pela via epidural, buscou-se comparar o trânsito intestinal, as alterações clínicas e comportamentais, decorrentes da administração deste fármaco pela via epidural em equinos, comparando seus efeitos com os da morfina, administrada pela mesma via.

2. REVISÃO DE LITERATURA

A dor é considerada como uma experiência subjetiva, podendo estar associada à lesão tecidual ou ser mediada em resposta a um evento nocivo. Possuindo características individuais, dependentes dos estímulos ou mesmo do ambiente, com reflexos na temperatura, pulso, respiração e pressão arterial (SOUSA, 2002).

A dor não tratada pode ter consequências fisiológicas negativas, que podem atrasar a recuperação cirúrgica ou ter efeitos deletérios em longo prazo. O uso de analgésicos deve ser incluído como parte do plano terapêutico para qualquer paciente em que exista a possibilidade de sofrimento induzido pela dor (SELLON, 2009).

Os sinais clínicos da dor nos equinos podem ser sutis e, por vezes, não notados. Talvez por isso o uso de analgésicos nesta espécie, tem sido negligenciado. Os benefícios do uso de analgésicos incluem manutenção do escore corporal, redução do período de internação e do custo do tratamento (TAYLOR, 2005; MATTHEWS; CARROLL, 2007), além de respeitar questões éticas e humanitárias.

Os bloqueios espinhais podem produzir anestesia e analgesia. Devido a isso, sua utilização na medicina veterinária tem avançado bastante nos últimos anos. Há a comprovação da eficácia e segurança dos bloqueios epidurais em equinos (NATALINI, 2010).

A técnica epidural tem sido adotada devido à facilidade de execução, pelo custo baixo e praticidade. Ela foi descrita e adotada pela primeira vez em equinos no ano de 1925, sendo subsequentemente indicada para manobras obstétricas e procedimentos cirúrgicos da região perineal (MUIR, 2011).

Com a administração epidural ocorre facilitação da ligação do fármaco, devido à proximidade dos receptores sensoriais localizados no neuroeixo. Assim, as doses empregadas são significativamente menores, bem como os efeitos adversos, reduzindo o risco de complicações para o paciente (ROBINSON; NATALINI, 2002; VALADÃO; DUQUE; FARIAS, 2002).

A ação dos fármacos pela via epidural ocorre pela difusão na duramáter até atingir as raízes nervosas e a substância cinzenta do corno dorsal da medula

espinhal (BERNARDS; HILL, 1992). Pode ocorrer absorção sistêmica pelos vasos sanguíneos do espaço epidural, dependendo das propriedades físico-químicas de cada fármaco (COUSINS; MATHER, 1984).

O volume e a concentração são fatores relacionados com a qualidade e extensão do bloqueio. Ou seja, grandes volumes com baixas concentrações produzem bloqueios extensos, de baixa qualidade. Do mesmo modo, volumes pequenos com elevadas concentrações produzem bloqueio restrito e intenso (BERNARDS; HILL, 1992).

Existe a preocupação de identificar fármacos que possuam efeitos analgésicos sem causar paralisia motora, que pode ocorrer com o emprego de anestésicos locais. Os agonistas de receptores α-2 adrenérgicos, anestésicos dissociativos e opioides foram investigados, pois possuem vários efeitos adversos quando administrados sistemicamente em equinos, mas demonstram efeito analgésico após administração epidural (ROBINSON; NATALINI, 2002).

Os opioides têm sido uma ferramenta para o controle da dor, tanto na medicina quanto na medicina veterinária. O uso destes fármacos para induzir analgesia é restrito em equinos devido ao risco de produzir excitação após o uso isolado. Além disso, pode ocorrer estase intestinal após a administração sistêmica (MATTHEWS; CARROLL, 2007).

O uso intravenoso de opioides possui limitações devido aos efeitos adversos dose-dependentes, como excitação do Sistema Nervoso Central (SNC), estimulação locomotora, hipertensão e hipertermia. Acredita-se que esta excitação ocorra pela liberação de catecolaminas no cérebro, como a norepinefrina e dopamina, assim como pela ativação dos receptores opioides (COMBIE et al., 1981).

Pela presença de receptores opioides na substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal, a injeção espinhal de opioides necessita de menores doses, reduzindo assim os efeitos adversos (COUSINS; MATHER, 1984).

O caráter hidrofílico da morfina restringe a absorção sistêmica e reduz os efeitos supraespinhais pela via epidural, não alterando os parâmetros cardiorrespiratórios. Fármacos hidrofílicos possuem latência prolongada e maior tempo de ação analgésica pela via epidural (COUSINS; MATHER, 1984).

A ação dos opioides relaciona-se com a ligação aos receptores para a liberação endógena de neurotransmissores, chamados de peptídeos opioides (encefalinas, endorfinas e dinorfinas). Estes peptídeos são expressos pelos interneurônios opioidérgicos, uma das famílias de neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Os peptídeos inibem a liberação de glutamato, substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, a partir de estímulos aferentes nociceptivos, interagindo com os receptores de opioides (ATWEH; KUHAR, 1977; WOOD; GALLIGAN, 2004; KLAUMANN; WOUK; SILLAS, 2008).

Os três principais receptores são denominados de μ, δ e κ. Os receptores μ classificam-se ainda em μ-1 e μ-2, localizados ao longo da medula espinhal. Os receptores δ localizam-se nos segmentos cervicais e os κ no segmento lombossacral da medula espinhal (GOLDSTEIN; JAMES, 1984; VALADÃO; DUQUE; FARIAS, 2002; JANECKA; FICHNA; JANECKI, 2004; WOOD; GALLIGAN, 2004). A classificação dos opioides se fundamenta nas diferenças de atividade nos receptores de opioides. Classificam-se como agonistas, agonistas-antagonistas (mistos), antagonistas e agonistas parciais. Estes agentes exercem seus efeitos no SNC tanto na porção cerebral quanto na espinhal (GOLDSTEIN; JAMES, 1984).

À administração de morfina, encefalinas e β- endorfinas ou nociceptina abrem os canais de potássio, aumentando o potencial da membrana, quase atingindo o potencial de equilíbrio do potássio de 90 mV e bloqueiam o canal de cálcio. Isto previne a geração do potencial de ação necessário para liberação de neurotransmissores nas sinapses, junções neuromusculares e junções neuroepiteliais, suprimindo também a liberação da acetilcolina e substância P. Desta forma, ocorre o efeito antinociceptivo sem efeito significativo na função motora (COUSINS; MATHER, 1984; WOOD; GALLIGAN, 2004).

A função primária dos receptores opioides no Sistema Nervoso Entérico é suprimir a excitabilidade neuronal. Isto ocorre pela interrupção da neurotransmissão entre várias populações de neurônios entéricos, resultando em falha no funcionamento de interneurônios, neurônios secretores e músculomotores (WOOD; GALLIGAN, 2004).

Os receptores μ são distribuídos perifericamente no trato gastrintestinal (TGI), com algumas diferenças entre as espécies. Existem alguns elementos em comum

que incluem localização em submucosa e plexo mioentérico, localização nos neurônios Dogiel tipo I, compostos por neurônios motores e interneurônios, e proximidade com as células de Cajal, que funcionam como marcapasso para a motilidade GI. A presença dos receptores opioides nos interneurônios e neurônios secretores do TGI é importante para manter a homeostase intestinal, por coordenar os movimentos de propulsão e a secreção do TGI (DEHAVEN-HUDKINS et al., 2008).

2.1. Morfina

A morfina foi o primeiro opioide administrado pela via epidural em equinos, como descrito por Valverde el at. (1990). A morfina é classificada como agonista μ puro e analgésico potente, podendo causar excitação do SNC. Pode também reduzir a motilidade progressiva do intestino delgado e cólon, mas eleva os movimentos de mescla e o tônus do esfíncter. Estes efeitos contraindicam sua administração após cirurgias GI (DUCHARME, 2003). A morfina (0,1 mg/kg, IV, IM) pode ser utilizada de forma isolada para proporcionar analgesia ou, então, em associação com sedativo para facilitar a realização de procedimentos cirúrgicos em equinos na posição quadrupedal (MATTHEWS, 2009).

A ação analgésica dos opioides diminui a concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios. Em equinos a infusão contínua de morfina (0,1 mg/kg/h) ou dexmedetomidina pela via intravenosa reduz a CAM do isoflurano, porém esta redução é menor com uso do opioide (GOZALO-MARCILLA et al., 2013).

Os efeitos adversos da morfina que limitam sua utilização em equinos são dose-dependentes como, por exemplo, ingestão excessiva de alimentos e água, disforia, euforia, aumento da atividade locomotora, agitação, sudorese e tremores. A administração pela via intravenosa (100 - 170 μg/kg) pode causar incoordenação, além da redução da motilidade GI, contribuindo para a impopularidade da droga nos equinos, devido ao fato de promover *ileus* no pós-operatório (MIRCICA et al., 2003).

O primeiro relato do uso da morfina pela via epidural em equinos objetivou o controle da dor no pós-operatório de amputação de falange, em fêmea prenhe de elevado valor econômico. Com o uso do opioide, o animal apresentou a frequência

cardíaca dentro dos parâmetros fisiológicos, permaneceu por períodos prolongados em posição quadrupedal, além de ter comportamento e apetite normais. A analgesia perdurou entre seis a 18 horas, de acordo com a avaliação dos parâmetros clínicos (VALVERDE et al., 1990).

A concentração plasmática da morfina (0,1 mg/kg) aumenta significativamente após cinco minutos a administração por via epidural em equinos. A concentração da morfina no líquido cefalorraquidiano (LCR) se eleva significativamente aos 30 minutos após a epidural. A concentração plasmática da morfina foi significativamente maior do que no LCR de 60 até 120 minutos após a epidural. Esta diferença pode ser explicada pela natureza hidrofílica e baixa lipossolubilidade do fármaco (NATALINI, 2006).

A sinovite aguda foi induzida no membro torácico de pôneis, para se avaliar o efeito da morfina (0,1 mg/kg) pela via epidural. Ocorreu redução da motilidade intestinal, avaliada por auscultação, uma hora após a injeção epidural de morfina, mas nenhum animal apresentou quadro de desconforto abdominal. Durante o período avaliado (24 horas após a administração do fármaco), não ocorreu alteração nas frequências cardíaca e respiratória, nem na pressão arterial sistólica. A administração epidural de morfina proporcionou melhor qualidade de analgesia do que a buprenorfina, com período de latência de 30 minutos e adequada ação por, no mínimo, de 12 horas (FREITAS et al., 2011).

A maior preocupação quanto ao uso da morfina em equinos envolve a motilidade GI, pois há risco de desencadear quadro de cólica nos equinos. A morfina, na dose de 0,5 mg/kg pela via intravenosa, a cada 12 horas, durante seis dias, produziu redução da frequência de defecação, aumento no tempo de esvaziamento intestinal e diminuição da secreção de água nas fezes por 4 a 6 horas, levando ao desconforto abdominal (BOSCAN et al., 2006).

A morfina (0,1 mg/kg), pela via intravenosa, reduziu a motilidade significativamente no intestino grosso por 120 minutos. Neste mesmo estudo, constatou-se que a morfina causou apenas alterações leves e transitórias na motilidade intestinal, que foi restaurada após a segunda hora de avaliação (GUIRRO, 2008). Outro estudo realizado por Guirro et al. (2011), constatou que a

epidural realizada com morfina (0,1 mg/kg), xilazina ou clonidina em equinos, não diminui a latência para defecar.

