



## **CONTROLE DA DOR EM ANIMAIS DE GRANDE PORTE: PERSPECTIVAS PARA O USO DO TRAMADOL**

---

Jairo de Melo Júnior<sup>1</sup>, Ewaldo de Mattos Junior<sup>2</sup>; Carlos Henrique de Mello Wilges<sup>3</sup>  
Leandro Guimarães Franco<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> Aprimorando em Clínica e Cirurgia de Grandes Animais pelo Programa de Aprimoramento do Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Franca, Brasil

<sup>2</sup> Doutor, Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade de Franca, Brasil

<sup>3</sup> Aluno do curso de Mestrado em Medicina Veterinária de Pequenos Animais da Universidade de Franca, Brasil

<sup>1</sup> [jairo.vet@hotmail.com](mailto:jairo.vet@hotmail.com) . Universidade de Franca, Franca, Brasil.

**Recebido em: 06/10/2012 – Aprovado em: 15/11/2012 – Publicado em: 30/11/2012**

---

### **RESUMO**

O controle da dor em animais de grande porte é um tema que vem ganhando destaque entre a comunidade científica nos últimos anos. Nesse sentido, vários métodos de avaliação da nocicepção são discutidos, com objetivo de determinar o efeito analgésico de diferentes fármacos. Dentre os fármacos analgésicos empregados em bovinos e equinos, os antiinflamatórios não esteroidais e os opioides são os mais citados. Todavia, o uso de opioides ainda enfrenta muita resistência em função do curto intervalo terapêutico entre os efeitos analgésicos e o aparecimento de efeitos adversos. O tramadol tem sido extensivamente discutido por apresentar potencial efeito analgésico sem, todavia, desencadear os efeitos excitatórios clássicos relacionados ao uso de opioides, especialmente em equinos. Assim, a presente revisão teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico dos principais estudos relacionados ao controle da dor em bovinos e equinos, com ênfase nos resultados clínicos e experimentais relacionados ao uso do tramadol nessas espécies.

**PALAVRAS-CHAVE:** analgesia, bovinos, equinos, opioides

### **PAIN CONTROL IN LARGE ANIMALS: PROSPECTS FOR USE OF TRAMADOL**

#### **ABSTRACT**

In recent years pain control in large animals is a theme that been emphasized. Several assessment methods nociception are discussed, in order to determine the effect of different analgesic drugs. In clinical practice, NSAIDs and opioids are the most analgesics used in cattle and horses. However, the use of opioids still faces great resistance due to the short interval between therapeutic analgesic effect and, onset of adverse effects. Tramadol has been extensively discussed with potential analgesic effect, in special because

absence the classical excitatory effects reported to the use of opioids, especially in horses. Therefore, the objective of the this article was accomplish a literature review of the studies related to pain management in cattle and horses, with emphasis on clinical and experimental results described using tramadol.

**KEYWORDS:** analgesia, cattle, horse, opioids.

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas com a melhor compreensão dos mecanismos da dor e de seu controle, houve um aumento crescente na preocupação com a analgesia na medicina veterinária. Grandes avanços com a descoberta de novas moléculas e fármacos possibilitaram maior eficiência no controle da dor.

Os estudos relacionados ao controle da dor na medicina veterinária em um primeiro momento concentraram-se na área de animais de companhia (PRICHETT et al., 2003; VAN LOON et al., 2010) e, por muito tempo, a analgesia em animais de grande porte, tanto de produção quanto em equinos, foi tratada de forma superficial. A consideração da relação custo benefício sempre representou um entrave na adoção de tratamentos em grandes animais (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007).

Com as concepções de bem-estar voltando-se aos animais de produção, várias pesquisas têm sido realizadas nos últimos anos visando determinar formas eficientes de avaliação da dor nesses animais, com o desenvolvimento de métodos adequados e de novos protocolos analgésicos (PRICHETT et al., 2003; VAN LOON et al., 2010).

Tratando-se do controle da dor em animais de grande porte, os protocolos analgésicos instituídos baseiam-se no uso sistêmico de fármacos, geralmente administrados por via intravenosa ou intramuscular. Dentre os grupos farmacológicos mais empregados nesses animais, destacam-se analgésicos não esteroidais e esteroidais (ANDERSON & MUIR, 2005). Todavia, nos últimos anos tem-se observado, especialmente nos equinos, um crescente uso de opioides. Dentre os mais estudados destaca-se a morfina, butorfanol, buprenorfina (ANDERSON & MUIR, 2005; CARREGARO et al., 2011) e tramadol (GUEDES et al., 2012).

O uso do tramadol em animais de grande porte tem apresentado resultados controversos. Acredita-se que as alterações relacionadas à biotransformação sejam um dos maiores entraves na comprovação de seus efeitos analgésicos em equinos e bovinos. Entretanto, diante dos resultados publicados nos últimos anos, ainda existem muitas lacunas que devem ser discutidas a respeito da viabilidade e efetividade do fármaco nessas espécies. Assim, a presente revisão teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico dos principais estudos relacionados ao controle da dor em bovinos e equinos, com ênfase nos resultados clínicos e experimentais relacionados ao uso do tramadol nessas espécies.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 RECONHECIMENTO DA DOR EM GRANDES ANIMAIS

Conceitualmente, a dor é uma complexa experiência sensorial oriunda de estímulos de receptores cerebrais e medulares que protege o hospedeiro de danos

físicos (CRAIG, 2003; MUIR, 2005). A adequada percepção por parte do clínico contribui para instalação de protocolos analgésicos eficazes. Entretanto, por se tratar de uma experiência subjetiva, os critérios para sua mensuração são complexos, sendo necessária a criação e padronização de métodos eficientes de avaliação (VAN LOON et al., 2010).

