

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ANALGESIA EPIDURAL COM MORFINA OU
BUPRENORFINA EM PÔNEIS SUBMETIDOS À
SINOVITE CARPAL COM LIPOPOLISSACARÍDEO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Gabrielle Coelho Freitas

**Santa Maria RS, Brasil
2009**

**ANALGESIA EPIDURAL COM MORFINA OU
BUPRENORFINA EM PÔNEIS SUBMETIDOS À
SINOVITE CARPAL COM LIPOPOLISSACARÍDEO**

por

Gabrielle Coelho Freitas

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Cirurgia Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Orientador: Prof. Adriano Bonfim Carregaro

SANTA MARIA

2009

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**ANALGESIA EPIDURAL COM MORFINA OU BUPRENORFINA EM
PÔNEIS SUBMETIDOS À SINOVITE CARPAL COM
LIPOPOLISSACARÍDEO**

elaborada por
Gabrielle Coelho Freitas

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

Comissão Examinadora:

Adriano Bonfim Carregaro, Dr.
(Presidente/Orientador)

Flávio Desessards De La Côte, Dr. (UFSM)

Nilson Oleskovicz, Dr. (UDESC)

Santa Maria, 06 de março de 2009

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente ao Adriano, que além de estar sempre presente como orientador, foi um amigo que eu ganhei nesses dois últimos anos. Obrigada pelo apoio, mesmo quando estava bem longe de SM!

Aos meus pais, Julia e Iguatemi, que sempre me apoiaram e me deram suporte a continuar estudando e progredindo profissionalmente; e às pirralhas Andressa e Rafaella, minhas irmãs que eu amo de paixão.

Ao meu namorado, deco, pelo companheirismo, mesmo nas intermináveis noites frias e chuvosas de experimento com cães, gatos, e por fim, quando menos imaginava, pôneis.

Ao pessoal da anestésio, pela ajuda nos experimentos e na rotina e, principalmente, pela amizade. Um agradecimento especial ao Martielo, que abdicou de algumas festas, finais de semana e comemorações de fim de ano, sendo incansável na ajuda com o experimento e com a dissertação. Agora a gente percebe que os coices, pisões e mordidas valeram à pena!

Aos pós-graduandos e estagiários da clínica de equinos, que me acolheram e muitas vezes mudaram suas rotinas de trabalho por causa do experimento, além de estarem sempre prontos pra uma ajudinha com os pôneis “marginais”.

Ao Prof. Flávio, pela análise dos vídeos de claudicação, pelo espaço e pelos pôneis cedidos ao experimento e além de tudo, pela confiança com as anestésias, sempre me mostrando um pouquinho do “maravilhoso mundo dos cavalos”.

À Valéria, pela paciência com os cálculos e diluições do LPS.

Aos colegas de pós-graduação, principalmente à Bia, pela amizade que infelizmente só iniciou após a nossa formatura.

Aos amigos Marco Montoya e Linda, pela amizade, confiança e incentivo nesta profissão maravilhosa, mas às vezes ingrata.

Aos pôneis utilizados no experimento, que mesmo não sendo por vontade própria, entregaram suas vidas ao “bem da ciência”.

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação em medicina veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

ANALGESIA EPIDURAL COM MORFINA OU BUPRENORFINA EM PÔNEIS SUBMETIDOS À SINOVITE CARPAL COM LIPOPOLISSACARÍDEO

AUTOR: GABRIELLE COELHO FREITAS

ORIENTADOR: ADRIANO BONFIM CARREGARO

Data e Local de defesa: Santa Maria, 06 de março de 2009.

O controle da dor da sinovite é importante na diminuição das respostas ao estresse, do sofrimento e da ocorrência de laminite no membro contralateral. O uso de opióides pela via epidural destaca-se pela qualidade analgésica, redução da dose dos fármacos empregados e redução de efeitos colaterais e prolongado período de ação. O estudo objetivou avaliar os efeitos fisiológicos e analgésicos da administração epidural de 0,1 mg/kg de morfina ou 5 µg/kg de buprenorfina em pôneis submetidos à sinovite induzida com lipopolissacarídeo (LPS) de *E. coli* na articulação radiocarpiana. Foram utilizados 6 pôneis hípidos, divididos em 3 grupos autocontrole e dispostos em um Quadrado Latino. O controle (GC) recebeu 0,15 mL/kg de solução de NaCl 0,9%, o grupo morfina (GM) recebeu 0,1 mg/kg de morfina e o grupo buprenorfina (GB) 5 µg/kg de buprenorfina, ambos pela via epidural e diluídos em solução de NaCl 0,9%, padronizando-se um volume final de 0,15 mL/kg e tempo de administração de 10 segundos/mL. Após avaliação dos parâmetros fisiológicos basais, os animais foram sedados e submetidos ao modelo de indução da sinovite, administrando-se 0,5 ng de LPS na articulação radiocarpiana. Ato contínuo foi introduzido um cateter epidural no referido espaço, até a região tóraco-lombar. 6 horas após a administração do LPS, os animais foram submetidos a um novo exame clínico geral e específico (tempo 0) e administrados um dos tratamentos. Os exames clínicos geral (FC, f, PAS, TPC, coloração das mucosas, T°C e motilidade intestinal) e específico (dor à palpação, ângulo de flexão máxima do carpo, dor à flexão máxima, grau de movimentação da articulação, comprimento do passo e grau de claudicação) foram realizados aos 30 minutos e 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 e 24 horas após a administração epidural, por um observador cego aos tratamentos. Para as variáveis paramétricas utilizou-se análise de variância para amostras pareadas, com posterior teste de Dunnett. Para comparações entre os grupos, realizou-se análise de variância, seguido de teste de Tukey. Para as variáveis não-paramétricas utilizou-se o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. As diferenças foram consideradas significantes quando $P < 0,05$. O modelo de indução da sinovite produziu alterações no grau de claudicação, dor à palpação e ângulo de flexão, mantendo presentes dor à flexão máxima e reduzido grau de movimentação da articulação, mas não causou alterações nos parâmetros fisiológicos. O GC apresentou diferença na análise da claudicação em relação aos parâmetros basais até 12 horas. GM e GB apresentaram redução de claudicação entre 30 minutos e 12 horas, e 6 e 12 horas, respectivamente. Dentre os parâmetros fisiológicos, observaram-se alterações na motilidade intestinal, ocorrendo hipomotilidade aos 30 minutos no GM e entre 30 minutos e 1 hora no GB; e na temperatura corporal, que se manteve elevada até 10 horas em GM e GB. O modelo de indução da sinovite foi eficiente por 12 horas. A morfina proporcionou analgesia entre 30 minutos e 12 horas após a sua administração, enquanto que a buprenorfina apresentou esse efeito somente após 6 horas, permanecendo por mais 6 horas.

Palavras-chave: analgesia epidural; morfina; buprenorfina; pôneis; artrite

ABSTRACT

Master's Dissertation
Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária
Universidade Federal de Santa Maria

EPIDURAL ANALGESIA WITH MORPHINE OR BUPRENORPHINE IN PONIES SUBMITTED TO CARPAL SYNOVITIS WITH LIPOPOLYSACCHARIDE

AUTHOR: GABRIELLE COELHO FREITAS

ADVISER: ADRIANO BONFIM CARREGARO

Date and place of defense: Santa Maria, March 6th 2008.