Sano et al. (2011) comprovaram que a administração de 0,2 mg/kg de morfina pela via epidural em equinos, causa redução temporária da motilidade GI, sem acarretar quadro de *ileus* ou cólica. A motilidade GI foi avaliada pela administração de esferas de bário radiopacas pela via oral e coletadas durante seis dias, além da auscultação da motilidade GI realizada no período.

2.2. Tramadol

O tramadol é utilizado para o tratamento de dor moderada em seres humanos, com mecanismo de ação que se assemelha ao da codeína e da morfina (SHILO et al., 2007; GIORGI; SACCOMANNI; ANDREONI, 2010). Este fármaco não causa efeitos adversos como depressão respiratória, constipação ou sedação, característicos dos agonistas μ (NATALINI; ROBINSON, 2000).

Em estudo realizado por Giorgi, Saccomanni e Andreoni (2010), administrou-se tramadol pela via epidural (2,0 mg/kg) e todos os equinos manifestaram prolapso peniano (perdurando 30 minutos) associado com tremor intenso e ataxia, que foram observados cinco minutos após a realização da epidural. Movimentos de hiperflexão foram evidenciados enquanto os animais se locomoviam, com duração de 70 minutos. Alterações do SNC como excitação e aumento da atividade locomotora espontânea (ALE) também foram evidenciadas. A administração do tramadol (2,0 mg/kg) em equinos pelas vias intravenosa, intramuscular e oral desencadeou diminuição dos sons GI (SHILO et al., 2007).

O efeito cumulativo do tramadol, quando administrado pela via intravenosa, em equinos também foi avaliado. A cada 20 minutos doses crescentes do fármaco (0,1; 0,2; 0,4; 0.8 e 1,6 mg/kg) foram administradas. O escore para borborigmos intestinais diminuiu significativamente, quando comparado o momento que antecedeu o tratamento com o momento do término do tratamento. Tremores foram observados durante 40 minutos após o término do tratamento (DHANJAL et al.,2009).

O tramadol (1,0 mg/kg) ou a morfina (0,1 mg/kg) pela via epidural possuem indicação para o manejo da dor equina das regiões perineal e lombossacral. Existem diferenças regionais quanto à intensidade e duração da analgesia provida por estes dois fármacos, sendo que o tramadol possui início rápido de ação quando comparado à morfina, mas a duração é menor (NATALINI; ROBINSON, 2000).

2.3. Avaliação de trânsito intestinal

Existem diversos métodos para avaliar o trânsito intestinal, como por exemplo, o uso de marcadores que avaliam qualitativamente e quantitativamente diversos fenômenos biológicos ou nutricionais, tornando possível a monitoração da taxa de passagem. São substâncias utilizadas para estimar o fluxo de digesta, digestibilidade e produção fecal em várias espécies animais. O objetivo desta técnica é identificar e quantificar a concentração nas fezes (MACHADO et al., 2011).

Em equinos diversos marcadores foram utilizados para determinar o trânsito intestinal, como a associação do Co-EDTA (marcador de fase líquida) e cromo mordento à fibra de feno de c*oast cross* (marcador de fase sólida). Para o cálculo do trânsito intestinal com estes dois marcadores são necessários também o método de cinza insolúvel em ácido, que estima a produção total de fezes (OLIVEIRA et al., 2007).

Há um marcador de fase líquida denominado de lignina purificada e enriquecida (Lipe®), que se mostrou eficiente indicador de digestibilidade em estudos com várias espécies. Em equinos este método mostrou-se eficiente como indicador de digestibilidade, substituindo o método de coleta total das fezes, tornando possível o cálculo da produção fecal, pela espectroscopia no infravermelho (LANZETTA et al., 2009).

O método Lipe® possui baixo custo, além de necessitar de curto período de adaptação dos animais. Possui propriedades físico-químicas estáveis e grande consistência químico-estrutural. É considerado bom indicador de trânsito intestinal, pois pode ser recuperado nas fezes quase que em sua totalidade. Para a escolha do método algumas variáveis devem ser consideradas, como disponibilidade, simplicidade na análise e custo (LIMA et al., 2008; MACHADO et al., 2011).

Na validação do método Lipe® para equinos Lanzetta et al. (2009) obtiveram resultados para a recuperação fecal do marcador, semelhantes aos obtidos com a coleta de fezes. A taxa de recuperação fecal do Lipe® foi de 95,94%, enquanto que a taxa de recuperação fecal do óxido crômico foi 83,73%.

Em equinos submetidos à distensão do ceco por balão intraluminal e tratados com bolus de hioscina associada à infusão intravenosa contínua do mesmo fármaco ou cloreto de sódio 0,9%, o método Lipe® demonstrou segurança de seu uso com relação ao trânsito intestinal. Nesse estudo não houve diferença significativa no tempo médio de retenção, taxa de passagem e tempo de trânsito da fase líquida da digesta (PEREIRA, 2012).

3. OBJETIVOS

Avaliar as alterações na motilidade e no trânsito intestinal resultantes da administração de tramadol ou morfina em equinos pela via epidural.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Comissão de Ética no uso de Animais

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"- Câmpus de Jaboticabal, número 008401/13.

4.2. Animais

Foram utilizados oito equinos adultos (dois machos castrados e seis fêmeas não prenhes), com peso médio de 336,3 ± 33,4 kg e idade de 5,5 ± 1,3 anos. Durante o período experimental, os equinos ficaram alojados em piquetes, onde recebiam feno (*Cynodon sp*), sal mineral para equinos[1] e água *ad libitum*.

Os animais foram submetidos a exame físico completo, colheita de sangue para realização de hemograma e análise bioquímica (creatinina, uréia, aspartato aminotransferase e gama glutamiltransferase) e colheita de fezes para o exame de OPG (ovos por grama), com o objetivo de certificar adequada condição corpórea para a participação do estudo.

Previamente ao experimento, foi realizado equilíbrio dentário e vermifugação oral com ivermectina[2] em de todos os animais. Os equinos foram manejados diariamente para que ficassem condicionados ao tronco de experimentação.

4.3. Delineamento experimental

Os animais foram usados nos três grupos experimentais, com intervalo de, no mínimo, 15 dias entre cada ensaio experimental.

Em um grupo foi administrado 1 mg/kg de tramadol[3] (GT), no outro 0,2 mg/kg de morfina[4] (GM) e no grupo controle (GC) foi administrado NaCl 0,9%[5],

[1] Supra Sal - Supra - São Leopoldo, RS, Brasil.
[2] Ivermect Horse ® - Farmacampo - São José o do Rio Preto, SP, Brasil.
[3] Tramadon - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira, SP, Brasil.
[4] Dimorf- Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira, SP, Brasil.
[5] Solução Fisiológica, Cloreto de Sódio 0,9% - Laboratório Sonobiol Ltda - Pouso Alegre, MG, Brasil.

todos pela via epidural. O início do experimento foi padronizado para as 7h para evitar variações circadianas.

4.4. Preparação dos animais

Na tarde anterior ao início do experimento, os animais foram avaliados clinicamente e pesados. A colocação do cateter epidural foi realizada neste mesmo momento. Inicialmente realizou-se tricotomia da região sacrococcígea, seguida da antissepsia com clorexidine degermante e clorexidine alcoólico a 0,5%.

O espaço subcutâneo das vértebras sacrococcígeas foi infiltrado com 3 mL de cloridrato de lidocaína a 2%[6] sem vasoconstritor, realizando novamente antissepsia da área. O espaço sacrococcígeo foi identificado por palpação, durante a manipulação da cauda na direção dorsoventral. Após cinco minutos da anestesia da área, perfurou-se a pele com bisturi, para a colocação da agulha espinhal de Tuohy[7] no espaço epidural, confirmando sua localização correta pela ausência de resistência e teste da gota pendente. Em seguida introduziu-se o cateter epidural[8] cranialmente (15 centímetros) e realizou-se a fixação do mesmo à pele. Até o momento do início do experimeto, os animais foram mantidos em piquetes com livre acesso à água e alimentação.

4.5. Procedimento experimental

No dia do experimento os animais receberam a mesma dieta até o momento em que foram colocados no tronco de contenção, onde foi realizada a primeira aferição dos parâmetros pré-definidos, denominada de momento basal (MB). O procedimento experimental foi realizado sob condições naturais de climatização, com o tronco de contenção ao ar livre, com baixo fluxo de pessoas no horário do experimento. Em seguida, realizou-se sondagem nasogástrica, para administração de cinco gramas de marcador de trânsito intestinal[9] diluído em um litro de água. A sonda era retirada ao término da administração. Imediatamente a administração do marcador de trânsito intestinal, realizou-se a administração de tramadol ou morfina ou NaCl 0,9% pela via epidural. A aplicação foi padronizada em 2 minutos e o

[6] Xylestesin 2% - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda - Itapira, SP, Brasil.
[7] Agulha Peridural BD™ Tuohy 16G - BD – Curitiba, PR, Brasil.
[8] Cateter epidural Perifix 18G - B Braun Sharing Expertise – Melsugen, Alemanha.
[9] Lipe® - Produtos de Pesquisas Simões Saliba – Florestal, MG, Brasil.

volume final (mL) foi ajustado com NaCl 0,9%, de acordo com a equação 3,4+(0,013 x peso do animal em kg) (GOMEZ DE SEGURA et al., 1998).

Após a administração do tratamento, foi administrada solução de NaCl 0,9%, calculada de acordo com o tamanho do cateter (aproximadamente 1 mL), com o objetivo de empurrar o volume residual do tratamento do interior do cateter. Nos primeiros 60 minutos, os animais foram mantidos no tronco de contenção e logo após, retornaram ao piquete, onde receberam feno (*Cynodon sp*), sal mineral para equinos e água *ad libitum*. Os equinos voltaram ao tronco de contenção para a auscultação da motilidade intestinal e coleta de fezes nos demais momentos.

4.6. Parâmetros avaliados e colheita de material

4.6.1. Avaliação da frequência cardíaca

A frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), foi mensurada por meio de estetoscopia, na região do tórax, sobre o 5º espaço intercostal esquerdo, na altura do olécrano, durante um minuto. A avaliação foi realizada em MB, cinco minutos (M5), dez minutos (M10), 20 minutos (M20), 30 minutos (M30), 40 minutos (M40), 50 minutos (M50) e 60 minutos (M60) após a injeção epidural.

4.6.2. Avaliação da frequência respiratória

A frequência respiratória (f_R) foi mensurada por meio da contagem da movimentação do gradil costal, sendo observados e anotados os movimentos respiratórios durante um minuto (mpm). A avaliação da f_R foi em MB, M5, M10, M20, M30, M40, M50 e M60.

4.6.3. Altura da cabeça

A altura da cabeça do animal em relação ao solo foi observada em MB, M5, M10, M20, M30, M40, M50 e M60, com o auxílio de uma fita métrica fixada no tronco

de contenção. O valor basal foi utilizado para calcular a porcentagem de variação dos demais momentos.

4.6.4. Temperatura retal

A temperatura retal (TR) foi a última variável aferida, antes da coleta de fezes, para evitar desconforto do animal e alteração das demais variáveis. A aferição foi realizada em graus Célsius, utilizando o termômetro digital, direcionando-o para a mucosa retal. A aferição de temperatura retal foi feita em MB, M5, M10, M20, M30, M40, M50 e M60.