A experiência e demonstração dos sinais de dor são dependentes de fatores como raça, indivíduo, ambiente, influência de medicamentos, dentre outros. O reconhecimento da dor em animais vem sendo intensamente estudado na última década. Por meio da observação de alterações comportamentais e fisiológicas, tornou-se possível o desenvolvimento de escalas que avaliem a intensidade da dor tanto em situações que envolvam dor somática quanto visceral (VAN LOON et al., 2010). A avaliação da intensidade da dor baseando-se nos métodos de escalas pode considerar desde os sinais vitais, aferidos periodicamente à reposta neuroendócrina (PRICHETT et al., 2003).

Dentre as espécies de animais de grande porte criadas pelo homem, os equinos são os que apresentam maior número de estudos relacionados às mudanças fisiológicas e comportamentais. Por esse motivo, várias escalas e escores para avaliação da intensidade da dor têm sido desenvolvidos nos últimos anos (PRICHETT et al., 2003; BUSSIÉRES et al., 2007; VAN LOON et al., 2010; VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2011; GRAUBNER et al., 2011). As avaliações baseiam-se na padronização de estímulos, como procedimentos cirúrgicos ou em alterações clínicas, a exemplo das alterações decorrentes do trato gastrointestinal (PRICHETT et al., 2003).

BUSSIÉRES et al (2007) desenvolveram uma escala de avaliação de dor decorrente de intervenções cirúrgicas ortopédicas. A avaliação baseou-se tanto nas mudanças fisiológicas tais como: alterações na frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal, motilidade gastrointestinal, apetite, bem como em mudanças comportamentais como: reações bruscas como escoiceamento do abdômen, comportamento de cavar o solo, alterações de postura e movimentação da cabeça. Com essas observações e comparação com dados e comportamento de animais saudáveis, tomados como controle, os pesquisadores encontraram padrões que permitiram determinar a presença e a intensidade da dor.

Em outro estudo VAN LOON et al (2010) desenvolveram uma escala para monitorar dor somática e visceral empregando de forma semelhante ao proposto por BUSSIÉRES et al (2007) por meio de avaliações comportamentais e fisiológicas. Avaliaram-se comportamento de aproximação, presença de sudorese, escoiceamento e ação de cavar, postura e movimentos da cabeça como olhar para o flanco. Das mudanças comportamentais avaliaram-se alterações na frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal, motilidade gastrointestinal e apetite. Avaliações semelhantes foram descritas por PRICHETT et al (2003) ao realizarem um estudo sobre a intensidade da dor relacionada laparotomia exploratória em equinos.

Independentemente da escala ou técnica avaliada, deve-se considerar que para equinos, os níveis de ansiedade decorrentes de condições hospitalares nas quais os animais são geralmente avaliados, podem interferir diretamente na resposta a estímulos e conseqüentemente na forma de avaliação subestimando ou superestimando a correlação entre dor e alteração comportamental.

Em ruminantes uma das formas de mensurar a resposta à dor pode ser obtida por meio da avaliação de comportamentos de luta, fuga ou pela diminuição de resposta do animal ao ambiente em que se encontra. Nesses animais, a ansiedade,

assim com nos equinos, pode afetar o nível de percepção da dor e a melhor forma de tratamento da mesma. Tal observação é mais intensa em animais que apresentem menor contato com humanos, isolados em instalações zootécnicas ou em ambiente hospitalar (ANDERSON & MUIR, 2005).

Além do comportamento, as alterações fisiológicas que os animais desenvolvem em decorrência da dor podem interferir diretamente nos sistemas cardiorrespiratório e neuroendócrino, refletindo nas funções metabólicas, imunológicas e termorregulatórias (GALATOS, 2011).

Em estudos avaliando as alterações fisiológicas e comportamentais em bovinos submetidos à castração e descorna plástica STAFFORD & MELLOR (2011), observaram que, nessa espécie, é possível evidenciar e classificar as alterações que possam estar associadas à presença de dor. Outras avaliações, como a dosagem dos níveis de cortisol sérico, tem sido discutidas como ferramenta na avaliação de dor pós-operatória em ruminantes bem como na efetividade do protocolo analgésico adotado, demonstrando-se uma alternativa viável em adição as demais avaliações comportamentais. (MOLONY et al., 1995; MOLONY et al., 2002).

## **2.2 CONTROLE DA DOR EM ANIMAIS DE GRANDE PORTE**

Dentre os grupos de fármacos amplamente utilizados para o controle da dor em animais de grande porte encontram-se os antiinflamatórios não esteroidais. Este grupo farmacológico é composto por agentes que atuam sobre as ciclo-oxigenases, enzimas que agem sobre o ácido araquidônico, impedindo a síntese de prostaglandinas (BURNS et al., 2010). Dos antiinflamatórios não esteroides empregados em equinos o flunixin meglumine (BERETTA et al., 2005), o meloxicam (BURNS et al., 2010), o cetoprofeno (LONGO et al., 1992) e a fenilbutazona (FOREMAN & RUEMMLER, 2011) têm sido apontados com melhores resultados no controle da dor músculo esquelética e visceral.