Pain control of synovitis is important in the reduction of stress responses, suffering and occurrence of laminitis on the contralateral limb. The use of epidural opioids stands out for its analgesic quality, reduction of doses of the drugs used, reduction of their side effects and prolonged period of action. The study aimed to evaluate the physiological and the analgesic effects of epidural administration of 0.1 mg/kg of morphine or 5 µg/kg of buprenorphine in ponies submitted to synovitis induced with *E. coli* lipopolysaccharide (LPS) in the radiocarpal articulation. Six healthy ponies weighing 131.3 kg and age between 3.5 to 9 years were used and divided randomly in 3 groups arranged in a Latin Square. The control group (GC) received 0.15 mL/kg of 0.9% NaCl solution, morphine group (GM) received 0.1 mg/kg of morphine and buprenorphine group (GB) 5 µg/kg of buprenorphine via epidural and diluted in 0.9% NaCl solution, using a standard total volume of 0.15 mL/kg and time of administration of 10 seconds/mL. After general and specific clinical examination, they were sedated and the carpal synovitis was induced with 0.5 ng of LPS administered to the radiocarpal articulation. Subsequently, an epidural catheter was introduced in the epidural space, so that the treatments would be placed in the thoracolumbar region. 6 hours after LPS, the animals were submitted to a new general and specific clinical exam (time 0) and assigned to one of the treatments. The general physical examination (HR, RR, SAP, CRT, color of mucous membranes, T°C and intestinal motility) and specific (pain on palpation, maximum angle of carpal flexion, pain on maximum flexion, grade of articulation movement, stride length and lameness degree) were carried out 30 minutes and 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 and 24 hours after epidural administration of the assigned treatment by a blind examiner. Parametric variables were analyzed with ANOVA, followed by Dunnett test for intra group and Tukey test between groups. For the non-parametric variable Wilcoxon test was used. Differences were considered significant when $P < 0.05$. The synovitis induction model produced changes in the lameness degree, pain on palpation and angle of flexion, maintaining present pain on maximum flexion and reduced grade of articulation movement, but it did not cause changes in the physiological parameters. The control group showed changes in lameness in relation to physiological parameters up to 12 hours. Lameness degree was reduced in GM and GB for 30 minutes up to 12 hours and 6 up to 12 hours, respectively. Regarding physiological parameters, alterations were observed in the intestinal motility, where hypomotility occurred at 1 hour in GM and for 30 minutes up to 1 hour in GB; and body temperature, which was maintained higher in GM and GB up to 10 hours. The intra-articular synovitis induction model with the use of LPS was efficient for 12 hours. Morphine provided analgesia starting at 30 minutes and lasting for 12 hours after its administration, whereas buprenorphine was effective only after 6 hours, lasting for another 6 hours.

Key Words: epidural analgesia; morphine; buprenorphine; ponies; arthritis

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Punção da articulação radiocarpiana com agulha 25x6 para coleta de 1 mL de líquido sinovial e posterior administração de 0,5 ng de LPS em pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	31
FIGURA 2 – Bandagem oclusiva para proteção do cateter inserido no espaço epidural de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	32
FIGURA 3 – Grau de claudicação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	39
FIGURA 4 – Representação esquemática da dor à palpação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	42
FIGURA 5 – Comprimento do passo (cm) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	44
FIGURA 6 – Ângulo de flexão (graus) da articulação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	46
FIGURA 7 – Frequência cardíaca (bat/min) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	48

FIGURA 8 – Pressão arterial sistólica (mmHg) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	50
FIGURA 9 – Frequência respiratória (mov/min) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	52
FIGURA 10 – Motilidade intestinal de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	55
FIGURA 11 – Temperatura corporal (°C) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	57

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Grau de claudicação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	40
TABELA 2 – Dor à palpação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	43
TABELA 3 – Comprimento do passo (cm) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	45
TABELA 4 – Ângulo de flexão (graus) da articulação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	47
TABELA 5 – Frequência cardíaca (bat/min) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	49
TABELA 6 – Pressão arterial sistólica (mmHg) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	51
TABELA 7 – Frequência respiratória (mov/min) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	53
TABELA 8 – Motilidade intestinal de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	56

TABELA 9 – Temperatura corporal (°C) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.....	58
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 Delineamento experimental	26
3.2 Indução da sinovite	27
3.3 Introdução do cateter epidural	28
3.4 Avaliação analgésica	29
3.4.1 Exame clínico específico	30
3.1.2 Exame clínico geral	32
3.5 Análise estatística	34
4 RESULTADOS	35
4.1 Analgesia-resgate	36
4.2 Grau de claudicação	36
4.3 Alterações no membro acometido	39
4.4 Parâmetros fisiológicos	46
4.3.1 Frequência cardíaca	46
4.3.2 Pressão arterial sistólica	48
4.3.3 Frequência respiratória	50
4.3.4 Motilidade intestinal	52
4.3.5 Temperatura corporal	55
4.3.6 Tempo de preenchimento capilar e coloração de mucosas	57

4.5 Outras observações	57
5 DISCUSSÃO	58
6 CONCLUSÕES	68
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

1 INTRODUÇÃO

A natureza de trabalho, anatomia, peso, tamanho e velocidade dos equinos propiciam a inúmeras patologias articulares que, dependendo da situação, podem incapacitá-los à atividade requerida (RAEKALLIO et al., 1997; HELLEBREKERS, 2002). Dentro destes distúrbios destacam-se as sinovites primárias, localizadas comumente na articulação cárpica e metacarpo/metatarso falangeana de cavalos jovens em início de treinamento (McILWRAITH, 1987).

A sinovite caracteriza-se pelos sinais clínicos de dor à palpação, claudicação, efusão articular e redução da flexão da articulação. A infiltração de células inflamatórias na articulação pode ocasionar danos estruturais e funcionais à mesma, afetando assim a funcionalidade dos animais (OWENS et al., 1996; PALMER et al., 1996). Se não tratada, a produção prolongada dos mediadores da inflamação torna-se um processo crônico e pode resultar em alterações irreversíveis na membrana sinovial e cartilagem articular, com o desenvolvimento de osteoartrite permanente (DANIEL et al., 1976; PALMER; BERTONE, 1994b).

O controle da dor torna-se fundamental no tratamento destas patologias por reduzir os efeitos deletérios associados à inflamação e à resposta neuroendócrina da dor, além do desconforto apresentado pelos animais. Entretanto, a terapia antálgica em equinos ainda permanece restrita ao uso dos anti-inflamatórios não esteroidais e aos agonistas α_2 -adrenérgicos, que possuem curto período de ação e promovem alterações hemodinâmicas, limitando o seu uso em algumas patologias (LOWE; HILFIGER, 1986; QUEIROZ-NETO et al., 1998; QUEIROZ-NETO et al., 2000; MALONE; GRAHAM, 2002; MOSES; BERTONE, 2002).

Os opióides destacam-se principalmente por proporcionarem analgesia de qualidade adequada, mas ainda existe relutância em relação ao uso desses fármacos em equinos, principalmente pela ocorrência de excitação do SNC e de alterações na motilidade intestinal, podendo levar os animais a um quadro de desconforto abdominal (KALPRAVIDH et al., 1984; KARMELING et al., 1985; BENNETT; STEFEY, 2002; MIRCICA et al., 2003; BOSCAN et al., 2006; CARREGARO et al., 2007). Quando administrados pela via epidural,

apresentam vantagens em relação ao seu uso sistêmico, demonstrando prolongamento do período de ação com o uso de doses reduzidas e redução dos efeitos colaterais, associados à potente analgesia (COUSINS; MATHER, 1984; MORGAN, 1989; SYSEL et al., 1997; GOODRICH et al., 2002; NATALINI; ROBINSON, 2003; FISCHER et al., 2009).

Vários estudos já comprovaram a eficiência analgésica da morfina administrada pela via epidural em equinos submetidos a procedimentos dolorosos na região dos membros pélvicos (SYSEL et al., 1997; GOODRICH et al., 2002; NATALINI; ROBINSON, 2000; FISCHER et al., 2009). Entretanto, há relatos que o fármaco, quando administrado por essa via, não é capaz de proporcionar analgesia nos membros torácicos de equinos (DOHERTY et al., 1997; NATALINI et al., 2007), apesar desse efeito ser mediado pelos receptores opióides presentes na medula espinhal. Ainda, em pequenos animais a morfina produz analgesia nos membros torácicos, sendo comprovada pela redução da concentração alveolar mínima dos anestésicos inalatórios (VALVERDE et al., 1989; POPILSKIS et al., 1993).

A buprenorfina é um opióide semi-sintético agonista parcial, possuindo ação analgésica 25 a 50 vezes mais potente que a morfina, prolongado período de ação e baixo custo em relação aos outros opióides, contribuindo para sua ampla utilização em animais de laboratório e de companhia (REISINE; PASTERNAK, 1996; COWAN et al., 1977). A literatura disponível é restrita quanto aos efeitos fisiológicos da administração da buprenorfina pela via epidural em equinos. Em humanos e em cães, sabe-se que este opióide produz analgesia similar à morfina em qualidade e período de ação (LANZ et al., 1984; SMITH; KWANG-NA YU, 2001).

A terapia antálgica através da administração de morfina e buprenorfina pela via epidural em equinos acometidos por patologias nos membros torácicos pode ser uma técnica vantajosa nessa espécie, principalmente por proporcionarem analgesia de qualidade adequada por um prolongado período de ação, associada à reduzida incidência de efeitos colaterais.