4.6.5. Avaliação da motilidade intestinal

A motilidade intestinal foi investigada pela auscultação dos quadrantes superior direito (QSD), para a avaliação da válvula íleo-cecal, ceco e cólon dorsal direito; superior esquerdo (QSE), para a avaliação do cólon dorsal esquerdo e intestino delgado; inferior direito (QID), para avaliação do cólon ventral direito e inferior esquerdo (QIE), para a avaliação do cólon ventral esquerdo. A auscultação foi realizada por no mínimo 30 segundos (60 segundos em casos de baixa frequência) em dois locais por quadrante. Cada quadrante recebeu um escore de motilidade intestinal, de acordo com Singh et al. (1997): 0 (ausência de sons); 1 (sons crepitantes, pouco audíveis e abafados, com frequência por minuto igual a um); 2 (sons crepitantes, pouco audíveis e abafados, com frequência de mais de uma vez por minuto); 3 (borborigmos audíveis e com frequência de uma vez por minuto) e 4 (borborigmos audíveis e com frequência de dois a quatro por minuto).

O procedimento foi realizado em MB, M10, M30, M60, 120 minutos (M120), 240 minutos (M240), 480 minutos (M480) e 960 minutos (M960) após a epidural. O valor basal foi utilizado para calcular a porcentagem de variação dos demais momentos. A auscultação da motilidade intestinal foi avaliada pelo mesmo avaliador em todo o experimento.

Os resultados da motilidade intestinal foram agrupados em escore da motilidade intestinal do lado direito (somatória dos escores dos QSD e QID), escore da motilidade intestinal do lado esquerdo (somatória dos escores dos QSE e QIE) e escore total (somatória dos escores dos quatro quadrantes). O valor basal do escore também foi utilizado para calcular a porcentagem de variação dos demais momentos, obtendo-se as porcentagem do escore da motilidade intestinal do lado direito, porcentagem do escore da motilidade do lado esquerdo e porcentagem do escore total.

4.6.6. Avaliação do trânsito intestinal

O trânsito intestinal foi avaliado pela utilização do método Lipe®, administrando-se cinco gramas da lignina purificada e enriquecida, diluídos em um litro de água, por sondagem nasogástrica em MB.

Fezes foram coletadas para avaliação do trânsito intestinal em MB (antes da administração pela via oral do Lipe®), M30, M60, M120, M240, 360 minutos (M360), M480, 720 minutos (M720), M960, 1440 minutos (M1440) e 2880 minutos (M2880) após a injeção epidural, pela palpação transretal, diretamente do reto do animal e condicionadas em tubo coletor. A quantidade de fezes coletada foi o suficiente para preencher dois tubos coletores universais[10]. As fezes foram congeladas (-20°C) por três meses para futuro processamento.

Após o descongelamento das fezes em temperatura ambiente, as amostras foram pré-secadas em estufa de ventilação forçada a 55°C e moídas em malha de 1-mm. Foi adicionado brometo de potássio a 1% nas fezes que foram submetidas à espectroscopia no infravermelho.

A razão logarítmica das bandas espectrais entre os comprimentos de onda λ1(1050 ηm) e λ3(1650 ηm) foi utlizada para a determinação da concentração do marcador. O tempo médio de retenção (TMR) da fase líquida das amostras foi calculado, utilizando a equação: TMR (horas) = Σmi x ti/ Σmi, onde mi=quantidade de indicador excretado no intervalo de tempo; ti=intervalo de tempo entre o fornecimento do indicador e o tempo de coleta fecal (SALIBA; PEREIRA; FERREIRA, 2003; GODOI et al., 2009).

[10] Frasco Coletor 80 mL – Prolab – São Paulo, SP, Brasil.

A taxa de passagem (TxP) da fase líquida foi estimada com o inverso da TMR: TxP (% h^{-1}) = 1/TMR. O tempo de trânsito (TT) foi estimado como o intervalo entre o fornecimento do indicador e o aparecimento inicial nas fezes (SALIBA; PEREIRA; FERREIRA, 2003; GODOI et al., 2009).

4.6.7. Latência para defecar

O intervalo entre a administração de tramadol ou morfina ou NaCl 0,9%, pela via epidural, e a primeira defecação do animal foi denominado de latência para defecar e anotado em minutos, em todos os procedimentos.

4.6.8. Avaliação de desconforto abdominal

Para a observação de possível manifestação de desconforto abdominal, foram utilizados escores adaptado de van Loon et al. (2010), descritos no Apêndice 1. As observações foram realizadas em MB, M30, M60, M120, M240, M360, M480, M720, M960, M1440 e M2880.

4.7. Análise Estatística

O *Scientific Data Analysis and Graphing Software* (Sigma Plot 11.0) foi utilizado para a realização das análises estatísticas. Os dados foram submetidos inicialmente ao teste de normalidade Shapiro-Wilk.

Os dados relativos às variações da FC, f_R, TR e trânsito intestinal foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via, com repetições múltiplas. As médias entre cada momento dos grupos e dos momentos dentro de cada grupo foram comparadas pelo teste de Student-Newman-Keuls ($p \leq 0,05$), para detecção das diferenças significativas.

A porcentagem da altura de cabeça, os escores da motilidade intestinal, a porcentagem dos escores da motilidade intestinal, a latência para defecar e os escores das alterações comportamentais foram submetidos ao teste de Friedman (mesmo grupo) e Kruskal-Wallis (entre grupos), seguido pelo teste de Dunn's, para detecção das diferenças significativas ($p \leq 0,05$).

5. RESULTADOS

5.1. Frequência cardíaca

A frequência cardíaca não apresentou diferença significativa entre momentos nem entre grupos e os valores permaneceram dentro dos valores fisiológicos (Tabela 1 e Figura 1).

Tabela 1 – Médias (± DPM) da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto (bpm), de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

FC (bpm)	MB	M5	M10	M20	M30	M40	M50	M60
GC	42 ± 7	40 ± 5	40 ± 5	40 ± 4	44 ± 5	44 ± 7	44 ± 5	42 ± 6
GM	44 ± 4	46 ± 7	47 ± 9	46 ± 8	51 ± 7	48 ± 11	50 ± 10	51 ± 7
GT	44 ± 6	44 ± 7	43 ± 7	44 ± 7	44 ± 8	46 ± 6	47 ± 6	47 ± 4

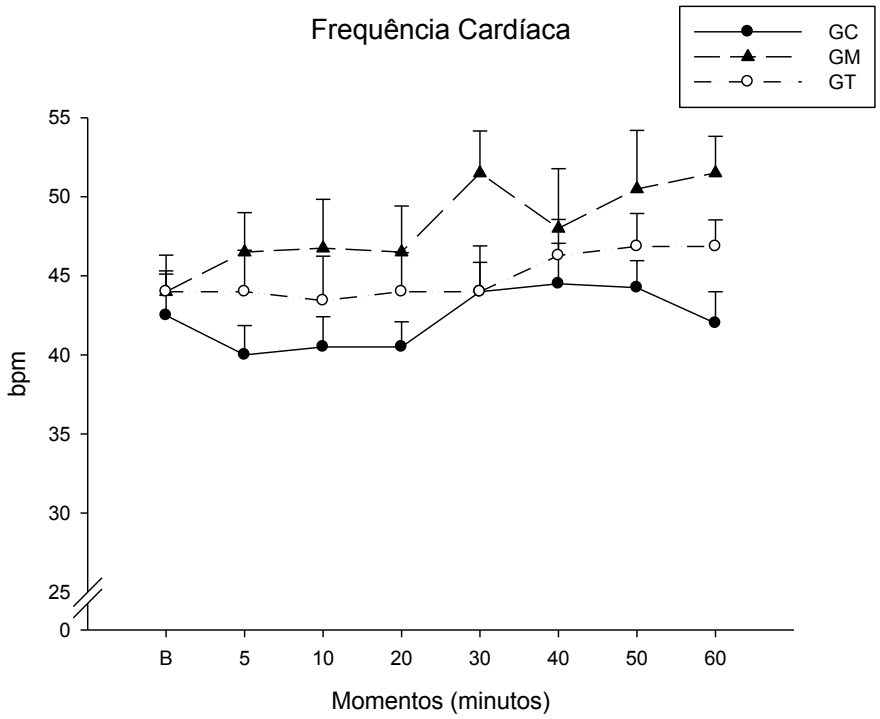

Figura 1 – Médias (± EP) da frequência cardíaca, em batimentos por minuto (bpm), de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), Teste de Student-Newman-Keuls (p≤0,05). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

5.2. Frequência respiratória

A frequência respiratória não apresentou diferença significativa entre momentos e entre grupos e permanece dentro dos valores fisiológicos (Tabela 2 e Figura 2).

Tabela 2 – Médias (± DPM) da frequência respiratória (f_R), em movimentos por minuto (mpm), de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

f_R (mpm)	MB	M5	M10	M20	M30	M40	M50	M60
GC	12 ± 2	13 ± 3	12 ± 3	11 ± 3	12 ± 2	12 ± 2	12 ± 2	12 ± 2
GM	12 ± 2	11 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 1
GT	13 ± 2	14 ± 2	14 ± 2	15 ± 2	14 ± 3	15 ± 3	14 ± 2	14 ± 2

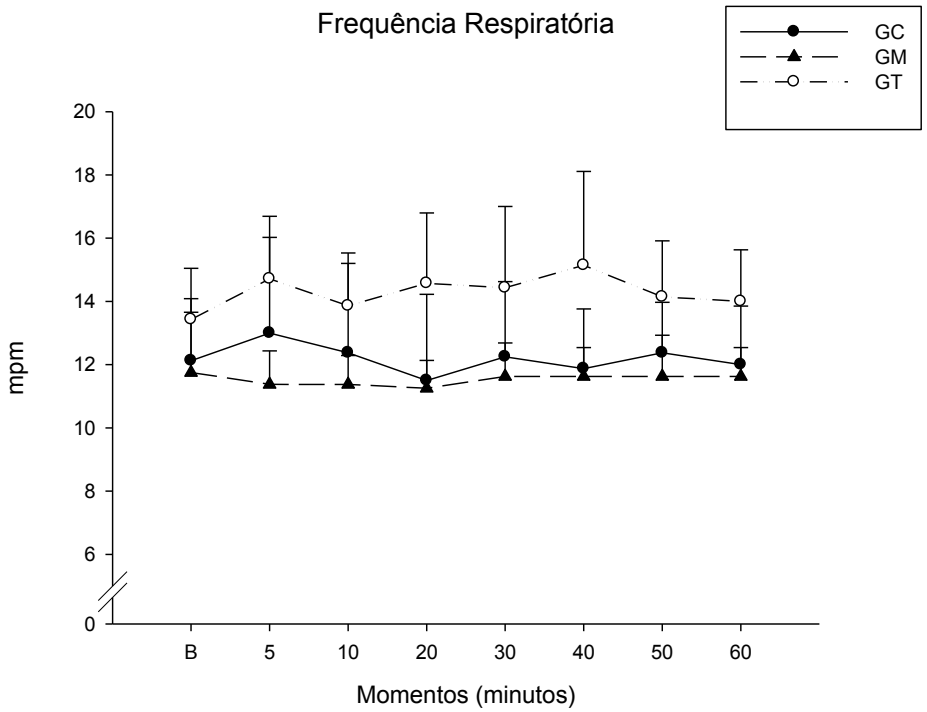

Figura 2 – Médias (±DPM) da frequência respiratória, em movimentos respiratórios por minuto (mpm), de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1 mg/kg de tramadol (GT n=7), Teste de Student-Newman-Keuls (p≤0,05). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

5.3. Altura da cabeça

A altura de cabeça não apresentou diferença significativa entre momentos nem entre os grupos (Tabela 3 e Figura 3).

