

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

**EFEITO ANALGÉSICO DA MORFINA E TRAMADOL NA ARTRITE E
SINOVITE INDUZIDAS EXPERIMENTALMENTE EM BOVINOS**

GEISON MOREL NOGUEIRA

BOTUCATU – SP

2013

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU

**EFEITO ANALGÉSICO DA MORFINA E TRAMADOL NA ARTRITE E
SINOVITE INDUZIDAS EXPERIMENTALMENTE EM BOVINOS**

GEISON MOREL NOGUEIRA

Tese apresentada junto ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina
Veterinária para obtenção do título de
Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Celso Antonio Rodrigues

Nome do Autor: Geison Morel Nogueira

Título: EFEITO ANALGÉSICO DA MORFINA E TRAMADOL NA ARTRITE E SINOVITE INDUZIDAS EXPERIMENTALMENTE EM BOVINOS.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Celso Antonio Rodrigues

Presidente da Banca e Orientador

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Antonio José de Araújo Aguiar

Membro da Banca

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Stélio Pacca Loureiro Luna

Membro da Banca

Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Paulo Sérgio Patto dos Santos

Membro da Banca

Departamento de Clínica e Cirurgia e Reprodução Animal

Faculdade de Medicina Veterinária – UNESP – Araçatuba

Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi

Membro da Banca

Departamento de Cirurgia

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – USP – São Paulo

Data da Defesa: 16 de Setembro de 2013.

SUMÁRIO

| | Página |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|
| LISTA DE TABELAS..... | viii |
| LISTA DE FIGURAS..... | x |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS..... | xi |
| RESUMO..... | xii |
| ABSTRACT..... | xiii |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2. REVISÃO DE LITERATURA..... | 2 |
| 2.1. Percepção da dor aguda..... | 2 |
| 2.2. Controle da dor aguda com opióides..... | 4 |
| 2.3. Cálculo de extrapolação alométrica..... | 8 |
| 2.3.1. Cálculo alométrico para doses..... | 8 |
| 2.3.2. Cálculo alométrico para frequência de administração..... | 9 |
| 2.4. Modelo de experimentação para dor podal em bovinos..... | 9 |
| 2.5. Avaliação comportamental de dor podal em bovinos..... | 10 |
| 3. OBJETIVOS..... | 14 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS..... | 14 |
| 4.1. Animais..... | 14 |
| 4.2. Indução à artrite e sinovite interfalângica distal..... | 15 |
| 4.3. Grupos..... | 16 |
| 4.4. Avaliação clínica e de claudicação..... | 16 |
| 4.5. Avaliação comportamental..... | 16 |
| 4.6. Tratamento..... | 18 |
| 4.6.1. Cálculo alométrico da dose de tramadol..... | 19 |
| 4.6.2. Cálculo alométrico da frequência de administração do tramadol..... | 20 |
| 4.7. Determinação do resgate..... | 20 |
| 4.8. Análise estatística..... | 21 |
| 5. RESULTADOS..... | 22 |
| 5.1. Avaliação clínica..... | 22 |
| 4.1.1. Frequência cardíaca..... | 22 |
| 4.1.2. Frequência respiratória..... | 23 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 4.1.3. Motilidade ruminal..... | 24 |
| 4.1.4. Escore de claudicação..... | 25 |
| 5.2. Atividade pedométrica..... | 26 |
| 4.2.1. Número de decúbitos..... | 26 |
| 4.2.2. Tempo de decúbito..... | 27 |
| 4.2.3. Número de passos..... | 28 |
| 4.2.4. Número de toques no solo..... | 30 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 31 |
| 7. CONCLUSÃO..... | 36 |
| 8. BIBLIOGRAFIA..... | 37 |

LISTA DE TABELAS

| | | Página |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Tabela 1. | Grau de claudicação segundo Desrochers <i>et al.</i> (2001) | 16 |
| Tabela 2. | Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da frequência cardíaca, em bpm, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B..... | 22 |
| Tabela 3. | Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da frequência respiratória, em mpm, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B..... | 23 |
| Tabela 4. | Média (\bar{x}), desvio padrão (S) e mediana (Md) da motilidade ruminal segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B..... | 24 |
| Tabela 5. | Valores mínimo (Min), máximo (Max) e mediana (Md) do grau de claudicação, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B..... | 25 |
| Tabela 6. | Média (\bar{x}), desvio padrão (S) e mediana (Md) do número de decúbitos segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B..... | 26 |

- Tabela 7.** Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) do tempo de decúbito, em min, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B..... **27**
- Tabela 8.** Média (\bar{x}), desvio padrão (S) e mediana (Md) do número de passos segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B..... **29**
- Tabela 9.** Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) do número de toques no solo, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B..... **30**

LISTA DE FIGURAS

| | Página |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Figura 1 - Realização da artrocentese interfalângica distal, após tricotomia e antissepsia, com agulha hipodérmica, momentos antes da administração da anfotericina B..... | 15 |
| Figura 2 - Pedômetro aplicado na região proximal à articulação metatarsofalângica do membro oposto ao realizado a indução de artrite e sinovite transitória..... | 17 |
| Figura 3 - Leitura digital da atividade pedométrica (membro pélvico esquerdo)..... | 18 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|------------|----------------------------|
| bpm | Batimentos por minuto |
| GM | Grupo morfina |
| GT | Grupo tramadol |
| Max | Valor máximo |
| Md | Mediana |
| min | Minutos |
| Min | Valor mínimo |
| Mpm | Movimentos por minuto |
| S | Desvio padrão |
| TMB | Taxa metabólica basal |
| TME | Taxa metabólica específica |
| \bar{x} | Média |

NOGUEIRA, G.M. “**Efeito analgésico da morfina e tramadol na artrite e sinovite induzidas experimentalmente em bovinos**”. Botucatu, 2013. 77p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Câmpus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

RESUMO

Enfermidades que desenvolvem estímulos nociceptivos podais são frequentes na clínica de bovinos. O uso de analgésicos opióides, em ruminantes é limitado ou indefinido, como no caso do tramadol. Objetivou-se avaliar os efeitos analgésicos do sulfato de morfina e cloridrato de tramadol em bovinos, submetidos à artrite e sinovite interfalângica distal transitórias. Foram utilizados seis bovinos no protocolo de indução experimental de artrite e sinovite, através da administração intra-articular de anfotericina B, na dose total de 20mg. Cinco horas após a aplicação deste fármaco, os animais foram submetidos a dois tratamentos distintos, sendo o primeiro com morfina, na dose de 0,5 mg/kg, via intramuscular, em duas aplicações com intervalo de seis horas e posteriormente o tramadol, na dose de 1,8 mg/kg, via intramuscular, em dose única, respeitando-se um intervalo de 20 dias entre os tratamentos. Os animais foram avaliados em intervalos de 3 horas, num total de 24 horas, observando-se os parâmetros fisiológicos de frequências cardíaca e respiratória, motilidade ruminal, deambulação e atividade pedométrica. Pela observação clínica e comportamental, baseada na pedometria, se verificou alterações de deambulação e atividade pedométrica para ambos os fármacos. Os parâmetros fisiológicos aparentemente sofreram influência do meio e da manipulação animal, o que inviabilizou sua utilização para análise dos resultados. Por meio das variáveis: número de passos, número de toques ao solo, número de decúbitos e tempo de decúbito observou-se um padrão de inquietação compatível com o de nocicepção podal. Os fármacos não interferiram na claudicação durante o período de máxima estimulação dolorosa, entre 6 e 12 horas após a administração de anfotericina B. Concluiu-se que a morfina e o tramadol, nas doses aqui testadas por via intramuscular, não produziram analgesia satisfatória, frente ao modelo de dor ortopédica proposto.

Palavras-chave: claudicação, dor, pedometria.

NOGUEIRA, G.M. “**Analgesic effect of morphine and tramadol in arthritis and synovitis induced in cattle experimentally**”. Botucatu, 2013. 77p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

ABSTRACT

Diseases that develop podal nociceptive stimulus are frequent in clinical cattle. The use of opioid analgesics in ruminants is limited or unlimited as in the case of tramadol. This study aimed to evaluate the analgesic effects of morphine sulfate and tramadol hydrochloride in cattle undergoing distal interphalangeal arthritis and transient synovitis. Six steers were used in the experimental protocol for induction of arthritis and synovitis, by intra-articular administration of amphotericin B, a total dose of 20 mg. Five hours after application of the drug, the animals were submitted to two different treatments, the first being with morphine at a dose of 0.5 mg/kg intramuscularly in two doses at an interval of six and subsequently tramadol in dose of 1.8 mg/kg, intramuscularly in a single dose, respecting an interval of 20 days between treatments. The animals were evaluated at 3-hour intervals for a total of 24 hours, observing the physiological parameters of heart and respiratory rate, rumen motility, ambulation activity and pedometer. By clinical and behavioral observation, based on pedometrics has revealed changes in walking activity and pedometer for both drugs. Physiological parameters apparently were influenced by the environment and animal handling, which prevented its use for analysis of the results. By means of the variables: number of steps, number of touches the ground, and decubitus number of time decubitus observed a pattern compatible with caring podal nociception. The drugs do not interfere in lameness during the period of maximum pain stimulation between 6 and 12 hours after administration of amphotericin B. It was concluded that morphine and tramadol doses intramuscularly tested here did not produce satisfactory analgesia, facing the orthopedic pain model proposed.

Key words: lameness, pain, pedometrics.

1. INTRODUÇÃO

Apesar de grande parte da literatura buiátrica atual ser dedicada a claudicação com sede na extremidade distal dos membros, muito ainda continua por esclarecer. Aspectos referentes à apresentação comportamental do bovino, devido à dor associada à claudicação (SCHULZ, 2010) e as práticas de analgesia disponíveis, frente aos processos mórbidos e seus tratamentos na espécie, ainda são assuntos pouco explorados (BRAZ, 2010).

Metodologias experimentais para o desenvolvimento de dor podal têm sido utilizadas para avaliação da eficácia de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, na melhora da claudicação (KOTSCHWAR *et al.*, 2009; SCHULZ *et al.*, 2011). Contudo, tais medicamentos em uso prolongado estão associados a efeitos indesejáveis como úlceras abomasais e nefrotoxicidade (ANDERSON e MUIR, 2005).

A utilização de analgésicos opióides, como alternativa para o manejo de dor em bovinos, ocorre, principalmente, através da via de administração epidural (SILVA e MARQUES, 2003; BANIADAM *et al.*, 2010). Contudo, a aplicação sistêmica destes fármacos é limitada a poucos princípios ativos, excetuando-se o tramadol, cuja dose terapêutica ainda não foi determinada para espécie (VALVERDE e DOHERTY, 2009).

Nos animais, devido à incapacidade de verbalizar o que sentem, a avaliação do nível de dor se torna mais complexa que em humanos (BUFALARI *et al.*, 2007). Além disso, sua presença é subvalorizada em animais de produção, tendo em vista não somente a dificuldade no reconhecimento da mesma, como também devido a fatores econômicos associados ao animal (O'CALLAGHAN *et al.*, 2003).