Assim como em equinos, o uso de antiinflamatórios não esteroidais também tem indicação para o controle da dor em ruminantes. Estudos relacionam que o carprofeno (LESS et al., 1996; COETZEE, 2011), o meloxicam (COETZEE, 2011; HEINRICH et al., 2010), o flunixin meglumine (ANDERSON & MUIR, 2005; COETZEE, 2011) e o cetoprofeno (COETZEE, 2011; OTTO & SHORT, 1998), apresentaram bons resultados quando administrados nesta espécie animal.

Atualmente, além do uso de antiinflamatórios não esteroidais, pesquisadores vêm discutindo o emprego de opioides no controle da dor em grandes animais. Apesar de pesquisas experimentais demonstrarem que, quando utilizados, estes apresentem efeitos excitatórios significativos, estudos clínicos têm demonstrado que a analgesia pode ser adequada em equinos (CLUTTON, 2010; ROBERTSON & SANCHES, 2010). Em bovinos, apesar das informações a respeito do uso de opioides serem restritas, nos últimos anos são crescentes as discussões a esse respeito e diferentes fármacos têm sido testados no controle da dor (COETZEE, 2011; FAUKINER et al., 1992; MACHADO FILHO et al., 1998; FIERHELLER et al., 2004; BALDRIDGE et al., 2011; BANIADAN et al., 2010).

## **2.3 OPIOIDES**

Apesar do reconhecido potencial analgésico dos fármacos opioides e de suas indicações no controle da dor, o uso de tais fármacos em equinos é feito com

reserva devido a efeitos excitatórios que tais fármacos apresentam nessa espécie (ROBINSON & NATALINI, 2002). Estudos demonstraram que há uma diferença muito pequena entre a dose recomendada para o controle da dor e a dose capaz de provocar os efeitos adversos (CLUTTON, 2010). Diferenças na distribuição e densidade de receptores opioides em equinos parecem estar associadas aos efeitos analgésicos ou excitatórios nessa espécie (ROBINSON & NATALINI, 2002).

Apesar das restrições de uso, quando empregados dentro dos intervalos terapêuticos, os opioides tem apresentado resultados satisfatórios, a exemplo do uso da morfina no controle da dor em laminite (VAN LOON et al., 2012) e do butorfanol no controle da dor visceral em casos de abdome agudo (ROBINSON & NATALINI, 2002; DE ROSSI et al., 2009). Quando administrados de forma parenteral o butorfanol esta relacionado a um menor efeito excitatório quando comparado à morfina, especialmente em associação aos agonistas alfa2-adrenérgicos (DE ROSSI et al., 2009).

Outros opioides como a buprenorfina e fentanil já foram descritos para o controle da dor em equinos, com resultados discutíveis. Em estudo avaliando os efeitos da administração de 10 µg/kg de buprenorfina associada a 0,5 mg/kg de xilazina por via intravenosa foi possível evidenciar bom efeito sedativo. Todavia, efeitos como hipomotilidade intestinal, leve taquicardia e bradipnéia além de efeitos excitatórios foram observados pelos autores (CARREGARO et al., 2011). Ao avaliarem os efeitos analgésicos de 0,5 µg/kg de buprenorfina administrada por via epidural em pôneis com laminite, FREITAS et al (2011) concluíram que o fármaco não promoveu efetiva ação analgésica.

Com relação ao fentanil, os resultados observados demonstram que o fármaco em equinos não apresenta bons níveis de analgesia visceral e somática. Em altas concentrações plasmáticas, acima de 5 ng/dL, foi relatado que alguns cavalos apresentaram grau de agitação considerável tornando seu uso pouco prático para essa espécie animal (ROBERTSON & SANCHES, 2010).

Em ruminantes, os opioides vêm sendo empregados em estudos para o melhor entendimento de sua aplicação nesta espécie. MACHADO FILHO et al (1998) ao avaliarem os efeitos da administração de doses crescentes de morfina (dose máxima de 0,4 mg/kg) por via intravenosa sobre a resposta nociceptiva em vacas, por meio de estimulação térmica, concluíram que o fármaco produziu analgesia dose-dependente e nenhum efeito adverso como ataxia ou mudanças de padrões fisiológicos. Resultados semelhantes relacionados à analgesia foram observados por FIERHELLER et al (2004), que ao administrarem 0,1 mg/kg de morfina associada a romifidina por via epidural com o objetivo de se avaliar analgesia regional em vacas, verificaram aumento no limiar nociceptivo, iniciando-se em 10 minutos e permanecendo por doze horas. Com relação a efeitos, adversos os autores salientaram a necessidade de realização de outros estudos.

Além da morfina, o uso do butorfanol vem sendo investigado nos últimos anos em ruminantes, apresentando resultados positivos quando associados a outros fármacos. DE ROSSI et al (2007) avaliaram a associação de 0,03 mg/kg de butorfanol associado a 0,2 mg/kg de lidocaína, administrados por via epidural em bezerros saudáveis. Diante dos resultados os autores concluíram que a associação dos fármacos promoveu maior analgesia que a lidocaína administrada de forma isolada. Dos efeitos adversos encontrados observaram-se ataxia moderada, taquicardia e taquipnéia.