Tabela 3 – Mediana em porcentagem (%) da altura de cabeça de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

		MB	M5	M10	M20	M30	M40	M50	M60
GC	Mediana	100	97	99	100	100	98	100	98
		(100-100)	(95-99)	(97-100)	(95-101)	(93-101)	(93-100)	(94-100)	(96-100)
GM	Mediana	100	97	96	97	97	96	96	97
		(100-100)	(95-99)	(94-98)	(94-98)	(93-98)	(93-99)	(92-99)	(94-101)
GT	Mediana	100	98	93	93	95	89	89	91
		(100-100)	(95-103)	(91-101)	(86-96)	(82-96)	(85-95)	(84-97)	(86-95)

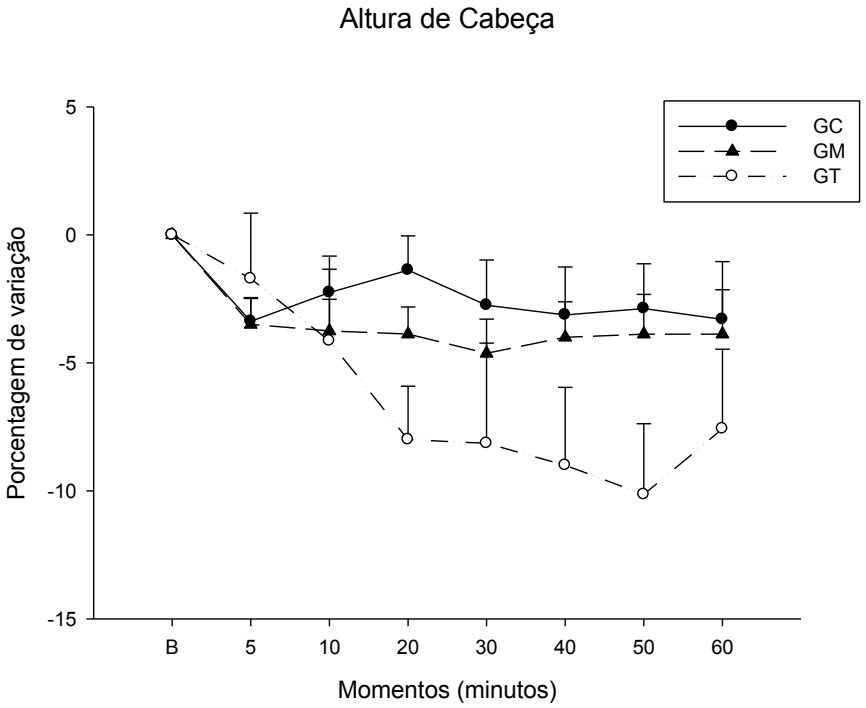

Figura 3 – Porcentagem (%) de variação da altura de cabeça de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

5.4. Temperatura retal

Os valores médios da temperatura retal estão descritos na Tabela 4 e na Figura 4. No GC ocorreu aumento significativo a partir de MB, permanecendo até a última aferição. No GM constatou-se aumento significativo em M20 e M60 em relação ao MB.

Tabela 4 – Médias (± DPM) de temperatura retal (TR), graus Celsius (^{o}C), de equinos tratados com injeção epidural com NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

TR (^{0}C)	MB	M5	M10	M20	M30	M40	M50	M60
GC	36,8 ± 0,3	37,1 ± 0,5*	37,2 ± 0,5*	37,1 ± 0,4*	37,2 ± 0,5*	37,3 ± 0,4*	37,4 ± 0,5*	37,4 ± 0,4*
GM	36,9 ± 0,7	37,3 ± 0,4	37,3 ± 0,6	37,4 ± 0,6*	37,3 ± 0,5	37,3 ± 0,6	37,2 ± 0,6	37,4 ± 0,5*
GT	37,2 ± 0,6	37,4 ± 0,5	37,6 ± 0,5	37,6 ± 0,5	37,5 ± 0,5	37,4 ± 0,5	37,5 ± 0,4	37,5 ± 0,4

* Diferença (Teste de Student-Newman-Keuls p≤0,05) em relação ao MB.

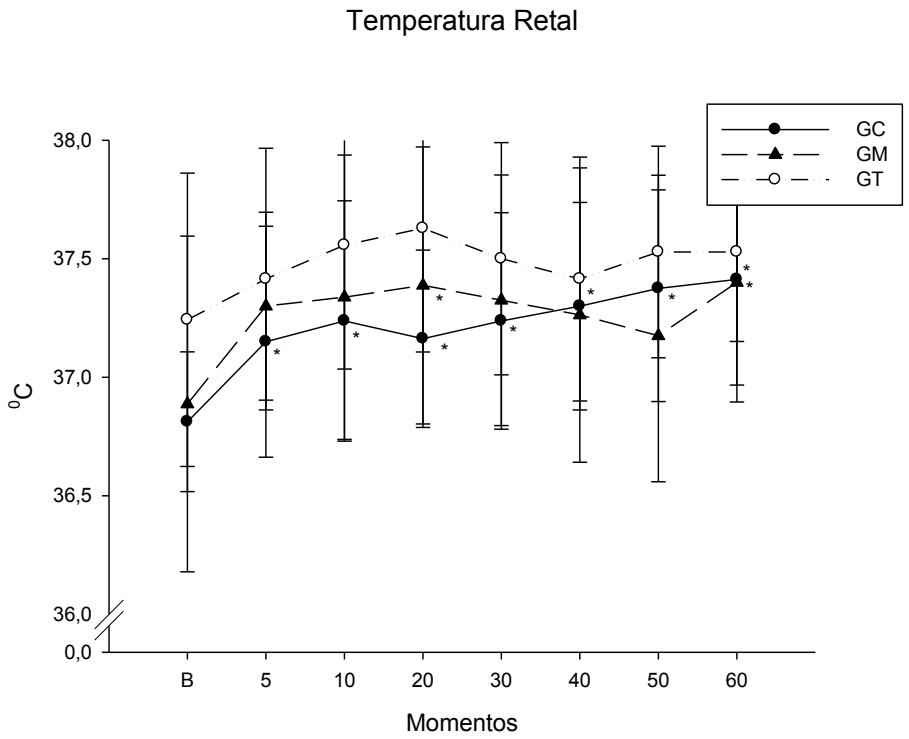

Figura 4 – Médias (±DPM) da temperatura retal (TR) de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Student-Newman-Keuls p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

5.5. Avaliação da motilidade intestinal

Os escores da motilidade intestinal do lado direito, do lado esquerdo e total, estão descritos nas Tabelas 5, 6 e 7 e nas Figuras 5, 6 e 7, respectivamente. As porcentagens dos escores da motilidade intestinal do lado direito, do lado esquerdo e total estão ilustradas nas Figuras 8, 9 e 10 respectivamente.

Ocorreu redução significativa ($p \leq 0,05$) do escore da motilidade intestinal do lado direito no GM entre MB e M30. Em porcentagem, as mesmas alterações significativas foram constatadas, com redução significativa de 40% da motilidade intestinal do lado direito entre MB e M30.

Não houve diferença significativa no escore da motilidade do lado esquerdo entre os momentos nem entre os grupos. Em porcentagem, no GM, ocorreu redução significativa de 40% da motilidade intestinal do lado esquerdo entre MB e M60.

O escore da motilidade intestinal total diminuiu significativamente no GM em M30, M60 e M120, quando comparados ao MB. Em porcentagem foram constatadas as mesmas alterações, com redução significativa de 40% da motilidade intestinal total entre MB e M30, M60 e M120 no GM.

Tabela 5 – Mediana da somatória dos escores de motilidade intestinal dos quadrantes superior e inferior direito de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

		MB	M10	M30	M60	M120	M240	M480	M960
GC	Mediana	5	5	5	5	5	5	5	6
		(5-6)	(4-5)	(5-5)	(4-5)	(4-6)	(5-6)	(5-6)	(4-6)
GM	Mediana	6	4	3*	3	3	6	6	6
		(5-6)	(3-4)	(2-4)	(2-5)	(2-4)	(4-6)	(5-6)	(5-6)
GT	Mediana	6	5	5	6	6	5	6	6
		(5-6)	(4-6)	(4-5)	(4-6)	(4-6)	(5-6)	(6-6)	(6-6)

* Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB.

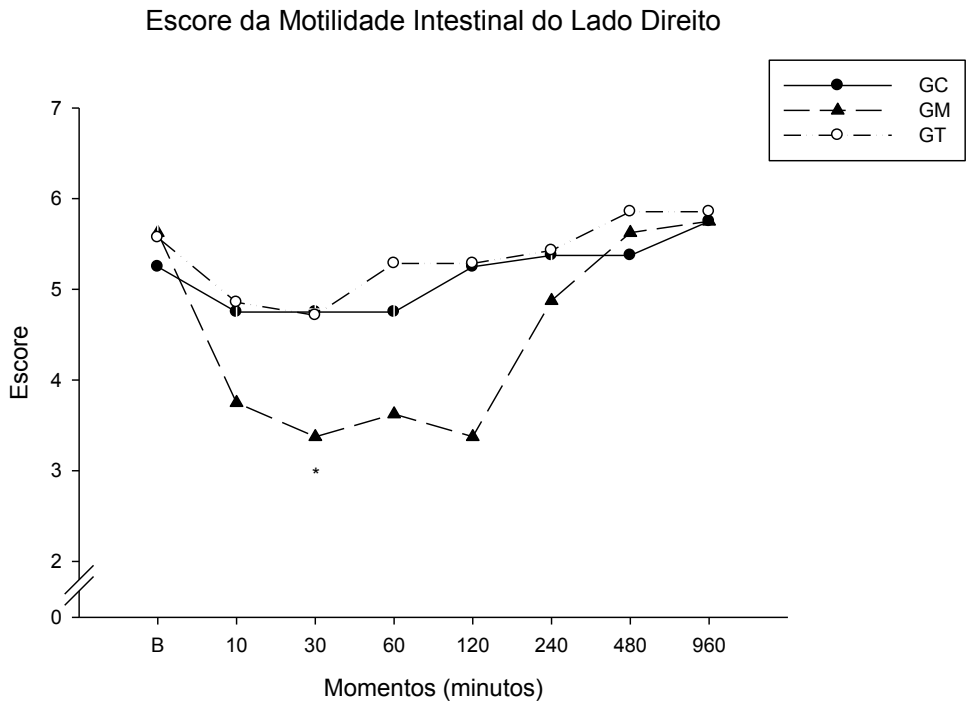

Figura 5 – Medianas do escore da motilidade intestinal do quadrante direito de equinos tratados com anestesia epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

Tabela 6 – Mediana da somatória dos escores de motilidade intestinal dos quadrantes superior e inferior esquerdo de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

		MB	M10	M30	M60	M120	M240	M480	M960
GC	Mediana	6	6	6	5	6	6	6	6
		(5-6)	(5-6)	(5-6)	(5-6)	(6-6)	(6-6)	(5-6)	(5-6)
GM	Mediana	6	5	4	3	4	5	6	6
		(6-6)	(4-6)	(3-4)	(2-4)	(3-5)	(4-6)	(6-6)	(6-6)
GT	Mediana	6	6	6	6	6	6	6	6
		(6-6)	(6-6)	(4-6)	(6-6)	(6-6)	(6-6)	(6-6)	(6-6)