A determinação do grau de dor em um animal é extremamente difícil, ocorrendo através da utilização de escalas adaptadas de humanos (LORENZ e KORNEGAY, 2006). Destes métodos, são conhecidos alguns como: escala descritiva simples (EDS), escala de classificação numérica (ECN) e escala análoga visual (EAV). Porém, estes apresentam deficiências como baixa sensibilidade, subjetividade na avaliação e grande variabilidade (HELLYER *et al.*, 2007).

Escalas específicas para apreciação de dor em animais tem sido propostas, como a escala multidimensional para felinos, desenvolvida e validada por Brondani *et al.* (2012). Tal método, empregado com sucesso na avaliação pós-cirúrgica de procedimentos como ovário-histerectomia, baseia-se na determinação de escores, fundamentados na observação de alterações psicomotoras, verificação de proteção da área dolorosa, expressão vocal de dor e verificação de variáveis fisiológicas, como pressão arterial e apetite.

Em equinos, um sistema para avaliação de dor pós-operatória, adaptado para animais submetidos à artroscopia, utiliza-se de parâmetros como: exame de claudicação dos animais, verificação de sensibilidade à palpação, observação da expressão facial, além de mensuração de parâmetros fisiológicos (BORJA, 2008).

A avaliação de dor podal nos bovinos pode ser realizada através da análise visual da deambulação, comportamento e postura do animal. A partir destes critérios, são estabelecidos escores que variam em função do protocolo empregado, podendo-se graduar a claudicação de 0 a 5 (MASON e LEAVER, 1988; SPRECHER *et al.*, 1997), ou de forma simplificada de 0 a 4 (DESROCHERS *et al.*, 2001).

Frente à carência de opções de analgesia na espécie bovina, que não submetam os animais a efeitos adversos dos fármacos quando em terapias prolongadas (ANDERSON e MUIR, 2005) e diante de limitadas condições para determinação de nocicepção (BRAZ, 2010), propõe-se a utilização de opióides, para o controle de estímulo doloroso ortopédico agudo, caracterizado através da apresentação clínica dos animais e de alterações pedométricas (MAZRIER *et al.*, 2006).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Percepção da dor aguda

A dor em animais segundo Kitchell (1987) é uma percepção, que promove ações motoras protetoras e resulta em privação aprendida, podendo modificar as características do comportamento social e específico de uma espécie, não sendo assim, uma entidade quantificável. Seu reconhecimento se dá através

da estimulação nociceptiva no córtex somatossensorial (HELLYER *et al.*, 2007).

Crises de dor aguda são frequentes na prática clínica de ruminantes, causando alterações fisiológicas, neuroendócrinas e comportamentais nestes animais (ANDERSON e MUIR, 2005).

Os estímulos nocivos são captados por receptores específicos de dor, os nociceptores, que consistem em terminações nervosas livres de fibras aferentes A-delta e C. Tais receptores são responsáveis pela transformação de estímulos mecânicos, térmicos ou químicos em impulso nervoso e essenciais na percepção da dor aguda (ANDRADE e CASSU, 2008).

Os nociceptores A-delta e C estão presentes nas cápsulas articulares, ligamentos e adventícia de vasos sanguíneos articulares, sensíveis a estímulos mecânicos e químicos. Eles são ativados por prostaglandinas, serotonina, histamina, bradicinina, substância P, leucotrienos, tromboxanos, acetilcolina, fator de ativação plaquetária, íons H^+ e K^+ , liberados por tecidos lesionados por trauma, isquemia ou inflamação (ANDERSON e MUIR, 2005; ANDRADE e CASSU, 2008). Estas substâncias funcionam como sensibilizadores, baixando o limiar dos nociceptores, retirando-os de um estado de quiescência, resultando na sensibilização periférica de uma zona de hiperalgesia primária (ANDERSON e MUIR, 2005).

As fibras A-delta são finas e pouco mielinizadas e diferem das fibras C na velocidade de condução do impulso, transmitindo a informação nociceptiva mais rapidamente. Além disso, fibras C apresentam-se demasiadamente delgadas e não mielinizadas (ANDRADE e CASSU, 2008).

As fibras aferentes nociceptivas ingressam, através da raiz dorsal, na medula espinhal, fazendo sinapse na substância cinzenta do corno dorsal, com neurônios de retransmissão, que enviam axônios em sentido cranial (LORENZ e KORNEGAY, 2006).

O estímulo doloroso é traduzido em impulsos elétricos que são transmitidos para o corno dorsal da medula espinhal, resultando na liberação de glutamato em terminais pré-sinápticos, que na terminação pós-sináptica ativa os receptores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e caianato (KA). Tais receptores são mediadores primários de transmissão excitatória rápida da dor (ANDERSON e MUIR, 2005).

A substância cinzenta da medula espinhal pode ser dividida em dez lâminas, de acordo com atividade celular, morfologia e bioquímica das unidades celulares. O corno dorsal corresponde às seis primeiras lâminas (ANDRADE e CASSU, 2008).

As vias nociceptivas da medula espinhal responsáveis pela transmissão de informações para as estruturas encefálicas são compostas pelos tratos espinotalâmico, espinoreticular, espinomesencefálico, espinocervical pós-sináptico do funículo posterior e tratos intracornuais (LORENZ e KORNEGAY, 2006). Na medula, duas vias ascendentes são responsáveis pela condução da dor ao cérebro: neo-espinotalâmica, responsável pela dor somática e via paleoespinotalâmica, que conduz a dor visceral (ANDRADE e CASSU, 2008).

2.2. Controle da dor aguda com opióides

A utilização de medicamentos para o tratamento da dor em ruminantes pode produzir efeitos secundários indesejáveis. A terapia para dor ou desconforto deve ser considerada no contexto geral do caso, para otimizar a qualidade de vida do paciente, restaurar a função e eliminar efeitos adversos (ANDERSON e MUIR, 2005).

Os opióides têm sido comumente utilizados para analgesia em humanos, cavalos e cães por via epidural. Nos ruminantes, estes fármacos vêm sendo utilizados na clínica com a apresentação de resultados variáveis (ANDERSON e MUIR, 2005).

O ópio, aparentemente uma substância já conhecida dos sumérios há alguns milênios antes de Cristo, era seguramente utilizada pelos gregos na antiguidade clássica, os quais cunharam sua atual denominação, cuja tradução quer dizer “suco”. Constitui-se em um líquido leitoso obtido da papoula, *Papaver somniferum*, que apresenta, em humanos, efeitos analgésicos, antidiarreicos, antitussígenos e psicológicos (GRAEFF, 1984).

O termo opióide se refere a todas as substâncias, naturais, semi-sintéticas ou sintéticas que se ligam total ou parcialmente a receptores opióides. Já a denominação opiáceo, designa aquelas derivadas do ópio e que são semelhantes à morfina (ANDRADE e CASSU, 2008).

Os opióides geram aumento no limiar de dor ou diminuem sua percepção (HELLYER *et al.*, 2007), atuando em receptores distribuídos em vários tecidos, presentes no trato gastrointestinal, urinário e sistema nervoso, incluindo cérebro, medula espinhal (GRAEFF, 1984; ANDRADE e CASSU, 2008). No corno dorsal da medula induzem à inibição pós-sináptica da projeção dos neurônios nociceptivos (células T) e podem agir na pré-sinapse das fibras aferentes primárias, inibindo a liberação de substância P. No mesencéfalo e bulbo, são responsáveis pela ativação do sistema analgésico endógeno descendente, que modula a nocicepção no corno dorsal (HELLYER *et al.*, 2007). Desta forma, os opióides se ligam aos receptores promovendo a inibição do segundo mensageiro, alterando o transporte do cálcio na membrana celular, inibindo a abertura dos canais de Ca^{2+} , impedindo a liberação de neurotransmissor (GOZZANI, 1994) e facilitam a abertura de canais de K^+ , gerando hiperpolarização (ANDRADE e CASSU, 2008).

São identificados os seguintes receptores opióides: μ , κ , δ , σ e ϵ (BOOTH, 1992; ANDRADE e CASSU, 2008), sendo os de maior importância os três primeiros (ANDRADE e CASSU, 2008).

Os receptores μ são encontrados em diversas espécies, incluindo a bovina (SCHERRER *et al.*, 2009) e possuem dois subtipos (μ_1 e μ_2) (BOOTH, 1992). O subtipo μ_1 é responsável por mediar analgesia, sendo os demais efeitos, depressão respiratória, êmese, euforia e inibição da motilidade gastrointestinal mediados a partir de receptores μ_2 (BOOTH, 1992; ANDRADE e CASSU, 2008).

A estimulação de receptores κ pode produzir sedação e disforia (BOOTH, 1992), contribuir para analgesia medular e gera, relativamente, poucos efeitos indesejáveis. São descritos três subtipos: κ_1 , κ_2 e κ_3 (ANDRADE e CASSU, 2008).

A distribuição dos receptores δ , com duas subclasses, δ_1 e δ_2 , ocorre no sistema límbico (ANDRADE e CASSU, 2008), sendo responsáveis por efeitos depressores cardiovasculares, respiratórios e comportamentais, além de analgesia (BOOTH, 1992).

Os receptores σ , localizados na região de hipocampo cerebral, produzem, quando estimulados, euforia e alucinação, não sendo, contudo,

opióide seletivo. Enquanto que a estimulação dos receptores ϵ , ausente em algumas espécies, resulta em analgesia (ANDRADE e CASSU, 2008).

A morfina foi o primeiro dos alcaloides vegetais a ser isolado do ópio (BOOTH, 1992) e se apresenta como o fármaco opióide mais comumente utilizado para analgesia em bovinos. Além desta, também são empregados a meperidina, buprenorfina e o butorfanol (ANDERSON e MUIR, 2005).

O sulfato de morfina é o principal sal da morfina, que é composta de um núcleo fenantreno, parcialmente hidrogenado, uma ligação de óxido e uma estrutura de nitrogênio, além de um grupo alcoólico e um fenólico (BOOTH, 1992).

Trata-se de um protótipo de analgésico opióide que atua em receptores μ , δ e κ , sendo relativamente hidrofílica e de baixa lipossolubilidade, podendo desta forma produzir analgesia de longa duração (HELLYER *et al.*, 2007).

A presença de receptores μ periféricos em cães permite a administração da morfina intra-articular, ou tópica em córneas, com efeito analgésico (LAMONT e MATHEWS, 2013).

A morfina é absorvida com facilidade no intestino delgado e parcialmente no estômago. É prontamente absorvida após administração subcutânea, atingindo seu efeito máximo entre 30 e 45 minutos em cães, quando administrada nesta via (BOOTH, 1992).

A biotransformação da morfina ocorre por conjugação com o ácido glicurônico, na maioria das espécies, formando os subprodutos: morfina-3-glicuronídeo e morfina-6-glicuronídeo. Estes são excretados por filtração glomerular em quase sua totalidade (LAMONT e MATHEWS, 2013).

A meia vida biológica no plasma de gatos é de apenas 3,05 horas após aplicação subcutânea. Nos humanos, apresenta uma rápida redução plasmática nas seis primeiras horas, variando sua meia vida em 1,9 a 3,1 horas. Após administração intravenosa em equinos, pode ser encontrada em amostras séricas durante 24 horas (BOOTH, 1992).