A indução de sinovite em equinos com o uso de lipopolissacarídeo de *E. coli* (LPS) é um dos modelos disponíveis para a avaliação analgésica nesta espécie. O LPS é uma estrutura lipídica complexa que contém em sua fórmula molecular polissacarídeos e ácidos graxos, sendo constituinte da parede celular de muitas bactérias gram negativas, como *E. coli* e *Salmonella sp.* É considerado um antígeno altamente imunogênico com habilidade de aumentar a resposta imune a antígenos solúveis. As proteases liberadas através da

administração da endotoxina são responsáveis pelo dano provocado à cartilagem articular (SAKLATVALA, 1986). A secreção destas proteases é induzida por várias citocinas produzidas localmente pelos macrófagos e sinoviócitos, as quais são especialmente importantes como mediadores da resposta inflamatória. A Interleucina-1 e o fator de necrose tumoral (TNF α) contribuem na degradação articular através da indução de proteases e pela produção de prostaglandina E₂ (PGE₂) pelas células sinoviais e condrócitos (DAYER et al., 1985), além de estarem associadas com a sinovite induzida em equinos. Durante a fase inicial da sinovite induzida pela administração desta endotoxina, o TNF α é uma das primeiras citocinas secretadas para o fluido articular (HAWKINS et al., 1993).

O estudo objetivou avaliar os efeitos fisiológicos e analgésicos da administração epidural de 0,1 mg/kg de morfina ou 5 μ g/kg de buprenorfina em pôneis submetidos à sinovite experimentalmente induzida com lipopolissacarídeo de *Escherichia coli* na articulação radiocarpiana.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como “uma experiência emocional e sensorial desagradável, associada com uma lesão tecidual atual ou potencial”. A dor é sempre subjetiva e é o reflexo da experiência individual (MERSKEY, 1991).

A transmissão de impulsos sensoriais periféricos até o sistema nervoso central (SNC) ocorre através da ativação de fibras aferentes primárias. Essas fibras são classificadas em fibras A β , que transmitem sensações táteis não-nocivas; fibras A δ , que transmitem uma sensação de dor rápida, sensíveis a estímulos mecânicos e térmicos; e as fibras C polimodais, que conduzem informações lentamente, também sensíveis a estímulos mecânicos, térmicos e químicos (JULIUS; BASBAUM, 2001).

Os componentes químicos que ativam as fibras aferentes primárias são diversos e incluem mediadores inflamatórios como prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina, serotonina, substância P e histamina (CLARK; CLARK, 1999). Dentre eles, a substância P está localizada nas fibras aferentes de pequeno diâmetro (A) que terminam na área da substância gelatinosa (HOKFELT et al., 1975; TUCHSCHERER; SEYLBOLD, 1985). Aminoácidos excitatórios como o glutamato e aspartato também participam na transmissão nociceptiva (AANONSEN; WILCOX, 1988).

Os neurotransmissores nociceptivos liberados das fibras A δ e C ativam neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal (BEITZ, 1992). A ativação desses neurônios resulta em resposta reflexa espinhal e ativação do trato ascendente, que transmite informação nociceptiva ao córtex cerebral e outras estruturas supra-espinhais, completando a via nociceptiva (AIMONE, 1992; BEITZ, 1992). As interconexões de regiões como a substância periaquedutal cinzenta (PAG), *locus ceruleus* e regiões subventriculares com o sistema límbico, tálamo e hipotálamo fazem a integração dos aspectos autonômicos, neuroendócrinos, emocionais e comportamentais da experiência dolorosa (CRAIG; DOSTROVSKY, 1999). As vias de condução do estímulo nociceptivo incluem ainda uma rede de terminações nervosas e conexões com outros neurônios e vias descendentes inibitórias

com seus neurônios próprios partindo do mesencéfalo que modulam a transmissão aferente do estímulo doloroso (AIMONE, 1992).

Pelo fato dos animais não comunicarem verbalmente a sensação de dor, a que reconhecê-la por alterações comportamentais e fisiológicas. Os sinais podem incluir postura anormal, vocalização, alteração mental, deambulação alterada, taquicardia, taquipnéia, hipertensão, hipertermia, desuso de um membro e relutância em movimentar-se (THURMON et al., 1999), ou mesmo ansiedade, medo, apreensão e anorexia (HANSEN, 1996).

A resposta neuroendócrina à dor envolve o aumento da produção e liberação de hormônios como as catecolaminas, cortisol, hormônio anti-diurético, renina, angiotensina, aldosterona, aumento do catabolismo protéico, diminuição da secreção de insulina, levando a hiperglicemia, retenção renal de água e sódio e decréscimo na filtração glomerular. Essa fisiologia básica da dor é comum aos animais e ao homem, mas a interpretação cognitiva varia bastante entre indivíduos e entre espécies (HANSEN, 1996).

A administração de fármacos analgésicos para o controle da dor deve iniciar, sempre que possível, antes do início do estímulo doloroso, caracterizando a analgesia preventiva. Essa manobra é possível somente com a realização de procedimentos eletivos, o que controla e minimiza os mecanismos fisiopatológicos associados à nocicepção, transmissão e resposta à dor. Se a dor já está presente ou é crônica, é necessário o uso de analgésicos que não somente aliviem a dor, mas também tenham impacto nos eventos fisiopatológicos que exacerbam a sensibilização central durante a nocicepção. Desta forma, o controle da dor se torna difícil e incompleto, necessitando elevadas e repetidas doses de analgésicos (VALVERDE; GUNKEL, 2005).

Os equinos são utilizados em situações que os predispõem à patologias as quais envolvem o desgaste e a inflamação de articulações, tendinites e micro-fraturas, levando ao desenvolvimento de quadros agudos e crônicos de dor, podendo incapacitá-los à atividade requerida (SHORT, 1995; RAEKALLIO et al., 1997; HELLEBREKERS, 2002). As lesões que envolvem as articulações dos membros de equinos são a maior causa da queda no seu desempenho (PALMER; BERTONE, 1994a). Dentro destes distúrbios destacam-se as sinovites primárias, normalmente localizadas na articulação cárpica e metacarpo/metatarsofalangeana de cavalos jovens em início de treinamento (McILWRAITH, 1987).

A sinovite está presente na maioria das doenças articulares em equinos (McILWRAITH, 1987). Trata-se da inflamação dos tecidos moles que compõem o espaço articular na ausência de lesões ósseas (RUMBAUGH et al., 2004). A sinovite aguda caracteriza-se por infiltração de células inflamatórias na cavidade articular, neovascularização, edema e aumento do número de sinoviócitos (TODHUNTER; LUST, 1990; PALMER; BERTONE, 1994a). Há aumento da permeabilidade da membrana sinovial, acúmulo de proteínas na articulação e conseqüente aumento da pressão osmótica do fluido, o que resulta em efusão do líquido sinovial, levando aos sinais de dor e claudicação (VAN PELT, 1974). Os mediadores inflamatórios liberados pela destruição dos tecidos da articulação ativam nociceptores e reduzem o limiar de ativação dos mesmos (LEVINE et al., 1987).

Os sinais clínicos da inflamação sinovial aguda incluem efusão sinovial com distensão da cápsula articular, aumento da temperatura da pele sobre a articulação, hipertrofia e hiperplasia da sinóvia, resultando em espessamento da membrana, dor à palpação, redução da movimentação da articulação e claudicação do membro afetado (OWENS et al., 1996; PALMER et al., 1996). A análise do líquido sinovial pode indicar a natureza e a extensão das lesões intra-articulares e contribuir com outras técnicas auxiliares na determinação do diagnóstico de sinovites sépticas, na definição do tratamento (TEW; HOTCHKISS, 1981) e no seu acompanhamento (MOYER, 1983), possibilitando o estabelecimento de um prognóstico (TEW; HOTCHKISS, 1981). A inflamação articular resulta da produção prolongada de mediadores responsáveis pela inflamação e enzimas potencialmente deletérias à matriz articular (PALMER; BERTONE, 1994b). Se não tratada adequadamente, torna-se um processo crônico, podendo resultar em alterações irreversíveis na membrana sinovial e cartilagem articular, levando à osteoartrite permanente, claudicação (DANIEL et al., 1976), e laminite de apoio no membro contralateral (GOODRICH et al., 2002).