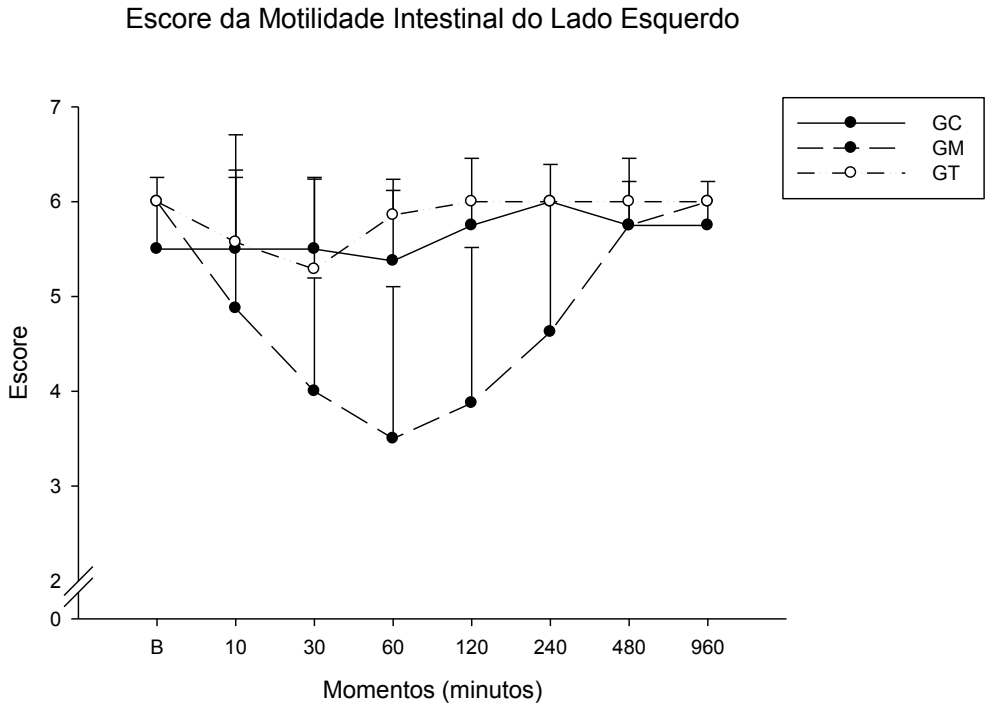

Figura 6 – Medianas do escore da motilidade intestinal do quadrante esquerdo de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). Teste de Dunn's ($p \leq 0,05$). FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

Tabela 7 – Mediana da somatória dos escores de motilidade intestinal dos quatro quadrantes de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

		MB	M10	M30	M60	M120	M240	M480	M960
GC	Mediana	11	11	11	10	11	11	11	12
		(10-12)	(9-11)	(10-11)	(10-11)	(10-12)	(11-12)	(10-12)	(11-12)
GM	Mediana	12	9	7*	7*	7*	11	11	12
		(11-12)	(8-10)	(5-8)	(5-9)	(5-9)	(8-12)	(11-12)	(11-12)
GT	Mediana	12	11	10	12	12	11	12	12
		(11-12)	(10-12)	(10-11_	(10-12)	(10-12)	(11-12)	(12-12)	(12-12)

* Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB.

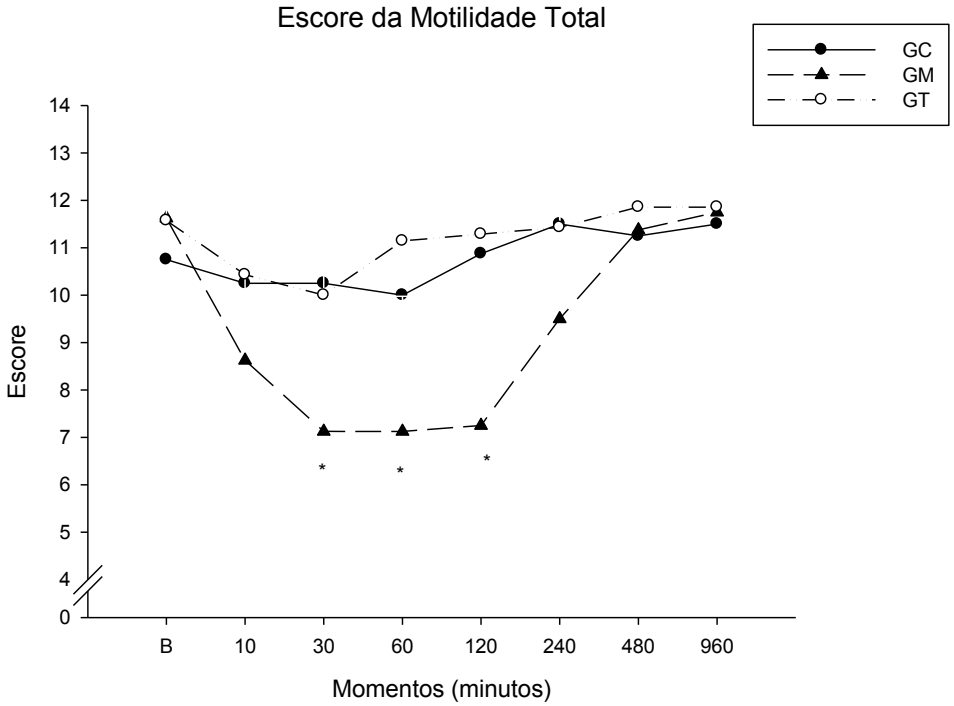

Figura 7 – Medianas do escore da motilidade intestinal total de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

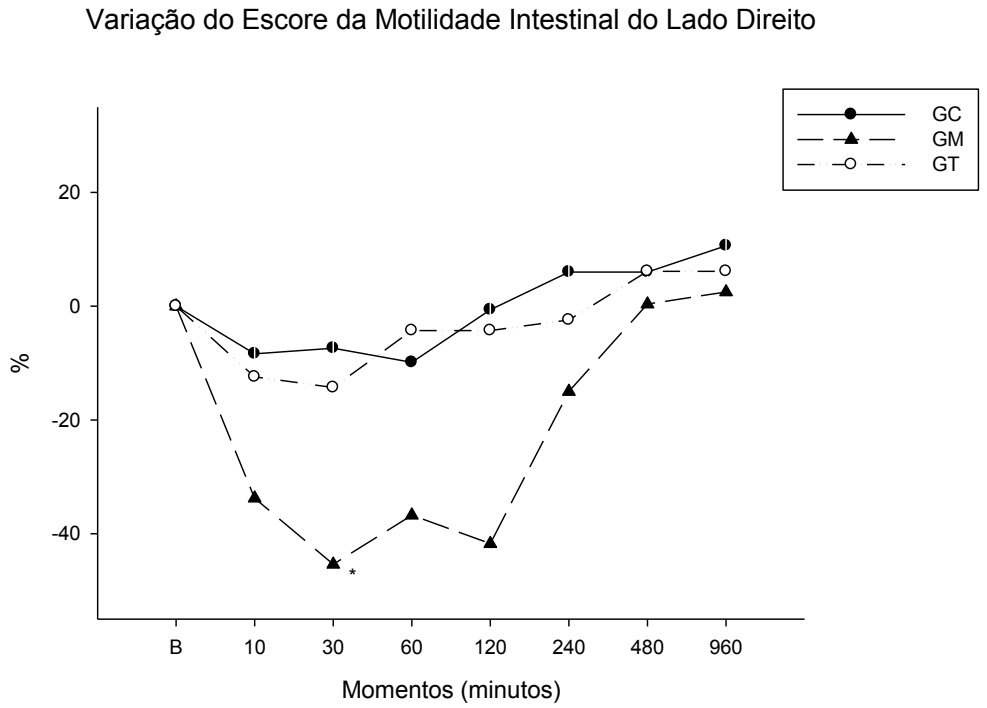

Figura 8 – Porcentagem (%) da variação da motilidade intestinal do lado direito de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

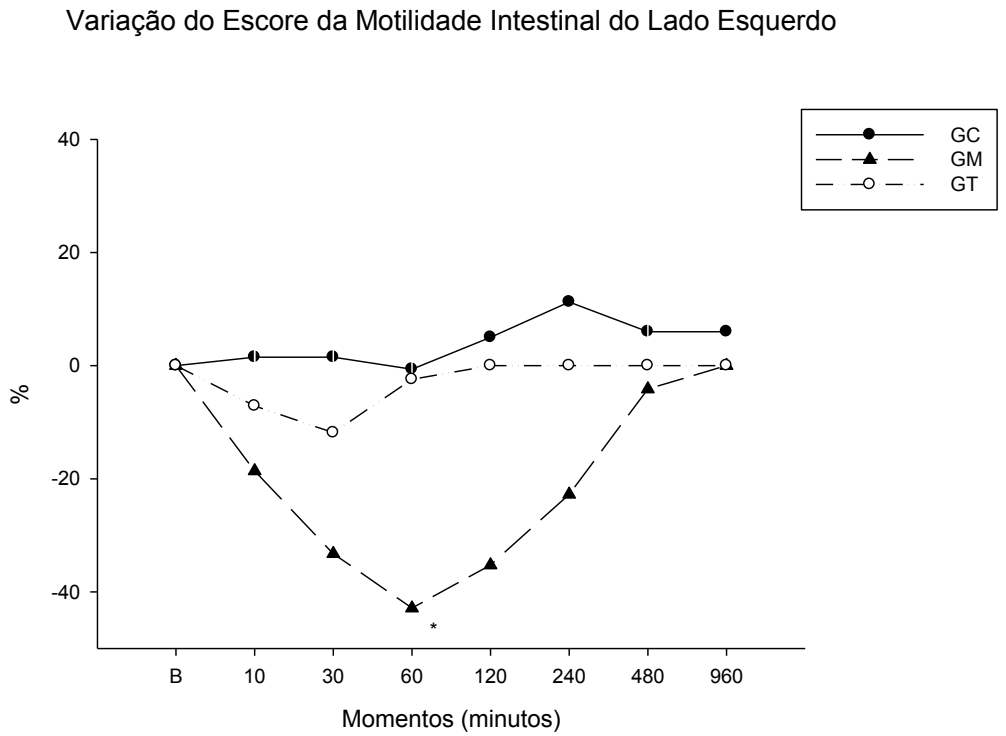

Figura 9 – Porcentagem (%) da variação da motilidade intestinal do lado esquerdo de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