BALDRIDGE et al (2011) compararam os efeitos da administração intramuscular de 0,025 mg/kg de butorfanol associado 0,05 mg/kg de xilazina e 0,1

mg/kg de cetamina em bezerros submetidos a orquiectomia e descorna, e observaram que nos animais tratados com a associação, os níveis de cortisol foram inferiores aos comparados com o grupo controle após a primeira hora de cirurgia. Em um estudo semelhante realizado por FAULKINER et al (1992), ao associarem 0,7 mg/kg de butorfanol a 0,2 mg/kg xilazina i.v. em garrotes submetidos a orquiectomia, os autores concluíram que o grupo que recebeu analgésico não apresentou melhoras em ganho de peso, porém ingeriram mais alimento em comparação ao grupo não tratado.

### **3 TRAMADOL**

O tramadol é um fármaco opioide agonista de receptores  $\mu$  extensivamente estudado na medicina veterinária para o controle da dor nas diversas espécies animais (GIORGI et al., 2007; VETORATTO et al., 2010; CAGNARDI et al., 2011). Além da ação sobre os receptores  $\mu$ , o tramadol atua inibindo a recaptação de noradrenalina e serotonina (IDE et al., 2006; YANARATES et al., 2010). O efeitos antinociceptivos do tramadol são fortemente atribuídos à multiplicidade de mecanismos de ação do fármaco, especialmente relacionados à modulação do sistema monoaminérgico, o que o torna uma alternativa promissora na terapia analgésica (BIANCHI et al., 2007; CHRISTOPH et al., 2007).

Sintetizado inicialmente em 1962, seu uso clínico no tratamento da dor é descrito em humanos desde 1977 na Alemanha (GROND & SABLITZKI, 2004). Comercialmente, o fármaco está disponível na forma de cloridrato, formado por dois isômeros que detém propriedades antinociceptivas (LEE et al., 1993; DAYER et al., 1994; OLIVA et al., 2002; YANARATES et al., 2010; GROND & SABLITZKI, 2004). Quando comparadas as diversas espécies onde há indicação da administração do fármaco, observa-se que os principais metabólitos produzidos (M1, M2 e M5) apresentam considerável diferença de sua atuação entre as mesmas. Em equinos, apesar de pequenas concentrações, o metabólito mais encontrado é o O-desmethyl-tramadol (M1) (KUKANICH & PAPICH, 2004; VETTORATO et al., 2006; SHILO et al., 2008; PYPENDOP & ILKIW, 2008; VETTORATO et al., 2010). O tramadol apresenta maior afinidade por receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ) quando comparado aos receptores  $\kappa$  ( $\kappa$ ) e  $\delta$  ( $\delta$ ) além de não causar depressão respiratória, constipação e sedação. (RAFFA et al., 1992).

A resposta clínica observada após o uso do tramadol correlaciona-se à biotransformação do fármaco, em decorrência da diferente atividade analgésica de seus metabólitos (DE LEO et al., 2009). As diferenças na expressão das enzimas P-450 entre animais e humanos podem ser relevantes para compreensão das diferenças no processo de biotransformação do tramadol entre espécies (PARR et al., 1997).

#### **3.1 USO DO TRAMADOL EM EQUINOS**

Dentre as espécies domésticas de grande porte, em equinos o uso do tramadol é mais profundamente estudado. Apesar de haver indícios de que o tramadol causa mínimas alterações relativas ao sistema nervoso central (NATALINI & ROBINSON, 2000), são poucos os estudos que avaliaram os seus efeitos em equinos. As informações publicadas na literatura estão concentradas nos últimos

anos e abordam principalmente o comportamento farmacodinâmico (NATALINI & ROBINSON, 2000; GIORGI et al., 2009) e farmacocinético (SHILO et al, 2008; DHANJAL et al., 2009; GIORGI et al., 2010).

NATALINI & ROBINSON (2000) realizaram um estudo pioneiro ao avaliarem os efeitos da administração epidural de 1 mg/kg de tramadol sobre os parâmetros cardiorrespiratórios e comportamentais em equinos, não observando alterações clínicas, na atividade motora e no comportamento nos animais tratados.

DHANJAL et al (2009), após avaliarem os efeitos analgésicos do tramadol administrado por via intravenosa em equinos adultos não encontraram indícios de efeitos analgésicos do fármaco na dose de 2,0mg/kg. Para os autores, a incapacidade de detecção de efeitos analgésicos do tramadol pode estar relacionada ao tipo de modulação da via nociceptiva.

GIORGI et al (2010) realizaram um estudo administrando o tramadol por via epidural para determinar a farmacocinética e os principais metabólitos. Foram administrados 2 mg/kg de tramadol e os efeitos avaliados por 24 horas. Os resultados obtidos indicaram que por tal via os metabólitos mais encontrados foram M2 e M5. Todavia, efeitos adversos como exposição peniana, tremores musculares, ataxia e excitação foram relatados.

GIORGI et al (2007) utilizaram 5 mg/kg tramadol em equinos por via intravenosa e oral, avaliando o comportamento farmacocinético do fármaco original e metabólitos. Neste estudo observou-se uma variação maior de metabólitos em equinos quando os mesmos são comparados cães e aos humanos. Diante dos resultados os autores sugeriram que a via intravenosa não é a mais indicada para esta espécie, pois há uma grande relação entre o aparecimento de efeitos adversos e a administração intravenosa do fármaco.