A complexidade da percepção e da resposta à dor necessita de um tratamento analgésico multimodal, destacando-se, além dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), os anestésicos locais, os antagonistas dos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), os agonistas α_2 -adrenérgicos e os opióides (McMURPHY, 1998). Dentre os AINES utilizados para o tratamento de distúrbios musculoesqueléticos, destacam-se a fenilbutazona e o flunixin meglumine, os quais atuam principalmente no bloqueio inespecífico da enzima cicloxigenase (MOSES; BERTONE, 2002). Entretanto, o uso crônico ou de altas doses desses

fármacos estão associados a efeitos deletérios que incluem anorexia, letargia, ulceração e hemorragia gastrintestinal, nefropatias e coagulopatias (SNOW et al., 1980; KALLINGS, 1993; MacALLISTER, 1993). Além disso, apresentam reduzida característica analgésica quando comparados aos opióides (JOHNSON et al., 1993; RAEKALLIO et al., 1997; MOSES; BERTONE, 2002).

Os corticóides são potentes anti-inflamatórios para o tratamento de inflamações articulares em equinos (FUBINI et al., 1993; GRAY; GOTTLIEB, 1993). Nos animais atletas, os corticóides administrados pela via intra-articular ganharam popularidade devido ao rápido retorno da função e à ausência dos efeitos colaterais observados com o seu uso sistêmico (CHATHAM et al., 1989; GRAY; GOTTLIEB, 1993). Embora o uso destes fármacos pela via intra-articular demonstre efeitos benéficos em algumas condições, podem ocorrer alterações na integridade articular, como necrose dos condrócitos, redução do conteúdo de proteoglicanos, redução da síntese de colágeno, aumento do conteúdo de água e atraso no restabelecimento de defeitos osteocondrais. Essas alterações levam à degeneração articular (MURRAY et al, 1998; TODHUNTER et al., 1998) e tornam o tecido mais susceptível à injúrias mecânicas (MEAGHER, 1979).

Bloqueios com anestésicos locais são muito eficientes na prevenção de reações comportamentais associadas à dor, podendo também servir como adjuntos a outras técnicas anestésicas. O uso de anestésicos locais para infiltração perineural ou bloqueio articular fornece excelente analgesia (VALVERDE; GUNKEL, 2005).

Os agonistas α_2 -adrenérgicos destacam-se por produzirem moderada analgesia visceral e proporcionarem intensa sedação, facilitando o manuseio dos animais (CLARKE; TAYLOR, 1986; BRYANT et al., 1991; ENGLAND et al., 1992). No Brasil, o fármaco mais utilizado desse grupo é a xilazina. Entretanto, o seu reduzido período de ação, em torno de 20 a 30 minutos, inviabiliza-a para o uso como analgésico de longa duração, além de causar alterações hemodinâmicas e gastrintestinais (LOWE; HILFIGER, 1986; QUEIROZ-NETO et al., 1998; QUEIROZ-NETO et al., 2000; MALONE; GRAHAM, 2002).

Dentre os antagonistas dos receptores NMDA, destaca-se o uso da cetamina em equinos. Seus efeitos analgésicos ocorrem em subdoses anestésicas, mas sua eficácia em infusão contínua é limitada nesta espécie (MATTHEWS et al., 2004). Segura et al. (1998) observaram que a administração epidural de cetamina produziu analgesia sem a ocorrência de

alterações cardiopulmonares. Ainda, Rédua et al. (2002) observaram que o fármaco produziu adequada analgesia e preveniu a ocorrência de hiperalgesia.

Os opióides são os analgésicos mais eficientes dentre os fármacos disponíveis. Eles produzem seus efeitos pela interação com os receptores opióides OP1 (delta), OP2 (kappa) e OP3 (mi), localizados no SNC e em tecidos periféricos (YAKSH, 1997). A estimulação dos receptores opióides OP3 é responsável por analgesia, excitação, constipação, bradicardia e depressão respiratória; enquanto os agonistas OP2 causam alguns efeitos analgésicos com menor interferência na motilidade intestinal e frequência respiratória e os agonistas OP1 causam efeitos alucinógenos (KARMELING et al., 1988; ROGER et al., 1994; YAKSH, 1997; FIELD et al., 1999). A analgesia é mediada primariamente via receptores OP3 e OP2. Agonistas destes receptores inibem a transmissão da dor ou modulam essa sensação através da inibição da liberação de neurotransmissores (HOSGOOD, 1990).

Os opióides são amplamente utilizados em pequenos animais como parte do manejo pré, trans e pós-operatório, por minimizarem ou abolirem a dor, participando da anestesia balanceada. Desta maneira, a analgesia promovida por esses fármacos reduz o requerimento de agentes anestésicos, como os inalatórios, minimizando a ocorrência de efeitos indesejáveis (BENNET; STEFFEY, 2002).

Em equinos, os opióides ainda são pouco utilizados devido à ocorrência de efeitos colaterais. A administração sistêmica de opióides em equinos produz excitação do SNC, em contraste à sedação que ocorre em cães e humanos (COMBIE et al., 1979). Estimulação simpática e excitação do SNC foram relatadas com o uso de diferentes opióides, dentre eles a morfina e a buprenorfina. Este efeito está relacionado à ativação central dopaminérgica e parece ser minimizado ou não observado em equinos que apresentem sinais clínicos associados à dor (KALPRAVIDH et al., 1984; KARMELING et al., 1985; MIRCICA et al., 2003; CARREGARO et al., 2007).

Também existem relatos de hipomotilidade como consequência da administração destes fármacos pela via parenteral. A morfina diminui a motilidade intestinal e a secreção de água fecal, podendo levar à impactação e íleo adinâmico em equinos (BOSCAN et al., 2006). Carregaro et al. (2006) relataram hipomotilidade por 4 horas com o uso da buprenorfina porém, sem maiores complicações. Outros autores também observaram hipomotilidade como um dos principais efeitos deletérios nessa espécie, podendo desencadear patologias intestinais

como impactação (SJOKA et al., 1988; MERRITT et al., 1989; BENNETT; STEFFEY, 2002).

A morfina possui alta afinidade pelos receptores OP3, onde atua como agonista, resultando em analgesia (HALL et al., 2001). Quando usada em equinos sob efeito de estímulos dolorosos, exerce efeito sedativo (DAVIS; KNIGHT, 1977), além de potencializar os efeitos sedativos e analgésicos de outros fármacos depressores da função nervosa central (BRUNSON; MAJORS, 1987). O risco de efeitos adversos após a administração de morfina em equinos é inversamente proporcional à intensidade da dor (MUIR, 1981). Em pôneis, a morfina produziu boa analgesia para estímulos dolorosos superficiais, mas seu efeito foi discreto para analgesia visceral (KALPRAVIDH, 1984). Muir et al. (1978) observaram ativação hemodinâmica dose-dependente com a administração intravenosa de morfina em equinos. Entretanto, Nolan et al. (1991) não observaram alterações cardiopulmonares significativas com o uso pré-operatório nessa espécie.

A buprenorfina é um opióide semi-sintético altamente lipofílico, agonista parcial dos receptores opióides OP3, de ação analgésica 25 a 50 vezes superior à morfina. Também é definida como agonista-antagonista opióide, por ser antagonista dos receptores OP2 em algumas espécies (RESINE; PASTERNAK, 1996). Devido às suas características lipofílicas, possui curto período de latência, através da rápida ligação aos receptores opióides do SNC (COWAN, 1977). Seu efeito agonista parcial define-a como um opióide o qual tem efeito teto abaixo do máximo possível, conseguido com opióides agonistas puros (KENAKIN, 1990). Portanto, após alcançar seu efeito máximo, que normalmente é menor do que os agonistas OP3 puros, a administração adicional do fármaco pode produzir efeitos indesejáveis (JABLONSKI et al., 2001) ou não produzir analgesia adicional, embora a sua duração permaneça prolongada (FLECKNELL; LILES, 1990).