O aumento das frequências cardíaca e respiratória, midríase e hipertermia são reportados como efeitos da administração de doses de morfina capazes de produzir analgesia cutânea em equinos. Devido ao aumento da atividade dopaminérgica da substância nigra, do centro locomotor, ocorre

também o aumento da atividade locomotora no cavalo (COMBIE *et al.*, 1979; TOBIN, 1981).

Em bovinos a dose recomendada para produzir analgesia varia de 0,1 a 0,5 mg/kg, via intravenosa (LERCHE e MUIR III, 2009), sendo indicado por Valverde e Doherty (2009) a dosagem de 0,25 a 0,5 mg/kg, via intramuscular a cada 4 ou 6 horas, para o controle da dor desenvolvida em laminite nesta espécie.

O tramadol, 2[(dimetilamino)-metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol (BRAZ, 2010), utilizado na forma de cloridrato, é um analgésico opióide (PAULA, 2010), considerado atípico (ANDRADE e CASSU, 2008; FANTONI e MASTROCINQUE, 2010), que além de μ -agonista fraco (PAULA, 2010; GÓRNIK, 2011). Este fármaco apresenta afinidade por estes receptores cerca de 6000 menor que a morfina e 10 vezes inferior a codeína (PAULA, 2010). Seu mecanismo de ação, além da ligação a receptor opiáceo, advém de ações monoaminérgicas, atuando na inibição neuronal de noradrenalina, provocando a liberação de serotonina e, bloqueando os impulsos na medula espinhal por ação mista (ANDRADE e CASSU, 2008; PAULA, 2010).

Trata-se de uma mistura racêmica, onde o enantiômero (+) tem a ação opióide e serotoninérgica, enquanto o enantiômero (-) tem ação noradrenérgica, inibindo a recaptção (GÓRNIK, 2011).

Recomenda-se sua utilização no manejo de dor aguda e crônica, de intensidade moderada a grave (LAMONT e MATHEWS, 2013), não apresentando efeitos adversos típicos dos opióides, como depressão respiratória e constipação (SKARDA e TRANQUILLI, 2013).

Até o momento não há determinação de dose terapêutica, via de administração ou estudo farmacocinético do tramadol em bovinos, sendo utilizado nas espécies equina na dose de 10 a 24 mg/kg, via oral, a cada 12 horas (GÓRNIK, 2011) e canina de 1 a 4 mg/kg, vias intravenosa ou intramuscular (LERCHE e MUIR III, 2009).

Pode ser administrado por diferentes vias, sendo rapidamente absorvido. A analgesia máxima em cães ocorre entre 1 e 2 horas após administração por via intravenosa (PAULA, 2010).

Após administração intravenosa em cães, apresenta pico de ação em 10 a 15 minutos, com ação analgésica variando entre 6 a 8 horas (FANTONI e CORTOPASSI, 2008).

As principais vias de biotransformação do tramadol em humanos são a O-desmetilação e a N-desmetilação (GIORGI *et al.*, 2007), sendo os mesmos metabólitos produzidos, nas diversas espécies, contudo, em quantidades diferentes (GIORGI *et al.*, 2009). Os metabólitos ativos, o O-desmetiltramadol (M1) e o N-desmetiltramadol (M2), podem ser metabolizados em três secundários, o N,N-didesmetiltramadol (M3), N,N,O-tridesmetiltramadol (M4) e o N,O-didesmetiltramadol (M5) (GIORGI *et al.*, 2007).

O metabólito M1 pode ter a potência analgésica aumentada em seis vezes, contudo, não está esclarecido se é produzido em concentrações satisfatórias nas espécies domésticas (ANDRADE e CASSU, 2008). As variações dos principais metabólitos encontrados ocorrem, provavelmente, em função das diferenças no metabolismo do fármaco entre as espécies, o que pode justificar a eficácia variada nas mesmas (GIORGI *et al.*, 2009).

Deve-se atentar ainda que não se observa a presença do metabólito M1 no plasma sanguíneo, em caprinos, após a administração oral (SOUSA *et al.*, 2007).

2.3. Cálculo de extrapolação alométrica

A alometria, aplicada no cálculo de doses e frequência de administração de fármacos, fundamenta-se na forma pela qual a taxa metabólica varia em relação à massa corporal. Este método se utiliza de uma sequência de operações matemáticas para determinação de uma dose ou frequência de aplicação (PACHALY, 2006).

2.3.1. Cálculo alométrico para doses

A determinação de uma dose a uma espécie-alvo se inicia na definição da dose total indicada para uma espécie-modelo, em mg. Assim, utiliza-se o

valor terapêutico indicado pela literatura, em mg/kg, que será multiplicado pela massa da espécie-modelo (PACHALY, 2006).

Calcula-se a taxa metabólica basal (TMB) para a espécie-alvo e espécie modelo, utilizando-se a fórmula:

$$TMB = K.M^{0,75}$$

Onde M é a massa em kg, e K uma constante, que para mamíferos placentários possui o valor de 70 (PACHALY, 2006).

Determinados os valores de TMB (alvo) e TMB (modelo), divide-se a dose total indicada para espécie-modelo, em mg, pela TMB (modelo) e multiplica-se o valor pela TMB (alvo). Este resultado é a dose total em mg, a ser administrada na espécie-alvo. Para calcular a dose para espécie-alvo, divide-se o resultado pela massa da espécie-alvo, obtendo-se o valor em mg/kg (PACHALY, 2006).

2.3.2. Cálculo alométrico para frequência de administração

O cálculo do intervalo recomendado de aplicações de um fármaco, em horas, é realizado partindo-se da frequência de administração, determinada em literatura, para espécie-modelo. Obtém-se, a taxa metabólica específica (TME) da espécie-modelo e da espécie-alvo, utilizando-se a fórmula:

$$TME = K.M^{-0,25}$$

Onde K é a mesma constante utilizada no cálculo da TMB e M a massa em kg. Posteriormente, multiplica-se a TME (modelo) pelo intervalo de administração do fármaco da espécie-modelo, em horas. Divide-se o resultado pela TME (alvo), obtendo-se a frequência de aplicação, em horas, para a espécie-alvo (PACHALY, 2006).

2.4. Modelo de experimentação para dor podal em bovinos

Kotschwar *et al.* (2009) ao estudarem bovinos, propuseram um método transitório de indução de artrite e sinovite, incapaz de causar danos permanentes nas estruturas envolvidas e apto a causar claudicação moderada em tempo suficiente para avaliação de eficácia medicamentosa. O referido método foi também utilizado com sucesso por Schulz (2010) na mesma

espécie. Este consiste na administração intrarticular de um antibiótico polieno. A anfotericina B, enquadrada nesta classe, é uma das substâncias capaz de promover a ruptura de lisossomos e a liberação de mediadores inflamatórios. Assim, pode de induzir um complexo artrite e sinovite transitório e, conseqüentemente servir de modelo experimental para testar a eficácia analgésica de fármacos (KOTSCHWAR *et al.*, 2009). Suominen *et al.* (1999) também utilizaram modelo de artrite asséptica induzida por anfotericina, em estudo sobre efeito da administração intra-articular de bufexamac no carpo de equinos, sendo este capaz de reduzir os sinais de claudicação e a atividade da beta-glicuronidase no líquido sinovial.

A indução da artrite sinovite pela anfotericina B nos bovinos se faz mediante artrocentese interfalângica distal e, aplicação do fármaco em dose total que varia de 10 a 20 mg. Após a introdução de agulha, dorsalmente a borda coronária e abaxial ao tendão do músculo extensor digital longo, em ângulo de 60 graus com a sola, o fármaco é administrado, sem que haja necessidade de aspiração prévia de líquido sinovial em igual volume (KOTSCHWAR *et al.*, 2009; ANDERSON e WHITE, 2010).

Neste modelo, onde o comportamento é avaliado também através do uso de acelerômetros, observa-se que a claudicação máxima e visível em todos os animais ocorre seis horas após a indução da artrite, mantendo-se assim até 12 horas (ANDERSON e SCHULZ, 2010).

O padrão da acelerometria, comparando-se momentos distintos, antes e após a indução de artrite, demonstra que o bovino realiza maior deslocamento, desenvolve maior número de passos “falsos” e fica menos tempo em estação, quando na presença de estímulo de dor podal (ANDERSON e WHITE, 2010).

2.5. Avaliação comportamental de dor podal em bovinos

Os métodos para determinação de dor em bovinos, em comparação a cães e gatos, mostram-se com baixa acurácia. A exemplo, para espécie felina, Brondani *et al.* (2012) desenvolveram e validaram escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória na espécie. A partir deste estudo, utilizando-se de escores aplicados a diferentes aspectos comportamentais e parâmetros

fisiológicos, foi possível a determinação de uma pontuação mínima, relacionada à necessidade de intervenção analgésica (Brondani *et al.*, 2013).

Estudos sobre avaliação comportamental em equinos, objetivando a determinação de dor simples, têm sido realizados, demonstrando que após procedimentos como artroscopia, os animais utilizam menos tempo se alimentando e apresentam comportamentos anormais como gemidos e posturas atípicas nas primeiras 48 horas após a cirurgia (LERCHE e MUIR III, 2009).

A utilização de uma escala análoga visual para monitoramento de dor pode ser útil em situações onde uma escala específica não tenha sido validada. Lerche e Muir III (2009) desenvolveram uma tabela com indicadores comportamentais de dor em ruminantes, baseada na avaliação visual. Nesta, como indicadores não específicos de dor na espécie, citam a presença de: inquietação, agitação e ansiedade consideráveis; postura rígida e relutância em se movimentar; posição de cabeça abaixada; balançar de cauda; pisoteio do alimento e escoicear; bruxismo; padrão de pastejo anormal; ondulação labial. Além destes, como indicadores específicos de dor nos membros e cascos, relacionam-se: distribuição anormal do peso; movimentação anormal; arqueamento de dorso; relutância em se mover.

A resposta à terapia medicamentosa também pode ser utilizada para determinação de dor e eficácia da analgesia empregada. Deve-se observar o retorno de um comportamento normal do paciente para indicação da diminuição do estímulo doloroso (LERCHE e MUIR III, 2009).

Quando possível, os animais avaliados devem ser observados a distância, em função de que muitos, como resposta protetora, modificam ou mascaram seu comportamento na presença de humanos (LERCHE e MUIR III, 2009).

Instrumentos não invasivos, como acelerômetros e pedômetros têm sido empregados na determinação de dor podal em bovinos (MAZRIER *et al.*, 2006; HIGGINSON *et al.*, 2010).

Os acelerômetros são equipamentos não-invasivos utilizados por médicos e pesquisadores para avaliação de gastos de energia metabólica, atividade física e resposta a tratamentos em humanos e animais. Trata-se de uma avaliação de locomoção que fornece análise funcional objetiva e quantitativa do

paciente. É capaz de determinar o posicionamento do corpo e se utiliza da mudança de aceleração devido à gravidade e movimento do corpo, para diferenciar o estado ativo do descanso (SCHULZ, 2010).