COX et al (2010) determinaram a farmacocinética do tramadol e sua eliminação pela urina após administração de 2 mg/kg por via oral. Os resultados obtidos indicaram que quando administrado por essa via, o fármaco não apresenta efeitos adversos e há uma variação entre o tempo que os metabólitos permanecem no plasma sanguíneo e a sua total eliminação pela urina.

SEO et al (2011) compararam os efeitos sedativos e analgésicos de 2 mg/kg de tramadol associado a 1 mg/kg de xilazina por via IV em equinos. De acordo com os autores, a administração de tramadol de forma isolada, apesar de não induzir sedação e analgesia significativa em equinos contribui para os efeitos sedativos e analgésicos da xilazina, quando em associação. Os autores sugeriram ainda que associação xilazina e tramadol é interessante nessa espécie para promover sedação. Todavia, deve-se ressaltar a possibilidade de excitação nos primeiros minutos após a administração.

SHILO et al (2008) avaliaram a concentração plasmática de 2 mg/kg de tramadol administrado pelas vias intravenosa, intramuscular e oral. De acordo com os autores, foram observadas reações adversas com a aplicação intravenosa como agitação, sudorese, tremores musculares e diminuição da motilidade gastrointestinal. As alterações foram percebidas quando o fármaco era administrado de forma rápida.

FRANCO et al (2010) ao avaliarem os efeitos clínicos e antihiperalgésicos do tramadol administrado pela via intravenosa (IV) em equinos, descreveram que a administração do fármaco não resultou em diferença significativa no limiar nociceptivo mecânico quando comparado ao grupo placebo.

A administração de tramadol por via oral em equinos parece ser a forma mais segura de administração, com mínimos efeitos indesejáveis em comparação a outras vias. Entretanto, os resultados relativos à absorção são conflitantes, o que

comprometeria ainda mais os possíveis efeitos analgésicos do fármaco (GIORGI et al., 2007; COX et al., 2010).

VULLO (2009) investigando os efeitos clínicos e a tolerabilidade da administração sistêmica de 1 mg/kg e 2 mg/kg de tramadol por via intravenosa em equinos, descreveu ausência de alterações significativas quando a menor dose foi administrada, porém tremores musculares, especialmente na musculatura peitoral foram observados em todos os animais tratados com 2 mg/kg. De acordo com os resultados, o tramadol pode ser administrado com segurança em equinos dentro do intervalo terapêutico estabelecido.

GUEDES et al (2012) realizaram um estudo para analisar a capacidade do tramadol administrado isolado e em associação com cetamina, para o controle da dor em equinos com laminite crônica. Foram administrados 5 mg/kg de tramadol por via oral e 0,6 mg/kg de cetamina administrada por via intravenosa. Foram avaliados alterações na frequência respiratória e cardíaca, auscultação do motilidade intestinal, alterações na pressão arterial e dosagem de moduladores inflamatórios TNF $\alpha$  e TXA $_2$ . Os resultados indicaram que a associação entre os fármacos leva a melhores resultados de analgesia do que quando administrado isoladamente.

Em muare, recentemente um estudo publicado avaliando a farmacocinética do tramadol e seus metabólitos após administração oral ou intravenosa de 2,5 mg/kg, observou-se que após a administração via intravenosa o fármaco original foi detectado no plasma por até 10 horas, enquanto que os metabólitos M1, M2 e M5 foram detectados por até 6 horas após. Por via oral a biodisponibilidade do tramadol foi de  $11,7 \pm 5,1\%$ . Diante dos resultados os autores concluíram que a via oral não foi capaz de atingir concentrações plasmáticas efetivas para analgesia nessa espécie (GIORGI et al., 2009a).

### **3.2 USO DO TRAMADOL EM BOVINOS**

O uso do tramadol em ruminantes é recente, quando comparado a sua administração em equinos. BANIADAM et al (2010) avaliaram a extensão e duração da analgesia proporcionada pelo uso de 1, 2 e 3 mg/kg tramadol administrado por via epidural. Foram avaliadas também alterações fisiológicas como taquicardia ou bradicardia, bradipnéia ou taquipnéia, ataxia, hipermotilidade ou hipomotilidade ruminal e hipotermia ou hipertermia. De acordo com os resultados a administração epidural de tramadol, independentemente da dose, não demonstrou influência sobre a frequência cardíaca, respiratória ou temperatura retal. Além disso, não foram observadas alterações na motilidade intestinal em nenhum tratamento. Os animais que receberam doses acima de 2 mg/kg apresentaram leve efeito sedativo e os escores de ataxia no grupo que recebeu 3 mg/kg foram significativamente maiores quando comparados aos demais tratamentos.

BRAZ et al (2012) compararam os efeitos comportamentais em bezerras submetidas a da descorna com pasta cáustica e tratados de forma preemptiva com 200 mg de tramadol por via retal ou 8,4 mg/kg i.v. Para a avaliação comportamental, registraram-se movimentos e fricção da cabeça contra objetos, estalar de ouvidos e transições rápidas entre decúbito e posição quadrupedal. A avaliação de dor foi realizada de acordo com a escala numérica visual (ENV) e também incidência comportamental mais frequente logo após o procedimento. A utilização de tramadol não foi capaz de eliminar tais comportamentos, no entanto, a administração intravenosa reduziu a frequência dos mesmos. O mesmo não pode ser dito para o



tratamento com supositório, que foi totalmente ineficaz. Na ENV não foi possível detectar completamente o efeito analgésico de tramadol intravenoso.