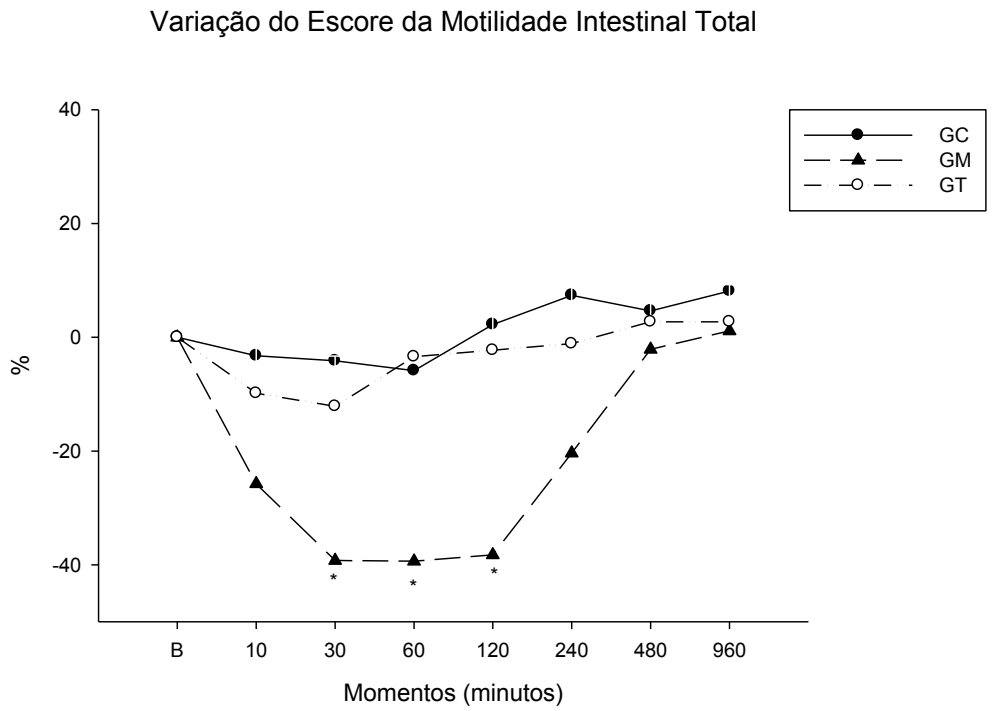

Figura 10 – Porcentagem (%) da variação da motilidade intestinal total de equinos tratados com injeção epidural com NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7). * Diferença (Teste de Dunn's p≤ 0,05) em relação ao MB. FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

5.6. Trânsito Intestinal

As fezes foram processadas e encaminhadas ao Laboratório de Produtos e Pesquisa Simões Saliba, onde foram mensuradas as concentrações de Lipe® (Tabela 8). Não foram constatadas diferença significativa no TMR, TxP e TT entre os tratamentos.

Tabela 8 - Médias do Tempo Médio de Retenção (TMR), Taxa de Passagem (TxP) e do Tempo de Trânsito (TT) da fase líquida da digesta, de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

	GC	**GM**	**GT**
TMR (horas)	10,49	10,81	12,07
TxP (% horas)	0,096	0,096	0,083
TT (horas)	1,5	1,5	1,5

5.7. Latência para defecar

A latência para defecar foi distribuída em intervalo de tempo, descrita na Tabela 9 e não foi significativa.

Tabela 9 – Distribuição da latência em defecar de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

Intervalo (minutos)	GC	GM	GT
0 - 150	75%	37,50%	71,40%
150 - 300	25%	12,50%	14,30%
300 - 450	0%	37,50%	14,30%
450 - 600	0%	12,50%	0%

5.8. Avaliação de desconforto abdominal

As medianas dos escores de desconforto abdominal (Tabela 10), de acordo com van Loon et al. (2012), não apresentaram diferenças significativas quando comparados ao MB.

Apenas um animal do GM apresentou alterações transitórias aos 30 minutos após a injeção epidural, como tremores musculares, movimentos de cavar o chão e chutar o abdômen. O mesmo animal manifestou tremores musculares aos 60 minutos após injeção epidural, com duração de um minuto.

Tabela 10 – Mediana da somatória do escore de desconforto abdominal de equinos tratados com injeção epidural de NaCl 0,9% (GC n=8) ou 0,2 mg/kg de morfina (GM n=8) ou 1,0 mg/kg de tramadol (GT n=7), FCAV/UNESP – Jaboticabal, 2014.

		MB	M30	M60	M120	M240	M360	M480	M720	M960	M1440	M2880
GC	Mediana	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(0-1)	(0-1)	(0-0,5)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)
GM	Mediana	1	2	1,5	1	0	0	0	0	0	0	0
		(0-1)	(1-4)	(1-3)	(0-1)	(0-0,5)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)
GT	Mediana	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		(1-1,75)	(0,25-1)	(0,25-2)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)	(0-0)

6. DISCUSSÃO

A utilização da morfina pela via epidural reduziu o escore da motilidade intestinal, mas não reduziu o trânsito intestinal, além de não ter causado quadro de desconforto abdominal relevante nos equinos deste estudo. Já o tramadol pela via epidural em equinos não reduziu a motilidade intestinal nem o trânsito intestinal, sem manifestar efeitos adversos como tremores musculares e sudorese.

Para assegurar o espraimento rostral do opioide no canal vertebral e evitar interferências no resultado, empregou-se o cálculo do volume final conforme proposto por Gomez de Segura et al. (1998). Assumindo-se esta padronização o volume administrado no espaço epidural não ultrapassou 10 mL. Estudo com maior volume foi realizado por Natalini; Robinson (2000), que utilizaram volume final de 20 mL na injeção epidural de opioides em equinos e concluíram que este volume é doloroso, pela compressão dos nervos espinhais sacral e lombar, podendo influenciar resultados.

Estudos empregando a injeção epidural de morfina, nas diferentes espécies, incluindo cães e equídeos, estabeleceram a dose de 0,1 mg/kg como eficaz para a produção de analgesia (NATALINI; ROBINSON, 2000; VALADÃO, MAZZEI, OLESKOVICZ, 2002; FREITAS et al., 2011; GUIRRO et al., 2011). Porém, Sano et al. (2011) utilizaram a dose de 0,2 mg/kg de morfina pela via epidural em equinos para avaliar de forma inédita os efeitos do fármaco no trânsito intestinal, relatando atraso inicial no trânsito intestinal. Sendo assim, buscou-se utilizar diferente metodologia para avaliar os efeitos no trânsito intestinal em equinos após a injeção epidural de 0,2 mg/kg de morfina com o uso do marcador Lipe®..

Em que pese os relatos sobre os efeitos negativos dos opioides no trânsito intestinal, mesmo que o tramadol produza efeito analgésico quando administrado por via epidural, na dose de 1,0 mg/kg, em equinos (NATALINI; ROBINSON, 2000) ainda não se avaliaram seus efeitos sobre trânsito intestinal. Devido à escassez de informações sobre os possíveis efeitos da injeção epidural do tramadol (1,0 mg/kg) sobre o trânsito intestinal de equinos, buscou-se comparar os efeitos do tramadol com os da morfina (0,2 mg/kg) injetada pela mesma via neste parâmetro.

Existem relatos de que o tramadol não interfere na motilidade intestinal quando administrado pelas vias oral ou intravenosa, na dose de 2,0 mg/kg, em

equinos (MOLNAR, 2013). Porém, Franco et al. (2014), constataram diminuição dos escores da motilidade intestinal após a administração de 2,0 mg/ kg de tramadol pela via intravenosa, que persistiu por 60 minutos.

Shilo et al. (2007) constataram que a dose de 2,0 mg/kg de tramadol pela via intravenosa, desencadeou sinais de desconforto abdominal em um equino. No que se refere aos dados obtidos no presente estudo, com a injeção epidural do tramadol em equinos, não se observaram alterações no escore da motilidade intestinal e nem na latência para defecar. O presente estudo não foi cego, mas o avaliador da motilidade intestinal foi o mesmo em todos os parâmetros, possuindo experiência na avaliação deste parâmetro.

Não foram encontrados relatos de desconforto abdominal induzidos pela diminuição da motilidade intestinal após a injeção epidural de morfina (FREITAS et al., 2011; SANO et al., 2011; MARTIN-LORES, 2014). Observou-se que a injeção epidural da morfina nos equinos do presente estudo diminuiu em 40% o escore da motilidade intestinal. Como consequência desta alteração, foi registrado atraso na defecção em 50% dos animais, pois eles somente defecaram no período compreendido entre cinco a dez horas, após a injeção da morfina. Por outro lado, Guirro et al. (2011), não observaram alteração na latência para defecar em equinos após a injeção epidural de morfina. Deve-se destacar que a dose de morfina empregada pela via epidural, por esses autores foi 50% menor.

A interferência dos opioides na motilidade intestinal pode ser explicada pela presença de receptores opioides no sistema nervoso entérico, causando redução da contratilidade da musculatura lisa e modificando a atividade propulsiva intestinal (WOOD; GALLIGAN, 2004). Em diversos segmentos intestinais há neurônios que possuem receptores nicotínicos colinérgicos e a inibição desses neurônios ocasionada pela morfina resulta na diminuição do tônus colinérgico, por reduzir a liberação da acetilcolina (CALIGNANO; MONCADA; DI ROSA, 1991).

Considerando que a auscultação dos movimentos intestinais é um método subjetivo, buscou-se complementar a avaliação do trânsito intestinal objetivamente. O método Lipe® foi eleito para avaliação do trânsito intestinal, pois foi validado anteriormente em equinos (LANZETTA et al., 2009; PEREIRA, 2012). Com a utilização deste método foi possível constatar que a taxa de passagem do marcador

foi a mesma nos grupos controle e morfina, mesmo com redução dos escores da motilidade intestinal após a injeção epidural de morfina. Por sua vez, a metodologia Lipe® não acusou modificação no trânsito intestinal após injeção epidural de tramadol.

Sano et al. (2011) utilizaram esferas radiopacas, as quais eram recuperadas nas fezes, para avaliação do trânsito intestinal após a injeção epidural de morfina (0,2 mg/kg) em equinos. O tempo de trânsito das esferas aumentou em cinco horas após a injeção epidural de morfina com relação ao grupo controle. Além disso, ocorreu atraso no primeiro aparecimento das esferas nas fezes em três horas, mesmo sem alterações na auscultação da motilidade intestinal. No entanto, este atraso não pode ser comprovado quando o trânsito intestinal foi medido pelo método Lipe® no presente estudo.

A precisão do atraso do aparecimento das esferas nas fezes após a injeção epidural de morfina em equinos constatado por Sano et al. (2011), pode ser comprometida pela demora na primeira contagem de esferas, que ocorreu após 12 horas da injeção epidural. A contagem das esferas foi realizada após realização de radiografia das fezes, podendo ocorrer sobreposição das mesmas, prejudicando a precisão do resultado.

Diferindo do presente estudo, Sano et al. (2011), utilizaram o agonista de receptores adrenérgicos tipo α2 xilazina (0,2 mg/kg) pela via intravenosa, para facilitar a injeção epidural, podendo ter contribuído para o atraso da recuperação das esferas nas fezes. Além do mais, vale ressaltar que se trata de duas metodologias distintas, sendo o Lipe®, um marcador de fase líquida.

As esferas radiopacas também foram empregadas por Martin-Flores et al. (2014) para avaliar o trânsito intestinal, em equinos após a injeção epidural de morfina (0,1 mg/kg) submetidos à criptorquidectomia via laparoscopia sob anestesia geral. Com este modelo experimental, não foram constatadas alterações no trânsito intestinal, diferindo dos resultados de Sano et al. (2011), com a mesma metodologia para avaliação desse parâmetro. A diferença dos dois estudos, pode ser atribuída a doses diferentes da morfina, a anestesia geral e ao estímulo doloroso presentes no estudo de Martin-Flores et al. (2014).