Segundo Schulz (2010), a acelerometria tem demonstrado ser uma ferramenta objetiva e confiável para análise de deambulação de animais. Nos equinos é utilizada para caracterização de forças envolvendo a interação do casco com o solo durante a fase de apoio, bem como na detecção de claudicação (KEEGAN *et al.*, 2002; BURN, 2006).

A acelerometria nos bovinos tem sido utilizada para detecção precisa de animais com claudicação e avaliação de modalidades de tratamento na prática clínica e em pesquisa (SCHULZ *et al.*, 2008; ROBERT *et al.*, 2009). Esteiras de pressão podem ser adicionadas a este sistema, complementando a avaliação durante a locomoção (SCHULZ, 2010).

Anderson e White (2010) observaram em estudo de caracterização de modelo experimental de artrite induzida por anfotericina B em bovinos, que a acelerometria demonstra comportamentos diferenciados antes e após a sensibilização dolorosa podal. Bovinos gastam mais tempo caminhando e realizando passos “falsos” quando apresentam desconforto associado à estimulação podal. Apesar disso, passam menos tempo em estação nesta condição. Estes parâmetros se mostram de forma inversa em condições podais saudáveis.

Enquanto a acelerometria têm sido aplicada na determinação do estado de atividade locomotora, a pedometria se utiliza da aferição da distância percorrida ao longo de um tempo determinado (ANDERSON e WHITE, 2010). A pedometria é um método de caracterização comportamental que pode ser utilizada na mensuração de dor e conseqüentemente no manejo de bovinos, demonstrando ser eficiente na rotina de avaliação dos animais em propriedades de produção, bem como nas atividades de pesquisa (TEODORO, 2011; RODRIGUES 2013).

O pedômetro é um equipamento capaz de armazenar e transmitir informações que refletem o comportamento locomotor de bovinos (MAZRIER *et al.*, 2006), como: número de passos; número de toques ao solo; número e tempo de decúbito (SAE AFIKIM, 2008).

Os pedômetros podem ser empregados com a finalidade de verificação de claudicação e caracterização comportamental de dor podal em vacas leiteiras (O'CALLAGHAN *et al.*, 2003; MAZRIER *et al.*, 2006; HIGGINSON *et al.*, 2010; TEODORO, 2011; RODRIGUES, 2013), sendo utilizados também na detecção de cio em bovinos (SAKAGUCHI *et al.*, 2007).

Em estudo com vacas leiteiras realizando-se a mensuração pedométrica, Mazrier *et al.* (2006) observaram que entre sete a dez dias antes do desenvolvimento de claudicação clínica, 45,7% dos animais avaliados apresentaram redução da atividade pedométrica. Em 92% dos casos de claudicação identificados, reduziu-se a atividade em 15%.

A pedometria também foi utilizada no diagnóstico precoce de mastite, onde houve a redução da atividade pedométrica em cerca de 50% dos casos (MAATJE *et al.*, 1997).

Teodoro (2011) em estudo de avaliação de eficácia de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, em bovinos submetidos à laparotomia, comparou os resultados de mensuração do cortisol com achados comportamentais, com auxílio da pedometria. Neste trabalho foram utilizadas doses diferenciadas de flunixin meglumine, de 1,1 e 2,2 mg/kg e meloxicam na dose de 0,5 mg/kg, avaliando-se os animais através de leitura da atividade pedométrica, três dias antes e dez dias após o procedimento cirúrgico. As médias dos dados pedométricos foram comparadas entre os momentos pré e pós-cirúrgico. A avaliação pedométrica, contudo, não apresentou diferenças significativas entre os momentos ou em relação ao grupo controle, como revelado por Mazrier *et al.* (2006) em estudo de detecção de claudicação através do uso de pedômetros.

Rodrigues (2013) também fazendo uso de pedômetros, relacionou achados de termografia digital, hemogasometria, pedometria e valores de pH ruminal de vacas leiteiras normais e apresentando claudicação podal. Neste trabalho, a análise da atividade pedométrica foi correlacionada com a produção leiteira diária, observando-se queda de produção associada à diminuição do número de passos.

3. OBJETIVOS

Objetivou-se, com este estudo, avaliar os efeitos analgésicos do cloridrato de tramadol e sulfato de morfina, em bovinos submetidos ao modelo experimental de artrite e sinovite interfalângica distal transitória, induzidas pela administração de anfotericina B.

4. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia adotada está em conformidade com os princípios éticos na experimentação animal, aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ, UNESP / Botucatu, no dia 08 de fevereiro de 2013, sob o protocolo nº 15/2013.

4.1. Animais

Para realização do estudo de eficácia analgésica do cloridrato de tramadol e do sulfato de morfina, a partir da indução de sinovite e artrite transitória com anfotericina B, de acordo com modelo padronizado por Kotschwar *et al.* (2009), foram utilizados seis bovinos hípidos, mestiços, machos, com idades variando entre 24 e 30 meses e pesando em média 230 kg.

Os animais foram mantidos em baias de 4,0x3,5 m², sendo retirados para avaliação de deambulação e exame físico nos tempos estabelecidos e conduzidos ao tronco de contenção para tal. Receberam água e sal mineral *ad libitum* e silagem de sorgo duas vezes ao dia.

Previamente ao período de adaptação os bovinos foram submetidos à avaliação radiográfica das articulações interfalângicas, sítio anatômico do estudo. Procedeu-se também exames hematológicos e coproparasitológicos. Todos estes procedimento e exames objetivaram comprovar a hígidez e ausência de enfermidades ortopédicas na extremidade dos membros pélvicos dos animais a serem utilizados neste estudo.

4.2. Indução à artrite e sinovite interfalângica distal

No momento estipulado para indução à artrite e sinovite transitória (T0), 5 horas antes do início do tratamento com os analgésicos, os bovinos foram contidos fisicamente em brete e, submetidos à tricotomia e antissepsia da região imediatamente proximal a borda coronária, do dígito lateral do membro a ser avaliado.

A artrite e sinovite foram induzidas em dois momentos distintos, em todos os bovinos, conforme metodologia desenvolvida por Kotschwar *et al.* (2009). Esta consistiu na administração intra-articular de uma dose única de 20 mg de anfotericina B¹, mediante artrocentese interfalângica distal do dígito lateral do membro pélvico, utilizando-se agulha hipodérmica descartável 40x12 mm. O posicionamento da agulha para punção foi de 1 cm proximal a borda coronária do casco e 1 cm abaxial ao tendão do músculo extensor digital longo, angulada em aproximadamente 60 graus em direção à região da sola (Figura 1).



Figura 1 – Realização da artrocentese interfalângica distal, após tricotomia e antissepsia, com agulha hipodérmica, momentos antes da administração da anfotericina B.

¹ Anfotericin B – Injetável – Anfotericina B, Laboratório Cristália, Brasil.

4.3. Grupos

Os animais foram distribuídos em dois grupos, considerando-se os tratamentos aos quais foram submetidos: morfina e tramadol. Inicialmente, foram manejados seis animais tratados com sulfato de morfina, após indução de artrite e sinovite interfalângica distal transitória, no dígito lateral do membro pélvico direito. Decorridos 20 dias, deu-se início a segunda etapa, utilizando-se a mesma metodologia no membro pélvico esquerdo, administrando-se o cloridrato de tramadol.

4.4. Avaliação clínica e de claudicação

A avaliação clínica e de dor podal foi baseada no acompanhamento dos parâmetros fisiológicos, mediante aferição das frequências cardíaca, respiratória e motilidade ruminal. Também foi aferida a deambulação, por meio de observação visual do grau de claudicação, seguindo escala de avaliação de Desrochers *et al.* (2001) (Tabela 1).

Tabela 1. Grau de claudicação segundo Desrochers *et al.* (2001).

| Escore | Alteração | Descrição |
|--------|-------------|-----------------------------------------------------------|
| 0 | Ausente | Anormalidades ausentes. |
| 1 | Leve | Arqueamento de dorso e locomoção alterada discretos. |
| 2 | Moderada | Arqueamento de dorso e locomoção alterada. |
| 3 | Intensa | Arqueamento de dorso e claudicação marcantes. |
| 4 | Imobilidade | Relutância em se locomover e grande dificuldade de apoio. |

4.5. Avaliação comportamental

A caracterização comportamental de dor fez uso de pedômetros², fixados no membro pélvico, contralateral aquele submetido à artrite e sinovite. Com este equipamento, avaliou-se o comportamento dos animais através da mensuração de dados colhidos por leitura digital, referentes ao número total de passos, quantidade de vezes em que o animal se posicionou em decúbito e

²Pedometer Plus tags - AfiMilk™

tempo em que permaneceu nesta posição, expresso em minutos (MAZRIER *et al.*, 2006; HIGGINSON *et al.*, 2010) e números de toques no solo (“passos falsos”).

Para tal, todos os bovinos receberam os pedômetros na região proximal à articulação metatarsofalângica do membro oposto ao da avaliação (Figura 2). Posteriormente, foram submetidos a um período de adaptação de sete dias, sendo mantidos em baias individualmente e, manejados mimetizando-se exatamente as atividades desenvolvidas durante o experimento.



Figura 2 – Pedômetro aplicado na região proximal à articulação metatarsofalângica do membro oposto ao realizado a indução de artrite e sinovite transitória.

Os animais receberam acompanhamento 12 horas antes do início da indução da sinovite e artrite interfalângica distal, para mensuração inicial. Foi considerado tempo zero, o intervalo de 3 horas anteriores à indução de artrite e sinovite com anfotericina B. Realizou-se a aferição dos valores de atividade pedométrica, neste momento, com a finalidade de se estabelecer um padrão para os dados de: número de decúbitos, tempo de decúbito, números de passos e número de toques ao solo, coletados posteriormente.

4.6. Tratamento

O grupo morfina (GM) foi tratado com o sulfato de morfina³. Este fármaco foi administrado pela via intramuscular, totalizando duas aplicações, com intervalo de 6 horas, na dose de 0,5 mg/kg (LERCHE e MUIR III, 2009; VALVERDE e DOHERTY, 2009). A primeira aplicação de morfina foi realizada 5 horas após a indução da artrite e sinovite, que ocorreram na articulação interfalângica distal do dígito lateral do membro pélvico direito. Seis horas após a primeira dose do analgésico e 11 horas após o início do estudo, foi realizada a segunda administração.

Foram aferidos parâmetros vitais, procedida a leitura do pedômetro (Figura 3) e avaliação visual de claudicação no momento da indução no tempo zero, bem como nos momentos subsequentes em 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 e 24 horas.



Figura 3 – Leitura digital manual da atividade pedométrica (membro pélvico esquerdo).

O grupo tramadol (GT), composto pelos mesmos seis animais, recebeu cloridrato de tramadol⁴, após a realização do mesmo protocolo de indução

³ Dimorf – Injetável- Sulfato de Morfina, Laboratório Cristália, Brasil.