HABIBIAN et al (2011) demonstraram que o uso do tramadol e sua associação com a lidocaína via epidural em bovinos pode ser uma alternativa promissora com relação a analgesia. Em seu estudo os pesquisadores administraram 1 mg/kg de tramadol associado a 0,11 mL/kg de lidocaína por via epidural em vacas saudáveis e comparou este protocolo com a aplicação isolada de tramadol. De acordo com os autores, o melhor efeito analgésico foi observado nos animais tratados com tramadol isolado, sendo que a associação com lidocaína se mostrou mais eficiente quando comparada ao uso de lidocaína, além o fato que os animais tratados com lidocaína e tramadol lidocaína apresentaram suave ataxia.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os efeitos analgésicos do tramadol parecem estar diretamente relacionados à multiplicidade dos mecanismos de ação, bem como às concentrações plasmáticas efetivas do fármaco e de seus metabólitos ativos. Diante das informações disponíveis na literatura, em grandes animais, especialmente em equinos, a biotransformação do tramadol está associada a menor efetividade analgésica quando comparadas ao cão e ao gato. Entretanto, os resultados apresentados fundamentam-se em ensaios de farmacocinética e estudos empregando estímulos controlados, o que não podem ser extrapolados em totalidade às condições clínicas.

Por outro lado, a associação de tramadol a outros fármacos sedativos tem apresentado resultados promissores tanto em equinos como em bovinos, o que poderia justificar sua indicação nessas espécies. Em bovinos, estudos avaliando os efeitos do tramadol são muito recentes e apontam o fármaco como uma alternativa promissora no controle da dor ou como adjuvante aos anestésicos locais em técnicas de anestesia epidural. Todavia, sugere-se que outros estudos devem ser desenvolvidos, com objetivo de avaliar as vantagens e limitações das diferentes associações com o tramadol, bem como em situações clínicas.

#### **REFERÊNCIAS**

ANDERSON, D.E.; MUIR, W.W. **Pain Management in Cattle**. The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, v.21, n.3, p.623-635, 2005.

BALDRIDGE, S.L.; COETZEE, J.F.; DRITZ, S.S.; REINBOLD, J.B.; GEHRING, R.; HAVEL, J.; KUKANICH, B. **Pharmacokinetics and physiologic effects of intramuscularly administered xylazine hydrochloride-ketamine hydrochloride-butorphanol tartrate alone or in combination with orally administered sodium salicylate on biomarkers of pain in Holstein calves following castration and dehorning**. American Journal of Veterinary Research, v.72, n.10, p.1305-1317, 2011.

BANIADAN, A.; AFSHAR FERREIDOOOR, A.S.; FAKHREDIR, A. **Analgesic effects of tramadol hydrochloride administered via caudal epidural injection in healthy adult cattle**. American Journal of Veterinary Research, v.71, n.7, p.720-725, 2010.

BERETTA, C.; GARAVAGLIA, G.; CAVALLI, M. **COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: An in vitro analysis.** Pharmacological Research, v.52, n.4, p.302-306, 2005.

BIANCHI, M.; MARTUCCI, C.; FERRARIO, P.; FRANCHI, S.; SACERDOTE, P. **Increased tumor necrosis factor-alpha and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs.** Anesthesia and Analgesia, v.104, n.4, p.949-954, 2007.

BRAZ, M.; CARREIRA, M.; CAROLINE, N.; RODRIGUES, T.;STILWELL, G. **Effect of rectal or intravenous tramadol on the incidence of pain related behaviour after disbudding calves with caustic paste.** Applied Animal Behaviour Science, v.136, p.20-25, 2012.

BURNS, P.J.; MORROW, C.; GILLEY, R.M.; PAPICH, M.G. **Evaluation of Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Relationship for Biorelease Meloxicam Formulation in Horses.** Journal of Equine Veterinary Science, v.30, n.10, p.539-544, 2010.

BUSSIÈRES, G., JACQUES, C., LAINAY, O., BEAUCHAMP, G., LEBLOND, A., CADORÉ, J.L., DESMAIZIE`RES, L.M., CUVELLIEZ, S.G., TRONCY, E. **Development of a composite orthopedic pain scale in horses.** Research in Veterinary Science, v.85, n.2, p.294-306, 2007.

CAGNARDI, P., VILLA, R., ZONCA, A., GALLO, M., BECCAGLIA, M., LUVONI, G.C., VETTORATO, E., CARLI, S., FONDA, D., RAVASIO, G. **Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats.** Research in Veterinary Science, v.90, n.3, p.503-509, 2011.

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

CARREGARO, A.B.; CRUZ, F.S.F.; MACHADO, M.; ANTONOW, R.R. **Sedative and cardiopulmonary effects of buprenorphine and xylazine in horses.** The Canadian Journal of Veterinary Research, v. 75, n.1, p.35-41, 2011.

CHRISTOPH, T.; K`OGEL, B.; STRASSBURGER, W.; SCHUG, S. A. **Tramadol has a better potency ratio relative to morphine in neuropathic than in nociceptive pain models.** Drugs, v.8, n.1, p.51-57, 2007

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

COETZEE, J.F. **A review of pain assessment techniques and pharmacological approach to pain relief after bovine castration: Practical implications for cattle production within the United States.** Applied Animal Behaviour Science, v.135, n.3, p.193-213, 2011.