Em humanos e em Medicina Veterinária, a buprenorfina fornece analgesia similar, e em alguns casos superior, em tempo e qualidade, à analgesia da morfina (LANZ et al., 1984; BRODBELT et al., 1997; STANWAY et al., 2002). Devido à sua elevada ligação aos receptores opióides, causa efeitos prolongados, tornando-se uma alternativa ao uso de agonistas de receptores opióides clássicos para o tratamento de equinos com dor aguda ou crônica (COWAN et al., 1977). A administração intravenosa de 10µg/kg de buprenorfina em cavalos resultou em analgesia de até 11 horas, entretanto, induziu ao aumento da atividade locomotora (CARREGARO et al., 2007), estimulação simpática, com ativação

hemodinâmica, pulmonar e diminuição da motilidade intestinal por 4 horas porém, sem desconforto abdominal (CARREGARO et al., 2006).

Nos últimos anos têm ocorrido muitos avanços nas técnicas de analgesia epidural e subaracnóidea em equinos, identificando fármacos e combinações farmacológicas com efeitos sensoriais sem paralisia motora, promovendo assim o controle da dor sem a ocorrência de decúbito. Os opióides, os agonistas α_2 -adrenérgicos e os antagonistas de receptores NMDA têm sido estudados com afinco. Muitos destes fármacos, que promovem efeitos colaterais deletérios quando administrados sistemicamente em equinos, demonstram efeitos analgésicos consideráveis quando administrados pela via espinhal (SEGURA et al., 1998; NATALINI; ROBINSON, 2000; GOODRICH et al., 2002; RÉDUA et al., 2002; NATALINI; ROBINSON., 2003; FISCHER et al., 2009). Enquanto os anestésicos locais produzem anestesia bloqueando a função simpática sensorial e motora dos nervos espinhais locais, os agonistas α_2 -adrenérgicos, os antagonistas de receptores NMDA e os opióides produzem analgesia espinhal altamente seletiva (SEGURA et al., 1998), com exceção da meperidina, que em doses elevadas produz bloqueio nervoso periférico (COUSINS; MATHER, 1984).

O corno dorsal da medula espinhal é o principal local de ação dos opióides administrados pela via espinhal (MOORE et al., 1982) através da inibição pré e pós-sináptica da transmissão aferente (COUSINS; MATHER, 1984). Os opióides se ligam a receptores pré-sinápticos nos terminais espinhais de neurônios aferentes, inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato e substância P. Também antagonizam os efeitos de neurotransmissores excitatórios através da inibição da transmissão de impulsos pós-sinápticos no trato ascendente e através do aumento da atividade das vias inibitórias descendentes que atuam no processamento da dor na medula espinhal (REISINE; PASTERNAK, 1996; YAKSH, 1981).

Baseando-se no fato de que existem receptores opióides na substância gelatinosa da medula espinhal, os opióides produzem analgesia efetiva e prolongada quando administrados pela via epidural (COUSINS; MATHER, 1984; MORGAN, 1989). A analgesia reflete a difusão dos fármacos nas meninges para ganhar acesso e ativar os receptores opióides nesse sítio. Os opióides administrados pela via epidural são capazes de promover alívio da dor visceral e somática (COUSINS; MATHER, 1984). Estudos eletrofisiológicos indicam que os impulsos nociceptivos das fibras C e A δ são bloqueados em grande escala através da inibição pré-sináptica da liberação de substância P (RAWAL; SJÖSTRAND, 1986).

Após a administração no espaço epidural, os opióides podem ser absorvidos sistemicamente através dos vasos existentes no espaço, serem sequestrados pelo tecido lipídico epidural ou serem absorvidos no fluido cérebro-espinhal e medula espinhal, dependendo das propriedades físico-químicas de cada fármaco (GOURLAY et al., 1987). Apesar das evidências de que a analgesia resulta de um efeito regional, a absorção sistêmica ocorre e pode ser responsável por alguns dos efeitos analgésicos dos opióides administrados via epidural (MORGAN, 1989).

A absorção sistêmica da morfina epidural é mínima, baseando-se em sua natureza hidrossolúvel (VALVERDE et al., 1989). Além disso, estudos farmacocinéticos não demonstraram correlação entre analgesia e concentração plasmática de opióides, estando presente a analgesia sem a detecção de morfina no plasma (WEDDEL; RITTER, 1981). Ademais, estudos demonstram que após a administração de morfina epidural não foi observado efeito sedativo em cães (VALVERDE et al., 1989; DAY et al., 1995), humanos (BROMAGE et al., 1980) e equinos (VALVERDE et al., 1990; NATALINI; ROBINSON, 2000; GOODRICH et al., 2002; FISCHER et al., 2009). Entretanto, há dois relatos envolvendo a ocorrência de sedação após a administração epidural do opióide em equinos (ROBINSON et al., 1994; NATALINI; ROBINSON, 2003). Apesar disso, os relatos sustentam a probabilidade de que os efeitos analgésicos da morfina epidural estão relacionados principalmente aos seus efeitos na medula espinhal, e não pela absorção sistêmica (GOODRICH et al., 2002).

Geralmente a lipossolubilidade dos fármacos aumenta a absorção sistêmica, o sequestro pelo tecido lipídico epidural e o movimento dos fármacos entre os espaços epidural e intra-tecal. Por isso, os efeitos sistêmicos são rapidamente observados devido à rápida absorção vascular, limitando a migração rostral dos opióides no espaço intra-tecal. Pelo fato dos efeitos dos opióides lipossolúveis estarem relacionados à sua absorção sistêmica, utilizam-se as mesmas doses comumente empregadas por via parenteral (YAKSH et al., 1990; SABBE et al., 1994; BERNARDS et al., 2003), não havendo vantagem na administração epidural destes fármacos (COUSINS; MATHER, 1984; CODA et al., 1999). Inagaki et al. (1996) sugerem que os efeitos da buprenorfina pela via epidural são de origem supra-espinhal devido à sua elevada lipossolubilidade e consequente absorção nas veias do espaço epidural. Entretanto, Fischer et al. (2009) não atribuem os efeitos analgésicos da buprenorfina administrada por via epidural à sua absorção sistêmica pelo fato de não ocorrer aumento na

atividade locomotora dos animais avaliados, como já observado com o uso parenteral deste opióide (CARREGARO et al., 2007).

Pelo fato dos receptores opióides estarem presentes na medula espinhal, a principal vantagem da administração epidural está relacionada à proximidade do fármaco administrado ao seu local de ação (VALVERDE et al., 1990), proporcionando potente analgesia, de longa duração e diminuta incidência de efeitos colaterais. Além disso, no caso dos opióides hidrofílicos, as doses utilizadas por essa via são significativamente menores do que as necessárias por via sistêmica (THURMON et al., 1996; JONES, 2001).

Acredita-se que a morfina seja absorvida no fluido cerebrospinal e atue nos receptores da substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinhal, onde inibe a liberação de substância P das fibras A δ e C da medula espinhal. A substância P, bem como outros neuropeptídeos e neurotransmissores, está localizada na PAG, que é uma região do mesencéfalo onde ocorre a inibição descendente (PERNOW, 1983; JENSEN; YAKSH, 1986). A morfina epidural produz analgesia intensa, embora o prolongado período de latência impeça seu uso isolado em casos agudos. Por essa via, esse fármaco tem demonstrado promover analgesia dentro de 20 a 40 minutos após administração em cavalos (VALVERDE et al., 1990), proporcionando analgesia por 8 a 19 horas (VALVERDE et al., 1990; ROBINSON et al., 1994; GOODRICH et al., 2002).

Estudos sobre analgesia espinhal em equinos têm demonstrado que ela é produzida até a região torácica com o uso de morfina epidural, sendo a duração analgésica da morfina maior nos dermatômos mais próximos ao local de administração e menor nos dermatômos torácicos (NATALINI; ROBINSON, 2000). Robinson et al. (1994) relataram que a administração epidural de morfina produziu completa analgesia de longa duração em equinos.

Em cavalos submetidos à artroscopia no membro pélvico, a administração pré-operatória de 0,2mg/kg de morfina associada à 30 μ g/kg de detomidina pela via epidural foi útil na diminuição da dor pós-operatória, reduzindo o grau de claudicação dos animais por 16 horas (GOODRICH et al., 2002). Este mesmo protocolo resultou em analgesia por 6 horas em cavalos com sinovite induzida experimentalmente no membro pélvico (SYSEL et al., 1997).

Em pôneis, 0,1mg/kg de morfina epidural diluída em 0,15mL/kg de solução salina, reduziu a concentração alveolar mínima (CAM) do halotano em estímulos elétricos aplicados

nos membros pélvicos, mas não produziu alterações quando os estímulos foram aplicados nos membros torácicos. Os autores sugerem que a migração cranial do fármaco não foi suficiente para produzir analgesia no membro torácico (DOHERTY et al., 1997).