⁴ Tramadon – Injetável – Cloridrato de Tramadol, Laboratório Cristália, Brasil.

artrite sinovite. Contudo, fazendo uso do membro pélvico esquerdo e decorridos 20 dias do protocolo inicial. Este fármaco foi administrado uma única vez, pela via intramuscular, na dose de 1,8 mg/kg, também iniciado 5 horas após a indução do processo inflamatório articular do dígito lateral no membro pélvico. Decorridas 6 horas da administração do medicamento, foi realizada administração de solução fisiológica, em igual volume, via intramuscular, mimetizando a segunda dose do analgésico, administrada ao GM.

A metodologia utilizada segue a apresentação esquemática da linha do tempo abaixo:

| | | | | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| -3h | 0h | 3h | 5h | 6h | 9h | 11h | 12h | 15h | 18h | 21h | 24h |
| MB | M0 | | | | 1º. tto | | | | | | 2º. tto |

Onde: MB foi o momento basal, para início da contagem de atividade pedométrica, permitindo assim que em M0 houvesse a leitura de valores de pedometria, assim como mensuração de parâmetros fisiológicos, sem estimulação dolorosa podal. Em M0 também ocorrem a indução à artrite e sinovite transitórias. O tto foi referente aos momentos de aplicação da morfina ou tramadol. As mensurações das variáveis ocorreram em intervalos de 3 horas ao longo de 27 horas.

A determinação da dose e tempo de avaliação do cloridrato de tramadol foi realizada por meio de cálculo de extrapolação alométrica (PACHALY, 2006).

4.6.1. Cálculo alométrico da dose de tramadol

A determinação de uma dose de tramadol para o estudo com bovinos se iniciou na definição da dose total indicada para uma espécie-modelo, em mg.

Neste trabalho, considerou-se a espécie humana como modelo, admitindo-se a dose terapêutica de 3 mg/kg (STOELTING e HILLIER, 2007).

Assim, utilizou-se o valor terapêutico indicado pela literatura, em mg/kg, que foi multiplicado pela massa da espécie-modelo (PACHALY, 2006).

Calculou-se a taxa metabólica basal (TMB) para o bovino (espécie-alvo) e espécie modelo, utilizando-se a fórmula:

$$TMB = K.M^{0,75}$$

Onde M é a massa em kg, e K uma constante, que para mamíferos placentários possui o valor de 70 (PACHALY, 2006).

Determinados os valores de TMB (alvo) e TMB (modelo), dividiu-se a dose total indicada para espécie-modelo, em mg, pela TMB (modelo) e multiplicou-se o valor pela TMB (alvo). Este resultado foi a dose total em mg, a ser administrada na espécie-alvo. Para calcular a dose para espécie-alvo, dividiu-se o resultado pela massa da espécie-alvo, obtendo-se o valor em mg/kg (PACHALY, 2006).

4.6.2. Cálculo alométrico da frequência de administração do tramadol

O cálculo do intervalo recomendado de aplicações do tramadol em bovinos foi realizado partindo-se da frequência de administração, determinada em literatura, para humanos (espécie-modelo), ou seja, na frequência de aplicação de 8 em 8 horas (STOELTING e HILLIER, 2007).

Obteve-se, a taxa metabólica específica (TME) da espécie-modelo e da espécie-alvo, utilizando-se a fórmula:

$$TME = K.M^{-0,25}$$

Onde K é a mesma constante utilizada no cálculo da TMB e M a massa em kg. Posteriormente, multiplicou-se a TME (modelo) pelo intervalo de administração do fármaco da espécie-modelo, em horas. Dividiu-se o resultado pela TME (alvo), obtendo-se a frequência de aplicação, em horas, para a espécie-alvo (PACHALY, 2006).

4.7. Determinação do resgate

Estabeleceu-se que os animais que apresentassem claudicação grau 4, segundo escala de avaliação de Desrochers *et al.* (2001), seriam excluídos do experimento e submetidos a protocolo de analgesia multimodal, segundo Schulz (2010). Este protocolo preconiza: administração de flunixin meglumine na dose de 2,2 mg/kg, via intravenosa, uma vez ao dia; tartarato de butorfanol, 0,05 mg/kg, via subcutânea, uma vez ao dia e lidocaína 2%, dose total de 100 mg, intra-articular em aplicação única.

4.8. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o intuito de se verificar a existência de alterações entre as variáveis obtidas entre os grupos GT e GM, além do comportamento das variáveis ao longo dos momentos avaliados dentro de cada grupo.

As variáveis: frequência cardíaca; frequência respiratória; número de toques no solo e tempo de decúbito apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de Shapiro-Wilk e foram submetidas à análise de variância com medidas repetidas (ANOVA) e as médias comparadas pelo teste de Tukey.

O número de decúbitos, número de passos e motilidade ruminal não apresentaram valores de distribuição normal.

Assim as variáveis: número de passos; número de decúbitos; motilidade ruminal e o grau de claudicação foram avaliados pelo teste de Wilcoxon para comparar os grupos em cada momento e teste de Friedman para comparar os momentos dentro de cada grupo e as medianas comparadas pelo teste de Dunn.

Os resultados foram considerados significativos quando $P < 0,05$.

As análises estatísticas foram efetuadas empregando-se os programas SAS versão 9.3 (Statistical Analysis System)⁵.

⁵SAS Institute Inc. The SAS System, release 9.3. SAS Institute Inc., Cary:NC, USA, 2013.

5. RESULTADOS

Os achados obtidos na avaliação clínica e atividade pedométrica são apresentados na forma descritiva e através de mensurações (Tabelas).

5.1. Avaliação clínica

A semiotécnica empregada foi de execução simples, considerando inclusive o período de adaptação e mimetização das atividades. Todavia, observa-se inequivocamente a ocorrência de estresse, devido ao manejo dos bovinos.

5.1.1. Frequência cardíaca

Comparando-se a frequência cardíaca entre os grupos GM e GT observou-se diferença em 06 e 21 horas após o início do estudo, com valores do GM significativamente maiores que o GT. Não houve diferença significativa entre os tempos de avaliação dos grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da frequência cardíaca, em bpm, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B.

| Tempo (h) | GM | GT |
|--------------|-----------------|-----------------|
| | $\bar{x} \pm S$ | $\bar{x} \pm S$ |
| 0 | 70 \pm 8,6 | 75 \pm 6,5 |
| 3 | 79 \pm 8,4 | 74 \pm 14,9 |
| 6 | 85 \pm 10,6 * | 71 \pm 9,3 |
| 9 | 83 \pm 13,8 | 78 \pm 20,4 |
| 12 | 82 \pm 5,8 | 83 \pm 18,0 |
| 15 | 81 \pm 14,0 | 76 \pm 13,0 |
| 18 | 85 \pm 10,0 | 75 \pm 7,5 |
| 21 | 87 \pm 11,2 * | 70 \pm 7,8 |
| 24 | 77 \pm 10,7 | 72 \pm 6,1 |

Não existe diferença significativa entre os tempos de avaliação ($P > 0,05$)

* Existe diferença significativa entre os grupos ($P < 0,05$)

5.1.2. Frequência respiratória

Na avaliação da frequência respiratória observou-se diferença entre os grupos apenas no tempo zero, sendo maior o valor do GM. Neste, não foram encontradas diferenças entre os tempos avaliados (Tabela 3).

No GT se registrou o maior valor significativo desta variável em 15 horas. Houve estabilidade entre os valores encontrados nos demais tempos, exceto em 3 horas, onde se encontrou o menor valor significativo de frequência respiratória (Tabela 3).

Tabela 3. Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) da frequência respiratória, em mpm, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B.

| Tempo (h) | GM | | GT | | |
|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|----|
| | \bar{x} | $\pm S$ | \bar{x} | $\pm S$ | |
| 0 | 37 | $\pm 7,1$ | 24 | $\pm 4,4$ | ab |
| 3 | 26 | $\pm 11,2$ | 20 | $\pm 3,6$ | b |
| 6 | 28 | $\pm 8,0$ | 26 | $\pm 6,6$ | ab |
| 9 | 30 | $\pm 6,1$ | 29 | $\pm 7,3$ | ab |
| 12 | 31 | $\pm 7,4$ | 28 | $\pm 8,0$ | ab |
| 15 | 34 | $\pm 6,0$ | 30 | $\pm 3,6$ | a |
| 18 | 26 | $\pm 6,1$ | 27 | $\pm 4,3$ | ab |
| 21 | 26 | $\pm 4,2$ | 28 | $\pm 2,8$ | ab |
| 24 | 25 | $\pm 6,4$ | 26 | $\pm 4,7$ | ab |

^{ab} Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey (P < 0,05)

* Existe diferença significativa entre os grupos (P < 0,05)

5.1.3. Motilidade ruminal

Não foram observadas quaisquer diferenças na avaliação da motilidade ruminal, realizando-se a comparação entre os grupos (GM e GT) e entre os tempos de avaliação de cada grupo separadamente (Tabela 4). Observou-se, contudo, redução dos valores em todos os momentos, inclusive no inicial de ambos os grupos, considerando-se valores fisiológicos para a espécie de 2 a 4 movimentos a cada 2 minutos (FEITOSA, 2008).

Não foram observadas quaisquer alterações referentes ao trato digestório, não sendo registrada ocorrência de timpanismo. Os animais se mantiveram em normofagia, normodipsia, normoquesia durante o experimento.

A ruminação esteve presente durante a inspeção dos animais entre as avaliações nos dois grupos.

Tabela 4. Média (\bar{x}), desvio padrão (S) e mediana (Md) da motilidade ruminal segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B.

| Tempo (h) | GM | | GT | |
|--------------|-----------------|----|-----------------|----|
| | $\bar{x} \pm S$ | Md | $\bar{x} \pm S$ | Md |
| 0 | 2 \pm 0,5 | 2 | 1 \pm 0,4 | 1 |
| 3 | 1 \pm 0,4 | 1 | 1 \pm 0,4 | 1 |
| 6 | 1 \pm 0,0 | 1 | 1 \pm 0,0 | 1 |
| 9 | 1 \pm 0,0 | 1 | 1 \pm 0,0 | 1 |
| 12 | 1 \pm 0,0 | 1 | 1 \pm 0,0 | 1 |
| 15 | 1 \pm 0,5 | 1 | 1 \pm 0,4 | 1 |
| 18 | 1 \pm 0,0 | 1 | 1 \pm 0,0 | 1 |
| 21 | 1 \pm 0,0 | 1 | 1 \pm 0,4 | 1 |
| 24 | 1 \pm 0,4 | 1 | 1 \pm 0,0 | 1 |

Não existe diferença significativa entre os momentos ($P > 0,05$)

Não existe diferença significativa entre os grupos ($P > 0,05$)

5.1.4. Escore de claudicação

Apesar de não serem encontradas diferenças significativas entre os grupos GM e GT na variável escore de claudicação, observou-se a ocorrência de claudicação grau 3, significativamente maior quando comparada entre os tempos 6 a 12 horas, após a indução do estímulo doloroso podal. Ressalta-se que esta manifestação máxima de dor, irresponsiva ao tratamento, iniciou uma hora após o uso dos analgésicos, mantendo-se em até sete horas após.

Houve redução da claudicação em 15 a 24 horas (Tabela 5), sendo observada a ausência deste sinal clínico somente no tempo zero em ambos os grupos e em até 3 horas após no GT.