COX, S.; VILLARIN, N.; DOHERTY, T. **Determination of oral tramadol**

**pharmacokinetics in horses.** Research in Veterinary Science, v.89, n.2, p.236-241, 2010.

CRAIG, A.D. **Pain mechanisms labeled line versus convergence in central processing.** Annual Review of Neuroscience, v.26, p.11-30, 2003.

DAYER, P.; COLLART, L.; DESMEULES, J. **The pharmacology of tramadol.** Drugs v.47, n.1, p.3-7, 1994.

DE LEO, M.; GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; MANERA, C.; BRACA, A. **Evaluation of tramadol and its main metabolites in horse plasma by high-performance liquid chromatography/fluorescence and liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry techniques.** Rapid Communications in Mass Spectrometry, v.23, n.2, p.228-236, 2009.

DEROSSI, R.; ALMEIDA, R.G.; MEDEIROS, U.; RIGHETH, F.R.; FRAZILIO, F.O.; **Subarachnoid butorphanol augments lidocaine sensory anaesthesia in calves.** The Veterinary Journal, v.173, n.3, p.658-663, 2007.

DEROSSI, R.; JORGE, T.P.; OSSUNA, M.R.; CARNEIRO, R.P.B.; ALVES, O.D.; ZANENGA, N.F. **Sedation and pain management with Intravenous romifidine-butorphanol in standing horses.** Journal of equine veterinary Science, v.29, n.2, p.75-81. 2009.

FAULKNER, D.B.; EURELL, T.; TANQUILLI, W.J.; OTTO, R.S.; OHL, M.W.; ANARIK, G.F.; ZINN, G. **Performance and health of weanling bulls after butorphanol and xylazine administration at castration.** Journal of Animal Science, v.70, n.10, p.297-304, 1992..

FIERHELLER, E.E.; CAULKET, N.A.; BALERY, J.V. **A romifidine and morphine combination for epidural analgesia of the flank in cattle.** v.45, n.11, p.917-923, 2004.

FOREMAN, J.H.; RUEMMLER, R. **Phenylbutazone and flunixin meglumine used singly or in combination in experimental lameness in horses.** Equine Veterinary Journal. Supplement, v.43, p.12-17, 2011.

FRANCO, L.G.; DUQUE, J.C.M.; MARTINS, S.B.; SOUZA, M.C.; FREITAS, T.M.S.; SILVA, L.A.F. **Efeitos do Tramadol sobre Variáveis Clínicas e Hiperalgisia Pós-Incisional em Equinos:** In Anais do IX Congresso Brasileiro de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária. 2010.

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 pôneis with lipopolysaccharide(LPS)-induced carpal synovits.** The Canadian Journal of Veterinary Research, v.75, n.2, p.141-146, 2011.  
GALATOS, A.D. **Anesthesia and Analgesia in Sheep and Goats.** The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, v.27, n.1, p.47-59, 2011.

GIORGI, M.; CARLO, S.D.; SGORBINI, M.; SACCOMANNI, G. **Pharmacokinetics**

**of tramadol and Its Metabolites M1, M2 and M5 in Donkeys After Intravenous and Oral Immediate Release Single-Dose Administration.** Journal Equine Veterinary Science, v.29, n.7, p.569-574, 2009a.

GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; ANDREONI, V. **Pharmacokinetics of Tramadol after epidural Administration in Horses.** Journal of Equine Veterinary Science, v.30, n.1, p.44-46, 2010.

GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; FEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B.; KOWALSKI, 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, n.2, p.253-255, 2009.

GIORGI, M.; SOLDANI, G.; MANERA, C.; FERRARINI, P.; SGORBINI, M.; SACCOMANNI, G. **Pharmacokinetics of Tramadol and its Metabolites M1, M2 and M5 in Horses Following Intravenous, Immediate Release (Fasted/Fed) and Sustained Release Single Dose Administration.** Journal of Equine Veterinary Science, v.27, n.11, p.481-488, 2007.

GRAUBNER, C.; GERBER, V.; DOHERR, M.; SPADAVECCHIA, C. **Clinical application and reliability of a post abdominal surgery pain assessment scale (PASPAS) in horses.** The Veterinary Journal, v.188, n.2, p.178-183, 2011.

GROND, S.; SABLITZKI, A. **Clinical pharmacology of tramadol.** Clinical Pharmacokinetics, v.43, n.13, p.879-923, 2004.

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

HABIBIAN, S.; BIGHAN, A.S.; CEALI, E. **Comparison of lidocaine, tramadol and lidocaine-tramadol for epidural analgesia in lambs.** Research in Veterinary Science, v.91, n.3, p.434-438, 2011.

HEIRICH, A.; DUFFIELD, T.F.; LISSEMOR, K.D.; MILLMAN, S.T. **The effect of meloxicam on behavior and pain sensitivity of dairy calves following cauterly dehorning with a local anesthetic.** Journal of Dairy Science, v.93, n.6, p.2450-2457, 2010.

IDE, S.; MINAMI, M.; ISHIHARA, K.; UHL, G. R.; SORA, I.; IKEDA, K. **Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol.** Neuropharmacology, v.51, n.3, p.651-658, 2006.

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. **Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v.27, n.4, p.239-246, 2004.

LEE, C.R.; MCTAVISH, D.; SORKIN, E.M. **Tramadol a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential**

**in acute and chronic pain states.** *Drugs*, v.46, n.2, p.313-340, 1993.

LESS, P.; DELATOUR, P.; FOSTER, A.P.; FOOT,R;; BAGGOT, D. **Evaluation of carprofen in calves using a tissue cage model of inflammation.** *British Veterinary Journal*, v.152, n.2, p.199-211, 1996.