Natalini et al. (2007) avaliaram a analgesia de 0,1 mg/kg de morfina por via epidural em pôneis submetidos à procedimentos cirúrgicos nos membros pélvicos e torácicos. A estimulação cirúrgica no membro pélvico não produziu alterações cardiovasculares significativas no grupo morfina, demonstrando o efeito analgésico da morfina epidural. Entretanto, os parâmetros cardiopulmonares elevaram-se significativamente após o início das cirurgias no membro torácico, demonstrando claramente a falta de analgesia nesta região. Os autores também atribuem a ausência de analgesia nos membros torácicos à insuficiente migração cranial da morfina epidural, não produzindo ativação suficiente dos receptores opióides OP3 cervicais e torácicos da medula espinhal.

Em cães, a morfina epidural reduziu a CAM do halotano tanto em estímulos nos membros pélvicos, quanto nos membros torácicos (VALVERDE et al., 1989). Na comparação analgésica da morfina administrada pela via epidural ou intravenosa em cães submetidos à toracotomia, foi observada analgesia efetiva e de melhor qualidade por 24 horas com o uso do fármaco pela via epidural (POPILSKIS et al., 1993). Valverde e Gunkel (2005) argumentaram que é possível que em grandes animais o diâmetro do canal epidural e a distância do local de injeção às áreas rostrais afetem a absorção e a distribuição cefálica da morfina pelo fluido cerebrospinal. Os autores indicam que seu uso clínico em grandes animais deve ser restrito para estímulos dolorosos de origem nos membros pélvicos e áreas abdominais.

De acordo com DOHERTY et al. (1997), o volume administrado no espaço epidural também interfere na qualidade analgésica. No caso do sufentanil, o efeito analgésico foi melhorado quando o fármaco foi diluído em volumes maiores (SNIJDELAAR et al., 1994). Em cabras, há relação positiva entre o volume administrado e a sua migração cranial (JOHNSON et al., 1996), assim como em gatos (LEE et al., 2004). Pelo fato de em equinos puncionar-se comumente o espaço sacrococcígeo ou intercoccígeo para a administração epidural de fármacos, deve-se empregar elevados volumes para estímulos nociceptivos na região tóraco-lombar, objetivando-se acelerar o início de ação do fármaco (BROMAGE et al., 1982). Outros fatores que influenciam a área afetada pela administração de fármacos pela via epidural incluem a localização da punção epidural, circulação do fluido cerebrospinal,

pulsação arterial, absorção vascular e linfática e eliminação farmacológica (SKARDA; MUIR, 1994).

O uso da buprenorfina é uma alternativa ao uso da morfina epidural. A buprenorfina é altamente lipossolúvel (AVDEEF, 1996), sugerindo que possa atravessar mais facilmente o espaço subaracnóide e se ligar aos receptores opióides no corno dorsal da medula espinhal. Além disso, sua alta lipossolubilidade pode ocasionar rápida absorção pelas veias do espaço epidural, permitindo atividade supra-espinhal. A alta afinidade da buprenorfina pelos receptores OP3 e a consequente baixa cinética de dissociação, resulta em analgesia de longa duração (INAGAKI et al., 1996).

Fischer et al. (2009) concluíram que a buprenorfina epidural promoveu analgesia similar em intensidade e duração à morfina, em equinos submetidos à artroscopia no membro pélvico, assim como observado por Smith e Kwang-An Yu (2001), em cães submetidos à cirurgia no membro pélvico. Entretanto, com o auxílio de um modelo experimental de estimulação elétrica em cavalos, a formulação hiperbárica de buprenorfina administrada no espaço subaracnóide produziu analgesia inferior e de duração mais curta que a morfina (NATALINI et al., 2006).

3 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria, em conformidade com as normas internacionais para o uso de animais de experimentação, sob o número de processo 26-2009.

Foram utilizados seis pôneis, quatro machos e duas fêmeas, com idades entre 3,5 e 9 anos e peso médio de $131,3 \pm 17,8$ kg, considerados clinicamente saudáveis por meio de exame clínico e laboratorial (hemograma e bioquímica sérica).

3.1 Delineamento experimental

O estudo constou de três grupos experimentais, formados por todos os animais (autocontrole), eliminando assim a variação individual. Cada animal foi submetido ao modelo de sinovite carpal por três vezes, sendo dois em uma articulação (direita ou esquerda) e um na contralateral. Para que todos os tratamentos fossem realizados no mesmo número de articulações e na mesma sequência, os animais foram dispostos em um modelo de Quadrado Latino. Assim, cada tratamento foi realizado três vezes na articulação esquerda e três vezes na direita. Os animais foram submetidos aos tratamentos em um intervalo não inferior a 7 dias, destacando-se que, para a segunda punção articular para a indução da sinovite, o tempo mínimo foi de 15 dias.

Os tratamentos foram constituídos em grupo controle (GC), no qual os animais receberam 0,15 mL/kg de solução de NaCl 0,9%¹ por via epidural; grupo morfina (GM), os quais receberam 0,1 mg/kg de morfina² e grupo buprenorfina (GB), com 5 µg/kg de buprenorfina³, ambos pela via epidural e diluídos em solução de NaCl 0,9%, padronizando-se um volume final de 0,15 mL/kg e tempo de administração de 10 segundos para cada mL

¹ Solução de Cloreto de Sódio 0,9% - Indústria Farmacêutica Texon Ltda, Viamão-RS, Brasil.

² Dimorf, Cristália Prod. Farm. Ltda, Itapira-SP, Brasil.

³ Temgesic® - Schering-Plough, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

administrado. Os volumes finais administrados foram padronizados conforme literatura (DOHERTY et al., 1997) e ademais, para que o observador não tivesse conhecimento dos tratamentos empregados.

3.2 Indução da sinovite

Para a indução da sinovite, foi administrado de maneira asséptica 0,5 ng de Lipopolissacarídeo (LPS)⁴ da cepa 055:B5 de *Escherichia coli* na articulação radiocarpiana direita ou esquerda, de acordo com o delineamento experimental. O LPS foi diluído em uma solução salina tamponada com fosfato (PBS⁵, pH 7,4), obtendo-se um volume final de 1 mL para cada administração.

Após a realização de exame clínico geral e específico para avaliação dos parâmetros fisiológicos de cada animal, os mesmos foram sedados com 1 mg/kg IV de xilazina⁶, administrada por punção jugular, permitindo assim a administração intra-articular do LPS para a realização do modelo experimental de dor e a colocação de cateter epidural no referido espaço.

Constatada a sedação, realizou-se tricotomia e rigorosa anti-sepsia com álcool e iodo na região da articulação. Os animais foram posicionados em estação e o membro torácico flexionado. A artrocentese foi realizada com uma agulha 25x6, conforme mostrado na Figura 1, destacando-se que no momento da punção articular, foi colhido 1 mL de líquido sinovial para análise laboratorial, sendo posteriormente administrado o LPS.

⁴ *E. coli* 055:B5 – Sigma Chemical CO., St Louis, USA.

⁵ Sigla em inglês para Phosphate Buffered Saline.

⁶ Anasedan - Agribands Purina do Brasil Ltda, Paulínia-SP, Brasil.



Figura 1 – Punção da articulação radiocarpiana com agulha 25x6 para coleta de 1 mL de líquido sinovial e posterior administração de 0,5 ng de LPS em pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.

3.3 Introdução do cateter epidural

Logo após a punção articular, foi introduzido um cateter epidural no espaço epidural. Para isso, foi realizado tricotomia e rigorosa anti-sepsia, com posterior bloqueio anestésico com 2 mL de lidocaína 2%⁷ na região lombossacra (L6-S1). Após 5 minutos foi introduzida uma agulha de Tuohy 14G, num ângulo de 90°, a qual foi direcionada cranialmente. Seu posicionamento no espaço epidural foi confirmado por meio da técnica da aspiração da gota pendente e perda de resistência. Posteriormente foi introduzido um cateter epidural 16G⁸ no

⁷ Xilestesin 2% - Cristália Prod. Quím. Farm Ltda, Itapira-SP, Brasil.