Clinicamente, a claudicação esteve presente até o término do experimento. Ressalta-se que nenhum animal foi excluído do experimento devido a atingir escore de claudicação igual a quatro.

Tabela 5. Valores mínimo (Min), máximo (Max) e mediana (Md) do grau de claudicação, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B.

| Tempo (h) | GM | | | GT | | |
|--------------|-----|-----|-----------------|-----|-----|-----------------|
| | Min | Max | Md | Min | Max | Md |
| 0 | 0 | 0 | 0 ^b | 0 | 0 | 0 ^b |
| 3 | 0 | 1 | 1 ^b | 0 | 1 | 0 ^b |
| 6 | 3 | 3 | 3 ^a | 3 | 3 | 3 ^a |
| 9 | 2 | 3 | 3 ^a | 2 | 3 | 3 ^a |
| 12 | 2 | 3 | 3 ^a | 2 | 3 | 3 ^a |
| 15 | 2 | 3 | 2 ^{ab} | 2 | 3 | 2 ^{ab} |
| 18 | 2 | 3 | 2 ^{ab} | 2 | 3 | 2 ^{ab} |
| 21 | 1 | 2 | 2 ^{ab} | 1 | 3 | 2 ^{ab} |
| 24 | 1 | 1 | 1 ^{ab} | 1 | 2 | 1 ^{ab} |

^{ab} Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey ($P < 0,05$)

Não existe diferença significativa entre os grupos ($P > 0,05$)

5.2. Atividade pedométrica

A avaliação comportamental através da mensuração da atividade pedométrica foi adequada, propiciando a geração de dados complementares à aferição do grau de claudicação.

5.2.1. Número de decúbitos

Na tabela 6 observou-se, em relação ao número de decúbitos, diferença significativa entre os grupos em 12 horas, sendo o maior valor para o GT.

No GM o maior número de vezes em que os animais estiveram em decúbito ocorreu em 6 horas, uma hora após a primeira administração do fármaco. Observou-se ainda que no momento 12 horas, uma hora após a segunda aplicação, não houve diferença significativa desta variável. O valor mínimo, significando a ausência deste posicionamento, ocorreu em 3, 15 e 18 horas.

No GT observou-se o maior valor em 9 horas e em 15 horas o menor.

Tabela 6. Média (\bar{x}), desvio padrão (S) e mediana (Md) do número de decúbitos segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B.

| Tempo (h) | GM | | GT | |
|--------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | $\bar{x} \pm S$ | Md | $\bar{x} \pm S$ | Md |
| 0 | 2 \pm 0,5 | 2 ^{ab} | 2 \pm 0,5 | 2 ^{ab} |
| 3 | 0 \pm 0,0 | 0 ^b | 1 \pm 0,8 | 1 ^{ab} |
| 6 | 6 \pm 1,6 | 5 ^a | 3 \pm 2,1 | 3 ^{ab} |
| 9 | 1 \pm 0,8 | 1 ^{ab} | 3 \pm 1,7 | 3 ^a |
| 12 | 1 \pm 0,4 | 1 ^{ab*} | 3 \pm 1,2 | 3 ^{ab} |
| 15 | 0 \pm 0,5 | 0 ^b | 1 \pm 0,5 | 1 ^b |
| 18 | 0 \pm 0,4 | 0 ^b | 1 \pm 0,4 | 1 ^{ab} |
| 21 | 1 \pm 0,5 | 1 ^{ab} | 2 \pm 0,5 | 2 ^{ab} |
| 24 | 1 \pm 1,1 | 1 ^{ab} | 1 \pm 0,4 | 1 ^{ab} |

^{ab} Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey (P < 0,05)

* Existe diferença significativa entre os grupos (P < 0,05)

5.2.2. Tempo de decúbito

Considerando o tempo de decúbito (Tabela 7), houve diferença entre os grupos nos momentos de 6, 12, 18, 21 e 24 horas, sendo os valores do GT significativamente maiores, exceto em 6 horas.

Avaliando-se os tempos nos grupos, observou-se que no GM ocorreu em zero hora o maior valor apresentado para o posicionamento em minutos, ou seja, no valor determinado como padrão, estando todos os demais momentos reduzidos em relação a este. O menor valor encontrado para variável, representando a ausência de decúbito, ocorreu em 3 horas, seguido dos momentos de 12, 15, 18 e 24 horas.

No GT, o maior tempo de decúbito foi observado em 21 horas, seguido do tempo zero e os menores valores ocorreram em 3 e 15 horas.

Tabela 7. Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) do tempo de decúbito, em min, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B.

| Tempo (h) | GM | | | GT | | |
|-----------|-----------|-------|----|-----------|-------|------|
| | \bar{x} | \pm | S | \bar{x} | \pm | S |
| 0 | 101 | \pm | 22 | 97 | \pm | 17,4 |
| 3 | 0 | \pm | 0 | 3 | \pm | 3,3 |
| 6 | 56 | \pm | 31 | 32 | \pm | 23,4 |
| 9 | 36 | \pm | 46 | 70 | \pm | 31,5 |
| 12 | 19 | \pm | 19 | 83 | \pm | 22,1 |
| 15 | 17 | \pm | 40 | 4 | \pm | 5,9 |
| 18 | 1 | \pm | 1 | 79 | \pm | 23,4 |
| 21 | 86 | \pm | 45 | 109 | \pm | 17,2 |
| 24 | 15 | \pm | 12 | 65 | \pm | 13,4 |

^{ab} Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey (P < 0,05)

* Existe diferença significativa entre os grupos (P < 0,05)

5.2.3. Número de passos

Para variável número de passos (Tabela 8), observou-se diferença entre GM e GT em 3, 15, 18, 21 e 24 horas.

No GM houve diferença significativa entre os tempos avaliados, sendo observados os maiores valores em zero (medida padrão) e 15 horas. Os menores valores foram encontrados em 9, 12 e 24 horas.

Comparando-se as medianas do número de passos, após a administração de morfina (6 h), observou-se que no primeiro momento, houve uma redução quando comparado ao valor padrão, assim como uma estabilidade quando comparada ao tempo de 3 horas, sendo estes valores inferiores ao tempo zero. Observou-se ainda, uma grande redução no momento seguinte, em 9 horas.

Após a segunda aplicação de morfina, em 12 horas, também houve redução, encontrando-se neste tempo, o menor valor registrado para variável. Notou-se o inverso do primeiro momento de tratamento e, ainda registrou após a segunda aplicação o maior valor de número de passos, anotado às 15 horas.

Para o GT, o valor padrão também demonstrou ser o maior registrado, em zero hora. As menores aferições foram observadas em 9, 18, 21 e 24 horas. As variáveis se mantiveram estabilizadas em valores intermediários nos momentos 3, 6, 12 e 15 horas.

Excetuando-se o momento de 15 horas do GM, todos os demais valores de ambos os grupos se apresentaram inferiores aos seus padrões, em zero hora.

Tabela 8. Média (\bar{x}), desvio padrão (S) e mediana (Md) do número de passos segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B.

| Tempo (h) | GM | | GT | |
|--------------|-----------------|---------------------|-----------------|--------------------|
| | $\bar{x} \pm S$ | Md | $\bar{x} \pm S$ | Md |
| 0 | 1810 \pm 349 | 1720 ^a | 1389 \pm 260 | 1399 ^a |
| 3 | 1063 \pm 219 | 1001 ^{ab*} | 651 \pm 205 | 683 ^{ab} |
| 6 | 1075 \pm 404 | 974 ^{ab} | 1042 \pm 342 | 1088 ^{ab} |
| 9 | 585 \pm 186 | 621 ^b | 416 \pm 141 | 379 ^b |
| 12 | 584 \pm 114 | 617 ^b | 570 \pm 323 | 470 ^{ab} |
| 15 | 1825 \pm 494 | 1971 ^{a*} | 716 \pm 98 | 703 ^{ab} |
| 18 | 665 \pm 140 | 667 ^{b*} | 388 \pm 60 | 406 ^b |
| 21 | 998 \pm 387 | 862 ^{ab*} | 327 \pm 85 | 302 ^b |
| 24 | 686 \pm 169 | 679 ^{b*} | 378 \pm 82 | 345 ^b |

^{ab} Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey (P < 0,05)

* Existe diferença significativa entre os grupos (P < 0,05)

5.2.4. Número de toques no solo

A análise da Tabela 9 evidencia diferença significativa entre os grupos nos momentos 3, 18, 21 e 24 horas, considerando o número de toques no solo.

Comparando-se os valores do GM, observou-se os maiores valores do número de toques no solo em 3 e 6 horas, onde o segundo momento se refere a uma hora após a administração do fármaco, sendo o menor valor registrado em zero hora (padrão).

No GT, o valor padrão apresentou-se em uma zona intermediária, onde o maior número de toques também foi registrado em 6 horas e o menor em 21 horas.

Tabela 9. Média (\bar{x}) e desvio padrão (S) o número de toques, segundo o grupo e tempo de avaliação, para bovinos submetidos a protocolo de indução de artrite e sinovite transitórias com anfotericina B.

| Tempo (h) | GM | | GT | | |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|
| | \bar{x} | $\pm S$ | \bar{x} | $\pm S$ | |
| 0 | 383 | ± 78 | 413 | ± 86 | bcd |
| 3 | 881 | ± 147 | 473 | ± 206 | bc |
| 6 | 887 | ± 109 | 889 | ± 49 | a |
| 9 | 544 | ± 148 | 351 | ± 86 | cd |
| 12 | 592 | ± 73 | 462 | ± 186 | bc |
| 15 | 649 | ± 248 | 607 | ± 97 | b |
| 18 | 570 | ± 126 | 313 | ± 61 | cd |
| 21 | 653 | ± 93 | 215 | ± 34 | d |
| 24 | 583 | ± 147 | 343 | ± 114 | cd |

^{ab} Médias seguidas de letras distintas na coluna diferem entre si pelo teste de Tukey (P < 0,05)

* Existe diferença significativa entre os grupos (P < 0,05)

6. DISCUSSÃO

O modelo experimental de indução de artrite e sinovite interfalângica distal transitória em bovinos, descrito por Kotschwar *et al.* (2009), foi reproduzido e executado neste estudo sem quaisquer complicações. Este fato foi comprovado pela exata repetição da cronologia dos eventos, observados após a administração intra-articular da anfotericina B. Os efeitos observados seguiram a dinâmica de tempo como citado por Anderson e Schulz (2010), havendo um pico de claudicação a partir de seis horas da administração intra-articular.

A avaliação de claudicação, através da inspeção dos animais em movimento e utilização do escore, segundo Desrochers *et al.* (2001), foi objetiva e prática. Permitiu a mensuração, com fidelidade clínica, da sensibilidade podal durante a deambulação.

Não foi observado claudicação grau 4 em nenhum dos animais, em ambos os grupos. Houve redução espontânea do escore de claudicação próximo ao término do período de avaliação, ocorrendo o retorno à deambulação normal após 72 horas em todos os animais, sem quaisquer sequelas locomotoras.