LONGO, F.; AUTEFAGE, A.; BAYL, R.; KEISTER, M.; VAN GOOL, F. **Efficacy of anon-steroidal anti-inflammatory, ketofen 10%(Ketoprofen) in the treatment of colic in horses.** *Journal of Equine Veterinary Science*, v.12, n. 5, p.311-315, 1992.

MACHADO FILHO, LC.; HURNICK, J.F.; EWING, K.K. **A thermal threshold assay to measure the nociceptive response to morphine sulphate in cattle.** *Canadian Journal of Veterinary Research*, v.62, n.3, p.218-223, 1998.

MOLONY, V.; KENT, J.E.; ROBERTSON, I.S. **Assessment of acute and chronic pain after different methods of castration of calves.** *Applied Animal Behaviour Science*, v.46, n.1-2, p.33-48, 1995.

MOLONY, V.;KENT, J.E.; MCKENDRICK, I.J. **Validation of a method for assessment of an acute pain in lambs.** *Applied Animal Behaviour Science*, v.76, n.3, p.215-238, 2002.

MUIR, W.W. **Pain therapy in horses.** *Equine Veterinary Journal*, v.37, p.98-100, 2005.

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, p.1579-1586, 2000.

OLIVA, P.; AURILLIO, C.; MASSIMO, F.; GRELLA, A.; MAIONE, S.; GRELLA, E.; SCAFFURO, M.; ROSSI, F.; BERRINO, L. **The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component.** *European Journal of Pharmacology*, v.445, n.3, p.179-185, 2002.

OTTO, K.A.; SHORT, C.E. **Pharmaceutical control of pain in large animal.** *Applied Animal Behaviour Science*, v.59, n.1-3, p.157-169, 1998.

PAAR, W. D.; POCHE, S.; GERLOFF, J.; DENGLER, H. J. **Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol.** *European Journal of Pharmacology*, v. 53, n.3-4, p.235-239, 1997.

PRICE, J., CATRIONA, S., WELSH, E.M. 2003. Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 30, 124–137.

PRITCHETT, L.C.; ULIBARI, C.; ROBERTS, M.C.; SCHINEIDER, R.K.; SELLON, D.C. **Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic.** *Applied*

Animal Behaviour Science, v.80, n.1, p.31-43, 2003.

PYPENDOP, B.H.; ILKIW, J.E. **Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats.** Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v.31, n.1, p.52-59, 2008.

RAFFA, R.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SANHK, R.; COOD, E.; VAUGHT, J. **Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, on atypical opioid analgesic.** Journal Pharmacology Experimental Therapeutics, v.260, n.1, p.275-285, 1992.

ROBERTSON, S.A.; SANCHEZ, L.C. **Treatment of Visceral Pain in Horses.** Vet Clin Equine, v.26, p.603-617, 2010.

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

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

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

STAFFORD, K.J.; MELLOR, D.J. **Adressing the pain associated with disbudding and dehorning in cattle.** Applied Animal Behaviour Science, v.135, n.3, p.226-231, 2011.

VAN LOON, J.P.A.M.; MENK, E.S.; L'AMI, J.J.; JONKHEER-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, n.2, p.464-470, 2012.

VAN LOON, J.P.A.M.; BACK, W.; HELLEBREKERS, L.J.; van WEEREN, P.R. **Application of a Composite Pain Scale to Objectively Monitor Horses with Somatic and Visceral Pain under Hospital Conditions.** Journal of Equine Veterinary Science, v.30, n.11, p.641-649, 2010.

VETORATTO, E.P.; ISOLA, M.; ZONCA, A.; VILLAR, R.; MONTESISSA, C. **Bioavailability of tramadol after epidural administration to dogs.** Journal Veterinary Pharmacology and Therapeutics, v.29, p.291-292, 2006.

VETTORATO, E.P., ZONCA, A., ISOLA, M., VILLA, R., GALLO, M., RAVASIO, G., BECCAGLIA, M., MONTESISSA, C., CAGNARDI, P. **Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs.** The Veterinary Journal, v.183, n.3, p.310-315, 2010.

VIÑUELA-FERNÁNDEZ, I.; JONES, E.; WELSH, E.M.; FLEETWOOD-WALK, S.M.

**Pain mechanisms and implication for the management of pain in farm and companion animals.** The Veterinary Journal, v.174, n.2, p.227-239, 2007.

VIÑUELA-FERNÁNDEZ, I.; JONES, E.; CHASE-TOPPING, M.E.; PRICE, J.; **Comparison of subjective scoring systems used to evaluate equine laminitis.** The Veterinary Journal, v.188, p.171-177, 2011.

VULLO, C. **Effects and Tolerability of Endovenous Administered Tramadol in Horses** (Tese ): Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Camerino, 2009.

YANARATES, O.;; DOGRUL, A.; YILDIRIN, V.; SAHIN, A.; SIZLAN, A.; SEYREK, M.; AKGÜL, O.; KOZAK, O.; KURT, E.; AYPAR, U. **Spinal 5-HT7 receptors play an important role in the antinociceptive and antihyperalgesic effects of tramadol and its metabolite, O-Desmethyltramadol, via activation of descending serotonergic pathways.** Anesthesiology, v.112, n.3, p.696-710, 2010.