⁸ Perifix®-Katheter – B. Braun, São Gonçalo-RJ, Brasil.

interior da agulha até o espaço tóraco-lombar, correspondendo à introdução de 21 cm do cateter. A agulha foi removida e o cateter fixado na pele por meio de sutura com fio inabsorvível, sendo preenchido com 0,5 mL de solução fisiológica e mantido protegido por bandagem, conforme mostrado na Figura 2, até a administração de um dos três tratamentos propostos.



Figura 2 – Bandagem oclusiva para proteção do cateter inserido no espaço epidural de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural.

3.4 Avaliação analgésica

Após seis horas da indução da sinovite, colheu-se 1 mL de líquido sinovial da articulação em estudo para a constatação da reação inflamatória, avaliando-se os aspectos físicos, contagem celular total e diferenciada e determinação de proteínas. Após isso, os animais foram novamente submetidos a exame clínico geral e específico (tempo 0) e

submetidos a um dos três tratamentos propostos. Subsequente a administração de um dos tratamentos, o cateter foi preenchido com 0,5 mL de solução fisiológica, assegurando-se assim que parte do tratamento administrado não permanecesse retido no interior do mesmo. Posteriormente, o cateter foi removido.

Os exames clínicos geral e específico foram realizados aos 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 e 24 horas após a administração epidural, sendo realizados por um observador cego aos tratamentos empregados. Também foram observados apetite e consumo de água, micção, defecação e alterações comportamentais. Caso algum animal apresentasse alterações comportamentais e fisiológicas severas indicativas de dor intensa, era administrada analgesia-resgate, com 0,1 mg/kg IV de morfina e 1 mg/kg IV de flunixin meglumine⁹. Em todos os animais e após qualquer dos tratamentos, os mesmos receberam 1 mg/kg IV de flunixin meglumine uma vez ao dia, durante 3 dias.

3.4.1 Exame Clínico Específico

3.4.1.1 Grau de claudicação

Para esta avaliação, os pôneis foram filmados sendo conduzidos ao passo e ao trote, em superfície plana e dura. As imagens foram analisadas aleatoriamente por um observador com experiência e totalmente cego aos tratamentos e ao tempo relativo a cada mensuração. Para isso, qualificou-se a claudicação em 0 - ausência de claudicação visível, 1 - discreta assimetria, por vezes inconsistente, 2 - claudicação visível, raramente inconsistente, 3 - claudicação visível sob qualquer circunstância e 4 - claudicação grave, quase não apóia ou não apóia o membro, conforme Swanson (1984). Para fins estatísticos, foram consideradas as maiores pontuações de cada momento, baseando-se nas observações da movimentação dos animais ao passo e ao trote.

⁹ Desflan – Ouro Fino, Cravinhos-SP, Brasil.

3.4.1.2 Dor à palpação

Foi avaliada através da palpação da articulação radiocarpiana acometida. À medida que o animal reagia à palpação da articulação acometida, eram anotados valores, classificados em 0 - não reage; 1 - reage à pressão profunda da articulação; 2 - reage à pressão moderada da articulação; 3 - reage à pressão leve da articulação; 4 - reage ao toque da articulação.

3.4.1.3 Dor à flexão máxima

A dor à flexão máxima foi avaliada subjetivamente à medida que se flexionava a articulação radiocarpiana acometida ao máximo até a reação de dor por parte do animal, confirmada quando o mesmo colocava seu peso sobre os membros pélvicos. Foi classificada em presente ou ausente.

3.4.1.4 Grau de movimentação da articulação

Foi avaliado subjetivamente, à medida que se flexionava a articulação radiocarpiana acometida ao máximo até a reação de dor por parte do animal, confirmada quando o mesmo colocava seu peso sobre os membros pélvicos. O grau de movimentação da articulação foi classificado em normal ou reduzido.

3.4.1.5 Comprimento do passo

Para a mensuração do comprimento do passo, a sola do casco do membro acometido foi marcada com tinta preta à base de água. Posteriormente, o animal era conduzido a caminhar sobre uma superfície plana. A distância entre as impressões do casco do membro afetado foram medidas com auxílio de fita métrica, em cm, (TOUTAIN et al., 1994). Foram consideradas as medidas do 2º, 3º e 4º passos, utilizando-se a média dos três valores obtidos.

3.4.1.6 Ângulo de flexão máxima do carpo

O ângulo de flexão máxima do carpo foi mensurado por meio de um goniômetro, conforme TOUTAIN et al. (1994). Deste modo, flexionou-se a articulação radiocarpiana acometida ao máximo até a reação de dor por parte do animal, confirmada e padronizada quando o mesmo colocava seu peso sobre os membros pélvicos, obtendo-se o ângulo da articulação neste momento.

3.4.2 Exame Clínico Geral

3.4.2.1 Parâmetros fisiológicos

A frequência cardíaca (FC) foi avaliada por meio de estetoscopia, na região do tórax, entre o 3º e o 6º espaço intercostal, mensurada em batimentos por minuto (bpm). A pressão arterial sistólica (PAS) foi mensurada por método não-invasivo, em mmHg, com o auxílio do doppler ultrassônico¹⁰ com o transdutor posicionado sobre a artéria coccígea, localizada na

¹⁰ Pocket Doppler – model 841 – A, Parks Medical Electronics.

base da cauda. Para as mensurações, um manguito foi posicionado cranialmente ao transdutor, sendo a sua largura a medida de 50% do diâmetro da cauda.

A frequência respiratória (f) foi mensurada por visualização do gradil costal, em movimentos por minuto (mpm); a coloração das membranas mucosas e tempo de perfusão capilar (TPC) foram avaliadas por meio de observação das membranas mucosas orais.

A avaliação da motilidade intestinal foi obtida por estetoscopia abdominal. Para isso, o flanco lateral direito foi dividido em duas porções, avaliando-se a abertura da válvula íleo-cecal, na fossa paralombar (porção dorsal) e o cólon ventral direito, próximo ao rebordo das últimas três costelas. O mesmo foi realizado do lado esquerdo, avaliando-se a motilidade do cólon dorsal, na porção caudal da fossa paralombar e o colón ventral, na porção ventral do abdome.

Cada quadrante foi auscultado por no mínimo um minuto, com um intervalo de poucos segundos entre eles. Uma pontuação subjetiva foi designada para cada quadrante: 0 - ausência de som; 1 - sons tipo crepitação, pouco audíveis e abafados, com frequência de uma vez por minuto; 2 - sons tipo crepitação, pouco audíveis e abafados, com frequência de duas vezes por minuto; 3 - sons tipo borborignos, bem audíveis, com frequência de uma vez por minuto e 4 - sons tipo borborignos, bem audíveis, com frequência maior que duas vezes por minuto.

Após isso, as pontuações foram somadas, podendo receber valores entre 0, ou seja, parada completa dos movimentos intestinais, e 16, atestando motilidade normal.

A temperatura corporal (T) foi mensurada através de um termômetro digital de haste flexível¹¹ inserido cerca de 3 cm pela via retal, sendo a mensuração feita em graus Celsius (°C).

¹¹ Pro-Check - ONBO Electronics, EUA.

3.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com auxílio do programa GraphPad Prism 4¹². Para as variáveis paramétricas FC, *f*, PAS, T, ângulo de flexão e comprimento de passo utilizou-se análise de variância (ANOVA) para amostras pareadas, com posterior teste de Dunnett para comparações de médias dentro de cada grupo em relação ao tempo 0 minuto. Para comparações entre os grupos, em cada momento, realizou-se ANOVA, seguido de teste de Tukey. Para as variáveis não-paramétricas motilidade intestinal, grau de claudicação e dor à palpação utilizou-se teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

Todos os resultados paramétricos foram expressos em média \pm desvio padrão para as Tabelas e média \pm erro padrão para as Figuras. As pontuações correspondentes aos parâmetros não paramétricos foram expressas em mediana \pm intervalo interquartil. As diferenças foram consideradas significantes quando $P < 0,05$.

¹² GraphPad Instat, GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA.

4 RESULTADOS

4.1 Analgesia-resgate

Por apresentar severas alterações comportamentais e dos parâmetros fisiológicos, um animal do GC recebeu analgesia resgate às 4 horas de avaliação. As alterações foram graduais e incluíram falta de apoio do membro acometido, com posterior decúbito, perda do apetite e da ingestão de água e vocalização ao toque da articulação puncionada. As suas avaliações posteriores a este momento foram desconsideradas para fins estatísticos.