Uma limitação na determinação do trânsito intestinal é a amostragem da digesta, pois ocorre divisão nas fases líquida e sólida, por isso uma amostragem não representativa da digesta pode acontecer quando se usa um único indicador, sendo o Lipe® um marcador exclusivo de fase líquida. Para minimizar a possibilidade da digesta em se separar durante a coleta, recomenda-se a utilização de indicadores com afinidade pelas diferentes fases da digesta (líquida e sólida) ou então que os indicadores estejam distribuídos uniformemente entre as fases (FAICHNEY, 1980; QUEIROZ et al., 2011). Porém foi constatado que o marcador de fase líquida Lipe® apresentou recuperação nas fezes igual a 95, 94% em equinos (LANZETTA et al., 2009).

Além dos relatos de efeitos adversos sobre o trânsito gastrintestinal, sempre existe o risco do aumento da atividade locomotora ou excitação após a injeção sistêmica de opioides em equinos. Pela via intravenosa, o tramadol pode causar tremores musculares, comportamento estereotipado (levantar e baixar a cabeça repetidamente), ataxia e ptose labial (SILVA JÚNIOR, 2011; FRANCO et al., 2014).

Mesmo Natalini; Robinson (2000) terem relatado que alguns equinos apresentaram movimentação de cabeça e inquietação no tronco de contenção após a injeção epidural de morfina (0,1 mg/kg) ou tramadol (1,0 mg/kg), neste estudo apenas um animal manifestou alterações transitórias. Mesmo empregando o dobro da dose de morfina, as alterações constatadas em um equino não foram de relevância clínica.

As alterações que indicam desconforto abdominal foram observadas após 30 minutos, após a injeção epidural de morfina, mas foram transitórias, com distribuição anormal de peso e movimentos de cavar ocasionais. Por outro lado, sabe-se que a dose de 0,1 mg/kg de morfina aplicada pela mesma via não induziu alteração comportamental (GUIRRO et al., 2011). De fato, não ocorreram alterações na altura da cabeça em relação ao solo no presente estudo (GUIRRO, PEROTTA, VALADÃO, 2011).

O prurido é outro efeito adverso constatado após a injeção epidural de opioides. Em seres humanos foi constatado que o prurido é o segundo efeito adverso mais comum após a administração do sufentanil pela via epidural (SALEM et al., 2007). Em equinos este efeito já foi observado após injeção epidural da

morfina (0,1 mg/kg) associada à detomidina (HAITJEMA; GIBSON, 2001). Porém, mesmo com o dobro da dose da morfina este efeito não foi constatado, tanto nos animais do grupo morfina quanto nos do grupo tramadol.

A frequência cardíaca permaneceu dentro dos valores fisiológicos após a administração da morfina pela via epidural em equinos, pela ausência da interferência simpática. Sano et al. (2011), utilizando a mesma dose em equinos obtiveram achados similares. Tal implicação corrobora os achados de Guirro et al. (2011) e Freitas et al. (2011), que também não constataram alterações significativas neste parâmetro após administração de morfina na dose de 0,1 mg/kg pela via epidural em equinos e pôneis, respectivamente.

A injeção epidural de morfina em equinos não causou alterações na frequência respiratória. Assim como nos estudos de Guirro et al. (2011) e Sano et al. (2011), que após a administração de 0,1 mg/kg e 0,2 mg/kg respectivamente, de morfina pela via epidural em equinos não constataram bradipneia. A diminuição da frequência respiratória está mais associada após a administração parenteral de opioides, mas em baixa incidência, como observada em seres humanos (0,25%) (DUARTE et al., 2009).

Poucos estudos relatam as alterações clínicas ocasionadas pela injeção epidural de tramadol em equinos. No presente estudo, o tramadol na dose de 1 mg/kg pela via epidural não alterou a frequência cardíaca e nem a frequência respiratória. Natalini; Robinson (2003), obtiveram resultados similares com a administração do tramadol (1 mg/kg) pela via epidural em equinos.

Os valores da temperatura retal foram obtidos em temperatura ambiente (temperatura média de 23,6°C), sugerindo que o aumento constatado após a injeção epidural de morfina e nos animais do grupo controle, possa ter ocorrido decorrente desta condição. Guirro et al. (2011), após a injeção epidural de morfina (0,1 mg/kg) em equinos, também identificaram discretas elevações, coincidindo com o início da tarde, quando a temperatura ambiente estava elevada. Acredita-se que os opioides não interfiram neste parâmetro, estando estas alterações mais relacionadas com as condições climáticas.

Nenhuma alteração relacionada à temperatura retal foi constatada após a injeção epidural de tramadol. A administração intravenosa de tramadol em equinos,

em doses crescentes resultou em diminuição da temperatura retal 40 minutos após o término da última dose (1,6 mg/kg) (DHANJAL et al., 2009). Em ovinos, a injeção epidural do tramadol (1 mg/kg) também resultou em diminuição da temperatura retal no período de 75 a 120 minutos após a administração do fármaco. Para os autores esta redução da temperatura pode ser decorrente ao bloqueio nervoso simpático e à hipotensão (HABIBIAN, BIGHAM, AALI, 2011).

Em resumo, embora exista a hipótese do desenvolvimento de *ileus*, não foi observado em nenhum animal quadro de desconforto abdominal ou de alterações comportamentais maiores que inviabilizem o emprego do tramadol por via epidural, nos equinos conforme foi relatado por Natalini; Robinson (2000).

7. CONCLUSÃO

A utilização do método Lipe® foi seguro e possibilitou constatar que tanto o tramadol quanto a morfina, não alteram o trânsito intestinal com a utilização de marcador de fase líquida. Diferente do conceito de que a morfina reduz o trânsito intestinal, com a utilização deste método foi possível contrariar tal afirmação, demonstrando que este opioide pela via epidural não prejudica o trânsito intestinal.

Embora ocorra redução dos escores da motilidade intestinal após a injeção epidural de morfina, tais resultados demonstram que não ocorreram alterações clínicas relevantes. O uso da morfina ou do tramadol pela via epidural em equinos não desencadeou sinais de desconforto abdominal, sem sinais de excitação, ataxia e tremores musculares.

Não há sinais que contraindiquem a utilização da morfina ou tramadol na rotina clínica de equinos. Estudos futuros devem ser realizados para a utilização de novos métodos de avaliação do trânsito intestinal após a administração injeção epidural de morfina ou tramadol, já que tais fármacos produzem analgesia, como demonstrada em estudos prévios.

8. REFERÊNCIAS

ATWEH, S. F.; KUHAR, M. J. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. III. Te telencephalon. **Brain Research,** v. 134, p. 393-405, 1977.

BEHAR, M.; OLSHAWANG, D.; MAGORA, F.; DAVIDSON, J. T. Epidural morphine in treatment of pain. **The Lancet,** v. 10, Mar. 1979.

BERNARDS, C. M.; HILL, H. F. Physical and chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. **Anesthesiology**, v. 77, p. 750-756, 1992.

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

CALIGNANO, A.; MONCADA, S. DI ROSA, M. Endogenous nitrk: oxide modulates morphine-induced constipation. **Biochemical and Biophysical Research Communications,** v. 181, n. 2, p. 889-893, 1991.

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,** v. 42, n. 5, p. 716-721, 1981.

COUSINS, M. J.; MATHER, L. E. Intrathecal and epidural administration of opioids. **Anesthesiology,** v. 61, p. 276-310, 1984.

DEHAVEN-HUDKINS, D. L.; DEHAVEN, R. N.; LITTLE, P. J.; TECHNER, L. M. The involvement of the μ-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: Therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. **Pharmacology &Therapeutics,** v. 117, p. 162-187, 2008.

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

DUARTE, L. T. D.; FERNANDES, M. C. B.; COSTA, V. V.; SARAIVA, R. A. Incidência de depressão respiratória no pós-operatório em pacientes submetidos à analgesia venosa ou peridural com opioides. **Revista Brasileira Anestesiologia.** v. 59, n. 4, p. 409-420, 2009.

DUARTE, L. T. D.; FERNANDES, M. C. C. B.; FERNANDES, M. J.; SARAIVA, R. A. Analgesia Peridural Contínua: análise da eficácia, efeitos adversos e fatores de risco para ocorrência de complicações. **Revista Brasileira de Anestesiologia.** v. 54, n. 3, p. 371-390, 2004.

DUCHARME, N. G. Tratamiento postoperatorio y complicaciones. In: MAIR, T. DIVERS, T.; DUCHARME, N. G. **Manual de Gastroenterologia Equina,** 1. ed. Buenos Aires, 2003. cap. 11, p. 239-245.

FAICHNEY, G. J. The use of markers to measure digesta flow from the stomach of sheep fed once daily. **The Journal of Agricultural Science,** v. 94, p. 313-318, 1980.

FRANCO, L. G.; MORENO, J. C. D.; TEIXEIRA NETO, A. R.; SOUZA, M. C.; SILVA, L. A. F. Tramadol effects on clinical variables and the mechanical nociceptive threshold in horse. **Ciência Rural,** v. 44, n. 3, p. 517-523.

FREITAS, G. C.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C.; TAMIOZZO, F. S. Analgesia trans e pós-operatória da morfina ou fentanil por via epidural em cães submetidoas à biópsia atlanto-axial. **ARS Veterinária,** v. 24, n. 2, p. 103-109, 2008.

FREITAS, G. C.; CARREGARO, A. B.; GEHRCKE, M. I.; DE LA CÔRTE, F. D.; LARA, V. M.; POZZOBON, R.; BRASS, K. E. Epidural analgesia with morphine or buprenorphine in ponies with lipopolysaccharide (LPS) – induced carpal synovitis. **The Canadian Journal of Veterinary Research,** v. 75, p. 141-146, 2011.

GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; ANDREONI, V. Pharmacokinetics of tramadol after epidural administration in horses. **Journal of Equine Veterinary Science,** v. 30, n. 1, 2010.

GODOI, F. N.; ALMEIDA, F. Q.; SALIBA, E. O.; VENTURA, H. T.; FRANÇA, A. B.; RODRIGUES, L. M. Consumo, cinética digestiva e digestibilidade de nutrientes em equinos atletas alimentados com dieta contendo óleo de soja. **R. Bras. Zootec.,** v. 10, n. 10, p. 1928-1937, 2009.

GOLDSTEIN, A.; JAMES, I. F. Multiple opioid receptors for identification and classification. **Trends in Pharmacological Sciences,** 1984.

GOMEZ DE SEGURA, I. A.; DE ROSSI, R.; SANTOS, M.; SAN-ROMAN, J. L.; TENDILLO, F. J.; **Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse.** Veterinary Surgery, v. 27, p. 384-391, 1998.

GONZALO-MARCILLA; STEBLAJ, B.; SCHAUVIEGE, S.; DUCHATEAU, L.; GASTHUYS, F. Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine *versus* morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmanory function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. **Research in Veterinary Science.** v. 95, p. 1186-1194, 2013.

GUIRRO, E. C. B. P. **Efeito comportamental, clínico e antinociceptivo da crotalfina em equinos: comparação com morfina, U50-488H e fenilbutazona.** 2008. 109f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2008.

GUIRO, E. C. B. P.; PEROTTA, J. H.; VALADÃO, C. A. A. Efeitos clínicos e comportamentais promovidos pela injeção intravenosa de morfina em equinos Puro Sangue Árabe. Disponível em: http://www.revistas.ufg.br/index.php/vet/article/view/3116/8726. Acesso em: 01abr. 2014.

GUIRRO, E. C. B. P.; SOBRINHO, G. R.; FERREIRA, I. M. M.; VALADÃO, C. A. A. Efeitos comportamental, clínico e analgésico promovidos pela injeção epidural preventiva de morfina, xilazina ou clonidina, em equinos. **Ciência Rural,** v.41, n.10, 2011.