Dyce *et al.* (2010) relataram dificuldade na punção da articulação interfalângica distal de bovinos, correlacionando à topografia anatômica da região, pelo fato de estar completamente contida no interior do estojo córneo. Apesar disso, neste estudo, a artrocentese foi simples e de fácil execução, muito provavelmente devido à presença dos *recessus dorsales*. Estas estruturas são as bolsas dorsais apresentadas pela cápsula articular interfalângica distal, que alcançam cerca de 1 cm além da coroa do casco, sob os tendões extensores (LIEBICH *et al.*, 2011).

Giorgi *et al.* (2009) fazem referência às vias de metabolização do tramadol, havendo a produção dos mesmos metabólitos nas diversas espécies, contudo, em quantidades diferentes. Porém, Sousa *et al.* (2008) em estudo farmacocinético em caprinos, verificaram que o principal metabólito (M1) não é detectável no plasma após administração oral de tramadol na dose de 2mg/kg. O mesmo está presente nesta espécie após administração intravenosa do fármaco, na mesma dose, tendo uma meia vida de $2,89 \pm 0,43$ horas. Desta

forma, a via de administração torna-se uma variável importante dependendo da espécie, permitindo-se o mesmo questionamento para bovino. Assim, faz-se necessário avaliar a cinética do tramadol para conclusão de resultados de ensaios sobre analgesia na espécie bovina.

Braz (2010) utilizando-se do tramadol nas doses de 2 e 4 mg/kg, via intravenosa, nas doses de 100 e 200 mg, via retal, não observou efeito analgésico, frente ao estímulo de dor a partir de descorna cáustica em bezerros. O mesmo achado foi visto em nosso estudo, com a administração do fármaco via intramuscular, na dose de 1,8 mg/kg, alterando-se o método de estimulação dolorosa.

Anderson e White (2010) em estudo de caracterização do comportamento bovino, utilizando modelos de indução de artrite, relatam o aumento do deslocamento dos animais. Os referidos autores fizeram uso da acelerometria, em período posterior à estimulação dolorosa podal, caracterizando maior tempo de deslocamento. A pedometria utilizada no presente estudo permitiu a observação da redução no número de passos, nos grupos GM e GT. Esta observação se fez comparando o momento inicial da avaliação e às 12 horas seguintes a indução do processo inflamatório articular. Os animais, clinicamente apresentaram claudicação grau 3, no referido período. Apesar disso, os achados deste trabalho se utilizando de pedômetros são semelhantes os descritos por Anderson e White (2010), em relação ao número de toques ao solo (“passos falsos”). Nos bovinos analisados, os maiores valores desta variável são observados no momento correspondente ao desenvolvimento de dor podal, concomitante ao início do pico de claudicação, em seis horas.

Combie *et al.* (1979) e Tobin (1981) relataram aumento da atividade locomotora, após a administração de morfina em equinos, contudo, no GM o número de passos se manteve reduzido, com a redução mais significativa uma hora após a segunda aplicação do opióide.

Analisando-se a variável tempo de decúbito, obtida na pedometria, observou-se que no intervalo de tempo de maior demonstração de claudicação, entre 6 e 12 horas, houve redução do tempo de decúbito no GM, apesar dos animais terem deitado mais vezes em 6 horas. No GT também se observou esta alteração, havendo diminuição do tempo em 6 e 9 horas, estabilizando

estatisticamente em 12 horas. O mesmo comportamento foi notado em relação ao número de decúbitos, onde em 9 horas ocorreu um aumento em relação ao momento inicial. Estes achados demonstram uma inquietação dos animais, observada também pelo aumento de toques ao solo (ou passos “falsos”), podendo ser interpretado como demonstração de dor podal.

Nota-se, ainda, que em ambos os grupos, os animais apresentaram um tempo total de decúbito, ao longo de 24 horas, inferior a 50% do dia. Observou-se para o GM uma média de 22,9% e 37,5% para o GT. Deve-se considerar, contudo, uma condição fisiológica desta espécie, citada por Nicoletti (2004), que relata que vacas de produção leiteira, em condições de conforto, se apresentam em decúbito entre 12 a 14 horas por dia.

Os parâmetros fisiológicos não apresentaram relevância para o estudo, onde a frequência cardíaca não revelou alterações significativas, com diferenças observadas apenas entre os grupos, nos tempos de 6 e 21 horas. Para frequência respiratória houve estabilização dos valores em quase todos os momentos para ambos os grupos, havendo diferença entre eles somente na avaliação inicial, onde o GM apresentou uma média acima dos padrões. Todos os demais valores encontrados se mantiveram em torno dos limites superiores dos fisiológicos para a espécie (FEITOSA, 2008). Provavelmente, devido ao estresse ambiental e manejo.

A ausência de redução nos valores das frequências cardíaca e respiratória é compatível com os resultados encontrados por Polydoro (2006). O autor, avaliou os efeitos cardiorrespiratórios, comportamentais e analgésicos, de opióides administrados via subaracnóide em equinos, observando a manutenção dos parâmetros fisiológicos na espécie, sem a produção de depressão respiratória. O mesmo achado foi relatado pelo autor para função cardiovascular.

Baniadam *et al.* (2010), da mesma forma, não encontraram alterações significativas nas frequências cardíaca e respiratória, em avaliação dos efeitos da aplicação epidural de tramadol em bovinos, nas doses de 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg e 3,0 mg/kg. Relataram ainda manutenção da motilidade ruminal normal. Porém, observou-se no presente estudo, redução dos movimentos ruminais, considerando-se o valor fisiológico da espécie, em todos os momentos. A manipulação e contenção, mesmo submetendo os animais a um período de

adaptação, parecem ter efeito marcante sobre a motilidade ruminal. Contudo, não ocorreram diferenças nos valores entre os grupos, ou entre os tempos. Tal alteração deve ser criteriosamente avaliada, pois, nota-se que os valores iniciais para este parâmetro, também foram reduzidos para ambos os grupos. Não foram observados sinais de sedação ou ataxia, como relatados por Baniadam *et al.* (2010) nos bovinos que receberam tramadol nas doses de 2,0 mg/kg e 3,0 mg/kg, via epidural.

Clinicamente, os animais de ambos os grupos, claudicaram até o término do experimento. Esta alteração demonstrou um comportamento semelhante ao encontrado por Anderson e Schulz (2010) em seu grupo controle, sem a influência de um fármaco analgésico. O grau 3 de claudicação pôde ser observado durante o pico de estimulação dolorosa desencadeada pela anfotericina B administrada na articulação interfalângica distal. Observou-se ainda a ausência de atenuação da deambulação sob a ação da morfina ou tramadol no referido momento. A queda dos escores de claudicação ocorreu somente após as 12 horas em ambos os grupos, sugerindo uma melhora em função da diminuição do efeito doloroso, que foi induzido em caráter transitório (ANDERSON e SCHULZ, 2010).

Bianchi *et al.* (1999) sugerem ação de inibição do processo inflamatório pelo uso do tramadol. Este estudo foi conduzido em ratos, a partir de inflamação induzida, onde observaram uma redução significativa sobre o edema e hiperalgesia. Apesar do processo inflamatório não ter sido mensurado neste estudo, supõe-se que as observações dos referidos autores não possam ser extrapoladas para os bovinos estudados. Esta hipótese está baseada no escore de claudicação ao longo do tempo apresentado pelos animais do GT.

Foram empregados dois fármacos analgésicos, frente à estimulação dolorosa podal, em bovinos. Um deles, a morfina, de utilização ampla e consagrada na espécie. Apesar disso, nos resultados deste trabalho, baseando-se na apresentação clínica e qualidade de deambulação dos animais, observou-se uma contraposição às indicações em literatura consultada (ANDERSON e MUIR, 2005; LERCHE e MUIR III, 2009; VALVERDE e DOHERTY, 2009). Assim, evidencia-se que a terapia com morfina utilizada, foi incapaz de promover analgesia. Esta observação está respaldada pelo aumento da variável número de toques ao solo, aumento do

número de decúbitos e diminuição do tempo de decúbitos, coletados a partir da pedometria e, principalmente, a prevalência da apresentação clínica dos animais, com claudicação grau 3 nos momentos de maior estimulação dolorosa.

Valverde e Doherty (2009) indicam a morfina na dose de 0,25 a 0,5 mg/kg, via intravenosa, como terapia analgésica, no tratamento de laminite em bovinos. Contudo, após a indução do complexo artrite e sinovite interfalângica distal, o mesmo fármaco na dose de 0,5 mg/kg, mostrou-se ineficaz no controle da dor induzida por artrite e sinovite interfalângica distal. Este achado se baseia na inquietação dos animais, observada a partir dos valores da atividade pedométrica e na incapacidade de atenuação do grau de claudicação.

Apesar do tramadol não possuir uma dose terapêutica definida para espécie bovina, foi utilizado na dose de 1,8 mg/kg. O referido fármaco também apresentou resultados insatisfatórios, frente ao estímulo doloroso a partir dos processos inflamatórios articulares. Neste caso, embora tenha se optado pela escolha da dose a partir de um cálculo alométrico, não houve equiparação na resposta terapêutica encontrada para outras espécies, como a humana, utilizada de base de cálculo. Todavia, necessita-se avaliar farmacologicamente o tramadol na espécie bovina e verificar sua ação conforme descrito por Sousa *et al.* (2008) em caprinos, apontando a inexistência do metabólito M1, após administração de tramadol via oral.

Apesar da dose empregada em outras espécies, como a de 10 a 24 mg/kg, via oral, em equinos (GÓRNIAK, 2011), ou a de 1 a 4 mg/kg, via intramuscular ou intravenosa em cães (LERCHE e MUIR III, 2009), demonstrarem resultados satisfatórios, o emprego de 1,8 mg/kg neste estudo não propiciou a mesma eficácia.

7. CONCLUSÕES

A morfina e o tramadol, nas doses de 0,5 e 1,8 mg/kg, respectivamente, administrados via intramuscular, foram incapazes de interferir na atenuação do grau de claudicação no momento de máxima estimulação dolorosa, entre 6 e 12 horas após a estimulação dolorosa podal.

A pedometria sugere através das alterações: aumento do toques ao solo, redução do número de passos, aumento do número de decúbitos e diminuição do tempo de decúbito, uma alteração comportamental, que pode ser indicativa de inquietação por estimulação dolorosa podal.

8. BIBLIOGRAFIA

ANDERSON, D.E.; MUIR, W.W. Pain management in cattle. **Veterinary Clinics - Food Animal Practice**. v. 21, p. 623-635, 2005.

ANDERSON, D.E.; SCHULZ, K. Efficacy of flunixin meglumine in the amelioration of lameness in an amphotericin B-induced transient synovitis-arthritis model in dairy steers. In: 26TH CONGRESS OF THE WORLD ASSOCIATION FOR BUiatrics, 2010, Santiago de Chile, **Proceedings...**

ANDERSON, D.E.; WHITE, B. Use of triaxial accelerometry to assess lameness induced behavioral changes in beef calves. In: 26TH CONGRESS OF THE WORLD ASSOCIATION FOR BUiatrics, 2010, Santiago de Chile, **Proceedings...**

ANDRADE, S.F.; CASSU, R.N. Analgésicos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. São Paulo: Roca, 2008, p. 98-113.