HABIBIAN, S.; BIGHAM, A. S.; AALI, E. Comparison of lidocaine, tramadol, and lidocaine–tramadol for epidural analgesia in lambs. **Research in Veterinary Science**, v. 91, p. 434-438, 2011.

HAITJEMA, H.; GIBSON, K. T. Severe pruritus associated with epidural morphine and detomidine in a horse. **Australian Veterinary Journal,** v. 79, n. 4, 2001.

IMBELLONI, L. E. Raquianestesia com lidocaína a 2% pura em cirurgias ortopédicas de curta duração. Estudo em 250 pacientes. **Rev. Bras. Anestesiol.** v. 52, n. 1, p. 24-33, 2002.

JANECKA, A.; FICHNA, J.; JANECKI, T. Opioid receptors and their ligands. **Currente Topics in Medicina Chemistry,** v. 4, p. 1-17, 2004.
KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science,** v. 13, n. 1, p. 1-12, 2008.

LANZETTA, V. A. S.; REZENDE, A. S. C.; SALIBA, E. O. S.; LANA, A. M. Q.; RODRIQUEZ, N. M.; MOSS, P. C. B. Validação do Lipe® como método para determinar a digestibilidade dos nutrientes em equinos. **R. Bras. Zootec.,** v.38, n.1, p.69-74, 2009.

LIMA, J. B. M. P.; GRAÇA, D. S.; BORGES, A. L. C. C.; SALIBA, E. O. S.; SIMÃO S. M. B. Uso do óxido crômico e do LIPE® na estimativa do consumo de matéria seca por bezerros de corte. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.,** v.60, n.5, p.1197-1204, 2008.

LUTTI, M. N.; VIEIRA, J. L.; EICKHOFF, D. R.; CARLI, D.; CARVALHO, M. A. Analgesia controlada pelo paciente com fentanil e sufentanil no pós-operatório de reconstrução de ligamentos do joelho: Estudo Comparativo. **Rev. Bras. Anestesiol.** v. 52, n. 2, p. 166-174, 2002.

MACHADO, A. S.; GODOY, M. M.; LIMA, M. L.; FARIA JÚNIOR, O. L.; MORGADO, H. S.; ARAÚJO, E. P. Utilização de óxido crómico e LIPE® como indicadores externos na estimativa de digestibilidade em ruminantes. **Pubvet**, Londrina, v. 5, n. 20, ed. 167, 2011.

MARTIN-FLORES, M.; CAMPOY, L.; KINSLEY, M. A.; MOHAMMED, H. O.; GLEED, R. D.; CHEETHAM, J. Analgesic and gastrointestinal effects of epidural morphine in horses after laparoscopic cryptorchidectomy under general anesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia,** v. 41, n. 430-437, 2014.

MATTHEWS, N. S.; CARROLL, G. L. Review of Equine Analgesics and Pain Management. In: 53RD Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners – AAEP. **Proceedings…** Orlando, FL, USA, 2007.

MATTHEWS, N. S.; Equine Analgesics: What do we have and what do we need?: 55RD 53RD Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners – AAEP. **Proceedings…** Las Vegas, NV, USA, 2009. Disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2007/toc.asp>. Acessado em 20 de jan. 2014.

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

MOLNAR, B. F. P. **Avaliação dos efeitos analgésicos do tramadol administrado pela via oral e intramuscular na espécie equina (Equus caballus) utilizando modelo de ferradura modificada para indução de dor solar.** 2013. 40f. Dissertação (Mestrado em Medicina Animal) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

MUIR, W. W. Equine Local Anesthesia and Pain Management. In: 17th Congress of the Association of Equine Veterinarians. **Proceedings…** Montesilvano, Italy. Feb. 4-6, 2011.

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,** v.61, n. 12, 2000.

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: Research in Applied Veterinary Medicine,** v. 4, n. 4, p. 364-375, 2003.

NATALINI, C. C.; Plasma and cerebrospinal fluid alfentanil, butorphanol, and morphine concentrations following caudal epidural administration in horses. **Revista do Centro de Ciências Rurais,** v. 36, n. 5, set-out, 2006.

NATALINI, C. C. Spinal anesthetics and analgesics in the horse. **Vet Clin Equine,** v. 26, p. 551-564, 2010.

OLIVEIRA, K., COSTA, C.; FAUSTINO, M. G.; GASQUE, V. S.; SANTOS, V. P.; LIMA, M. N.; NASCIMENTO FILHO, V. F.; ABDALLA, A. L. Trânsito intestinal e digestibilidade aparente de nutrientes em equinos alimentados com dietas contendo grãos secos ou silagem de grãos úmidos de triticale. **R. Bras. Zootec.,** v. 36, n. 6, p. 1799-1808, 2007.

PEREIRA, R. N. **Avaliação da analgesia visceral e da segurança da infusão contínua da hioscina em equinos.** 2012. 61f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2012.

ROBINSON, E.; NATALINI, C. C. Epidural anesthesia and analgesia in horses. **Vet Clin Equine,** v. 18, p. 61-82, 2002.

SALEM, I. C. F.; FUKUSHIMA, F. B.; NAKAMURA, G.; FERRARI, F.; NAVARRO, L. C.; CASTIGLIA, Y. M. M.; GANEM, E. M. G. Efeitos adversos do sufentanil associado ao anestésico local pelas vias subaracnóidea e peridural em pacientes submetidos à analgesia de parto. **Revista Brasileira Anestesiologia,** v. 57, n. 2, p. 125-135, 2007.

SALIBA, E. O. S.; PEREIRA, R. A. N.; FERREIRA, W. M. et al. Lignin from *Eucaliptus grandis* as indicator for rabbits in digestibility trials. **Tropical and Subtropical Agroecosytems,** v. 3, p. 107-109, 2003.

SANO, H.; MARTIN-FLORES, M.; SANTOS, L. C. P.; CHEETHAM, J.; ARAOS, J. D.; GLEED, R. D. Effects of epidural morphine on gastrointestinal transit in unmedicated horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia,** v. 38, p. 121–126, 2011.

SELLON, D. C. Why and When to Initiate a Pain Plan. In: American Association of Equine Practitioners – Focus Meeting Focus on the Foot. **Proceedings…** Columbus, Ohio , USA, 2009.

SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **J. vet. Pharmacol. Therap.** v. 31, p. 60–65, 2007.

SILVA, N. S. F. S.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M. Correlação entre concentração liquórica e efeitos colaterais após injeção de morfina por via subaracnóidea em ratos. **Rev. Bras. Anestesiol.** v. 54, n. 1, p. 53-59, 2004.

SILVA JUNIOR, J. R. **Efeitos do tramadol isolado ou associada a xilazina em equinos.** 2009. 85 f. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2009.

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 of Veterinary Research**, v. 61, p. 99-107, 1997.

SOUSA, F. A. E. F. Dor: o quinto sinal vital. **Rev Latino-am Enfermagem**. v. 10, n. 3, p. 446-447, 2002.

TAYLOR, P. M. Pharmacological Approaches to Pain Management in the Horse. In: 51 Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners – AAEP. **Proceedings…** Seattle, WA, USA, 2005.

VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opióides em cães. **Ciência Rural,** v. 32, n. 2, p. 347-355, 2002.

VALADÃO, C. A. A.; MAZZEI, S. OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cäes: avaliaçäo do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia,** v. 54, n. 4, p. 383-389, 2002.

VALVERDE, A.; LITTLE, C. B.; DYSON, D. H.; MOTTER, C. H. Use of epidural morphine to relieve pain in a horse. **Can Vet J**, v. 31, 1990.

VALVERDE, A. Pain management in the horse. In: North American Veterinary Conference. **Proceedings…** Orlando, Florida, 2005.

van LOON, J. P. A. M.; MENKE, E. S. L´AMI, J. J.; JONCKHEER-SHEEHY, V. S. M.; BACK, W.; VAN WEEREN, P. R. Analgesic and anti-hyperalgesic effects of epidural morphine in an equine LPS-induced acute synovitis model. **The Veterinary Journal,** v. 193, p. 464-470, 2012.

WOOD, J. D.; GALLIGAN, J. J. Function of opioides in the enteric nervous system. **Neurogastroenterol Motil,** v. 16, supl. 2, p. 17-28, 2004.

9. APÊNDICE

Anexo 1: Escores de Desconforto Abdominal

Dado	Critério	Escore
COMPORTAMENTO		
Aparência	Cabeça e orelhas baixas, sem relutância em se movimentar	0
(relutância em se movimentar,	Alerta, movimentos ocasionais de cabeça, sem relutância em se movimentar	1
agitação e ansiedade)	Inquietação, orelhas em alerta, expressões faciais anormais, pupilas dilatadas	2
	Excitação, movimento corporal contínuo, expressão facial anormal	3
Sudorese	Sem sudorese	0
	Leve sudorese ao toque	1
	Leve sudorese ao toque e gotas visíveis de suor	2
	Sudorese excessiva, suor escorrendo	3
Chutar o abdomen	Sem chutar	0
	Ocasionalmente (1 a 2 vezes em 5 minutos)	1
	Frequentemente (3 a 4 vezes em 5 minutos)	2
	Excesivamente (>5 vezes em 5 minutos), tentativas intermitentes de deitar e rolar	3
Cavar o chão	Sem cavar	0
	Ocasionalmente (1 a 2 vezes em 5 minutos)	1
	Frequentemente (3 a 4 vezes em 5 minutos)	2
	Excesivamente (>5 vezes em 5 minutos)	3
Postura (distribuição do peso	Andar normal e quieto na posição quadrupedal	0
corporal, conforto)	Ocasional transferência de peso, leves tremores musculares	1
	Distribuição de peso anormal, rolar	2
	Posição de micção, tremores, prostração	3
Movimentos de cabeça	Sem sinais de desconforto, cabeça ereta	0
	Movimentos laterais ou verticais intermitentes, olhar para o flanco (1 a 2 em 5 min)	1
	Movimentos laterais ou verticais intermitentes e rápidos, olhar para o flanco (3 a 4 em 5 min)	2
	Movimentos contínuos, olhar para o flanco excessivo (>5 vezes em 5 min)	3
Apetite	Normal ou não é fornecido	0
	Hesita em comer	1
	Mostra pouco interesse, come pouco, não mastiga	2
	Sem interesse	3
RESPOSTA AO OBSERVADOR		
Interação comportamental	Presta atenção	0
	Resposta exagerada a estímulos auditivos	1
	Resposta excessiva/agressiva a estímulos auditivos	2
	Esturpor, prostração, ausência de resposta a estímulo auditivo	3
VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS		
Frequência cardíaca	24-44 bpm	0
	45-52 bpm	1
	53-60 bpm	2
	>60 bpm	3
Frequência respiratória	8-13 mpm	0
	14-16 mpm	1
	17-18 mpm	2
	>18 mpm	3
Sons digestórios	Normal	0
	Hipomotilidade	1
	Sem motilidade	2
	Hipermotilidade	3
Temperatura retal	36,9 - 38,5	0
	36,4 - 36,9 ou 38,5 - 39,0	1
	35,9 - 36, 4 ou 39,0 - 39,5	2
	35,4 - 35,9 ou 39,5 - 40	3
Somatória máxima do escore de dor		**39**

FONTE: Adaptado van Loon et al. (2010).