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**. v. 71, p. 720-725, 2010.

BIANCHI, M.; ROSSONI, G.; SACERDOTE, P.; PANERAI, A.E. Effects of tramadol on experimental inflammation. **Fundamental and Clinical Pharmacology**. v. 3, p. 220-225, 1999.

BOOTH, N.H. Neuroleptoanalgésicos, analgésicos narcóticos e antagonistas analgésicos. In: BOOTH, N.H.; McDONALD, L.E. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1992, p.231-261.

BORJA, M.C. Avaliação da dor no pós-operatório de artroscopia em equinos. 2008. 71 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

BRAZ, M.R. O efeito do tramadol na dor da descorna com pasta cáustica em vitelos. 2010. 64 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; MINTO, B.W.; SANTOS, B.P.R.; BEIER, S.L.; MATSUBARA, L.M.; PADOVANI, C.R. Validade e responsividade de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.64, n. 6, p.1529-1538, 2012.

BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; MINTO, B.W.; SANTOS, B.P.R.; BEIER, S.L.; MATSUBARA, L.M.; PADOVANI, C.R. Confiabilidade e pontuação mínima relacionada à intervenção analgésica de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. v.65, n.1, p.153-162, 2013.

BUFFALARI, A.; ADAMI, C.; ANGELI, G.; SHORT, C.E. Pain assessment in animals. **Veterinary Research Communications**. v. 31, p. 55-58, 2007.

BURN, J.F. Time domain characteristics of hoof-ground interaction at the onset of stance phase. **Equine Veterinary Journal**. v. 38, n. 7, p. 657-663, 2006.

COMBIE, J.; DOUGHERTY, J.; NUGENT, C.E. The pharmacology of narcotic analgesic in the horse. IV. Dose and time response relationships for behavioral responses to morphine, meperidina, pentazocine, anileridine, methadone and hydromorphone. **Journal Equine Medical Surgery**. v. 3, p. 377-385, 1979.

DESROCHERS, A.; ANDERSON, D.E.; ST-JEAN, G. Lameness examination in cattle. **The Veterinary Clinics of North America – Food Animal Practice**. v. 17, n. 1, p. 39-52, 2001.

DYCE, K.M.; SACK, W.O.; WENSING, C.J.G. O membro pélvico dos ruminantes. In:_____. **Tratado de anatomia veterinária**. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2010, p. 742-751.

FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Hipnoanalgésicos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. São Paulo: Roca, 2008, p. 470-475.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S.. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2010, p. 522-544.

FEITOSA, F.L.F. Semiologia do sistema digestório de ruminantes. In:_____. **Semiologia – A arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2008, p. 90-117.

GIORGI, M.; SOLDANI, G.; MANERA, C.; FERRARINI, P.; SCORBINI, 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**. v. 27, p. 481-488, 2007.

GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; LEBKOWASKA-WIERUSZEWSKA, B.; KOWASKI, C. Pharmacokinetic evaluation of tramadol and its major metabolites

after single oral sustained tablet administration in the dog: a pilot study. **The Veterinary Journal**. v. 180, p. 253-255, 2009.

GOZZANI, J.L. Opióides e antagonistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 44, n. 1, p. 65-73, 1994.

GÓRNIK, S.L. Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p. 170-179.

GRAEFF, F.G. Analgésicos opióides. In:_____. **Drogas psicotrópicas e seu modo de ação**. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária, 1984, p. 67-79.

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**. Iowa: Blackwell Publishing, 2007, p. 31-57.

HIGGINSON, J.H.; MILLMAN, S.T.; LESLIE, K.E.; KELTON, D.F. Validation of a new pedometry system for use in behavioural research and lameness detection in dairy cattle. In: THE FIRST NORTH AMERICAN CONFERENCE ON PRECISION DAIRY MANAGEMENT, 2010, Toronto, **Proceedings...** p. 01-02.

KEEGAN, K.G.; YONEZAWA, Y.; PAI, P.F.; WILSON, D.A. Accelerometer-based system for the detection of lameness in horses. **Biomedical Sciences Instrumentation**. v. 38, p. 107-112, 2002.

KITCHELL, R. Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 191, p. 1195-1199, 1987.

KOTSCHWAR, J.L.; COETZEE, J.F.; ANDERSON, D.E.; GEHRING, R.; KUKANICH, B.; APLEY, M.D. Analgesic efficacy of sodium salicylate in an amphotericin B – induced bovine synovitis – arthritis model. **Journal of Dairy Science**. v. 92, p. 3731-3743, 2009.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Opióides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes. In: **Lumb & Jones – Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2013, p. 270-304.

LERCHE, P.; MUIR III, W.W. Controle da dor em equinos e bovinos. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III. **Manual de controle da dor em medicina veterinária**. São Paulo: Editora MedVet, 2009, p. 437-466.

- LIEBICH, H.G.; KÖNIG, H.E.; MAIERL, J. Membros pélvicos ou posteriores. In: KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H.G. **Anatomia dos animais domésticos**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2011, p. 233-296.
- LORENZ, D.M.; KORNEGAY, J.N. Dor. In:_____. **Neurologia veterinária**. Barueri: Editora Manole, 2006, p. 345-353.
- MAATJE, K.; DE MOL, R.M.; ROSSING, W. Cow status monitoring (health and oestrus) using detection sensors. **Computers and Electronics in Agriculture**. v.16, p.245–254, 1997.
- MASON, F.J.; LEAVER, J.D. The influence of concentrate amount on locomotion and clinical lameness in dairy cattle. **Animal Production**. v. 47, n. 185, 1988.
- MAZRIER, H.; TAL, S.; AIZINBUD, E.; BARGAI, U. A field investigation of the use of the pedometer for the early detection of lameness in cattle. **Canadian Veterinary Journal**. v. 47, p. 883-886, 2006.
- NICOLETTI, J.L.M. Fatores de risco para as doenças podais. In:_____. **Manual de podologia bovina**. Barueri: Editora Manole, 2004, p. 7-13.
- O'CALLAGHAN, K.A.; CRIPPS, P.J.; DOWNHAM, D.Y.; MURRAY, R.D. Subjective and objective assessment of pain and discomfort due to lameness in dairy cattle. **Animal Welfare**. v. 12, p. 605-610, 2003.
- PACHALY, J.R. Terapêutica por extrapolação alométrica. In: CUBAS, Z.S.; SILVA, J.C.R.; CATÃO-DIAS, J.L. **Tratado de animais selvagens**. São Paulo: Roca, 2006, p. 1215-1223.
- PAULA, V.V. Anestesia em ortopedia. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2010, p. 422-439.
- POLYDORO, A.S. Estudo “*in vitro*” e “*in vivo*” da administração subaracnóide de opióides hiperbáricos em cavalos. 2006. 79 f. Tese de Doutorado em Medicina Veterinária – Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2006.
- RODRIGUES, M. Avaliação das características do líquido ruminal associada à termografia digital e atividade pedométrica em vacas holandesas. 2013. 141 f. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2013.

ROBERT, B.; WHITE, B.J.; RENTER, D.G., LARSON, R.L. Evaluation of three-dimensional accelerometers to monitor and classify behavior in cattle. **Computer and Eletronics in Agriculture**. v. 67, n. 80, 2009.

SAE AFIKIM. **Tag Reader & Tag RPU (Tag Reading/Programming Unit) User Guide**. Israel, 2008. 12p.

SAKAGUCHI, M.; FIJIKI, R.; YABUUCHI, K.; TAKAHASHI, Y.; AOKI, M. Reliability of estrous detection in Holstein heifers using a radiotelemetric pedometer located on the neck or legs under different rearing conditions. **Journal of Reproduction and Development**. v. 53, n. 4, p. 819-828, 2007.

SAS Institute Inc. The SAS System, release 9.3. SAS Institute Inc., Cary: NC, USA, 2013.

SCHERRER, G.; IMAMACHI, N.; CAO, Y.; CONTET, C.; MENNICKEN, F.; O'DONNELL, D.; KIEFFER, B.L.; BASBAUM, A.I. Dissociation of the opióide receptor mechanisms that control mechanical and heat pain. **Cell**. v. 137, p. 1148-1159, 2009.

SCHULZ, K.L. Efficacy of flunixin meglumine in the amelioration of lameness in an amphotericin B induced transient synovitis arthritis model in dairy steers. 2010. 62 f. Master of Science – College of Veterinary Medicine, Kansas State University, Manhattan, 2010.

SCHULZ, K.L.; ANDERSON, D.E.; COETZEE, J.F.; WHITE, B.J.; MIESNER, M.D. Effect of flunixin meglumine on the amelioration of lameness in dairy steers with amphotericin B – induced transient synovitis – arthritis. **American Journal of Veterinary Research**. v. 72, p. 1431-1438, 2011.

SCHULZ, K.S.; ROBERT, B.; WHITE, B.J.; ANDERSON, D.E. Use of three-dimensional accelerometry for non-contact continuous characterization of behavior using an induced arthritis model in calves. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON BEEF CATTLE WELFARE, 2008, Manhattan, **Proceedings...**

SILVA, O.C.; MARQUES, J.A. Analgesia peridural em bovinos pelo emprego da associação de morfina e lidocaína. **ARS Veterinária**. v. 19, p. 21-25, 2003.

SKARDA, R.T.; TRANQUILLI, W.J. Técnicas de anestesia e analgesia local e regional: equinos. In: **Lumb & Jones – Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2013, p. 660-699.

SOUSA, A.B.; SANTOS, A.C.D.; SCHRAMM, S.G.; PORTA, V.; GÓRNIAK, S.L.; FLORIO, J.C.; SPINOSA, H.D.S. Pharmacokinetics of tramadol and o-desmethyltramadol in goats after intravenous and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 31, p. 45-51, 2008.

SPRECHER, D.J.; HOSTETLER, D.E.; KANEENE, J.B. A lameness scoring system that uses posture and gait to predict dairy cattle reproductive performance. **Theriogenology**. v. 47, n. 1179, 1997.

STOELTING, R.K.; HILLIER, S.C. Agonistas e antagonistas opióides. In:_____. **Farmacologia e fisiologia na prática anestésica**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2007, p. 74-106.

SUOMINEN, M.M.; TULAMO, R.M.; PUUPPONEN, L.M.; SANKARI, S.M. Effects of intra-articular injections of bufexamac suspension on amphotericin B-induced aseptic arthritis in horses. **American Journal of Veterinary Research**. v. 60, n. 12, p. 1467-1473, 1999.

TEODORO, P.H.M. Efeitos endócrinos, anti-inflamatórios e na atividade pedométrica após as administrações de flunixin meglumine e de meloxicam no pós-operatório de laparotomias em bezerros. 2011. 44 f. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2011.

TOBIN, T. *Drugs and the performance horse*. Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1981, 455p.

VALVERDE, A.; DOHERTY, T.J. Pain management in cattle and small ruminants. In: ANDERSON, D.A.; RINGS, D.M. **Current Veterinary Therapy Food Animal Practice 5**. St Louis: Saunders Elsevier, 2009, p. 534-542.