4.2 Grau de claudicação

Os resultados obtidos com a avaliação do grau de claudicação podem ser observados na Figura 3 e Tabela 1. Após 6 horas de indução da sinovite (tempo 0), todos os animais apresentaram claudicação em todos os grupos, com médias entre 2,8 a 4. Na análise do GC, houve diferença significativa com a pontuação da avaliação dos parâmetros basais (tempo -0,6) até 12 horas de avaliação. Após isso, houve um decréscimo significativo na pontuação deste parâmetro até a última avaliação, não ocorrendo diferença em relação à avaliação basal. Em GM houve diferença em relação aos parâmetros basais entre o tempo 0 e 30 minutos de avaliação, enquanto que em GB houve diferença no tempo 0 e entre 1 e 4 horas. Comparando-se com o controle, GM e GB diferiram a partir de 30 minutos e 6 horas, respectivamente, até 12 horas de avaliação.

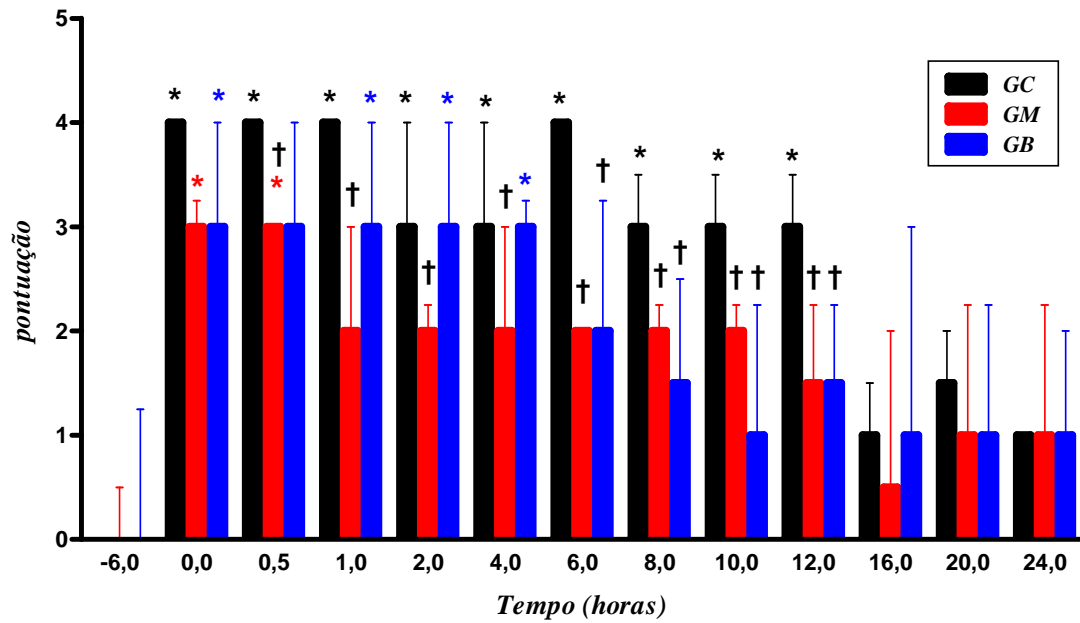


Figura 3 – Grau de claudicação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em mediana ± intervalo interquartil. *Diferença entre o momento e o seu tempo basal. †Diferença entre o controle no mesmo momento.

Tabela 1 – Grau de claudicação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em mediana ± intervalo interquartil.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	0±0	4,0±0,5*	4±0,4*	4,0±0,5*	3,0±0,8*	3,0±0,8*	4,0±0,5*	3,0±0,4*	3,0±0,4*	3,0±0,4*	1,0±0,4	1,5±0,8	1,0±0,5
GM	0,3±0,8	3,2±0,4*	2,6±0,5*†	2,3±0,5†	2,2±0,4†	2,2±0,7†	1,8±0,4†	2,0±0,6†	1,8±0,7†	1,3±1,2†	0,8±0,9	1,2±1,1	1,2±1,2
GB	0,5±0,8	2,8±1,2*	3,0±1,0	2,8±1,2*	2,5±1,6*	2,7±1,0*	2,2±1,2†	1,5±1,5†	1,3±1,0†	1,6±0,8†	1,3±1,3	1,3±1,0	1,0±1,0

*Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

†Diferença entre o grupo controle no mesmo momento.

4.3 Alterações no membro acometido

A Figura 4 e a Tabela 2 demonstram os resultados obtidos com a análise da dor à palpação. Após 6 horas de indução da sinovite, os animais apresentaram pontuação média variando de 3,5 a 4. Neste momento, os animais também apresentaram dor à flexão máxima da articulação e redução da movimentação da mesma. Além disso, constatou-se presença de efusão articular, apesar de não ter sido feita mensuração específica para este parâmetro.

Após a administração dos tratamentos, na análise da dor à palpação, o GC apresentou alterações significativas em relação à pontuação dos parâmetros basais até 2 horas e às 20 horas de avaliação. O GM apresentou diferença na avaliação basal entre o tempo 0 e 1 hora e entre 4 e 8 horas de avaliação, ao passo que o GB apresentou diferença entre o tempo 0 e 1 hora, às 4 e às 8 horas de avaliação. Aos 30 minutos e às 2 horas de avaliação, GM e GC diferiram entre si, e o grupo tratado com opióide apresentou valores reduzidos. Nestes momentos GB foi estatisticamente igual aos demais. Na primeira hora de avaliação o GC foi estatisticamente igual ao GB, e o GM apresentou pontuação reduzida em relação aos demais grupos. Às 20 horas de avaliação, o GB apresentou valores reduzidos em relação ao GC, e o GM foi estatisticamente igual aos demais.

A dor à flexão máxima da articulação manteve-se presente em todos os animais até as 12 horas pós-tratamento. Durante este mesmo período o grau de movimentação da articulação permaneceu reduzido em todos os animais avaliados.

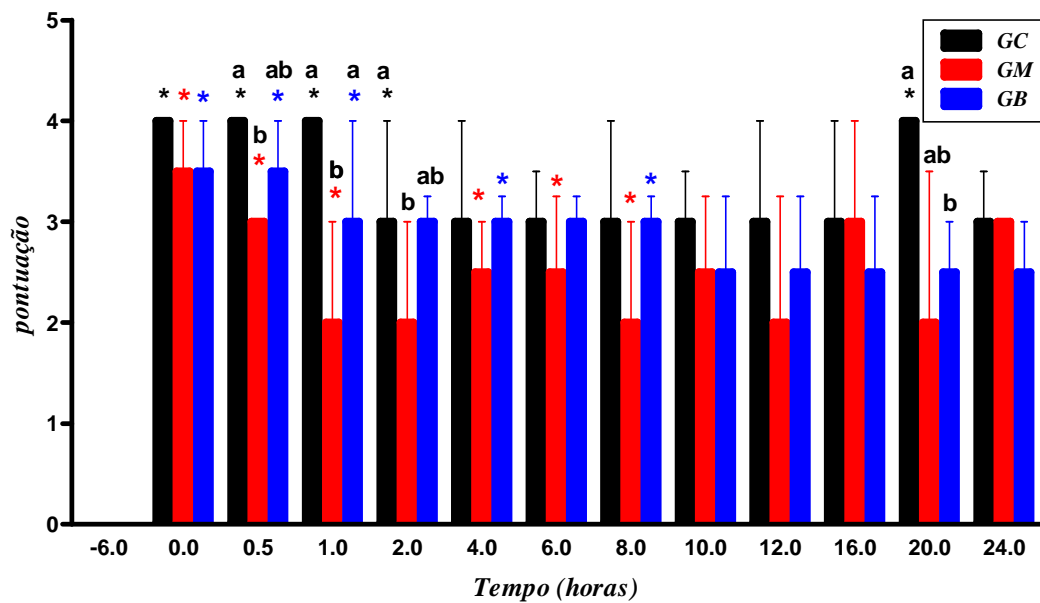


Figura 4 – Representação esquemática da dor à palpação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em mediana ± intervalo interquartil. *Diferença entre o momento e o seu tempo basal. Intervalos seguidos por letras iguais não diferem entre si.

Tabela 2 – Dor à palpação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em mediana ± intervalo interquartil.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	0±0	4,0±0,4*	4,0±0,4 ^{*a}	4,0±0,5 ^{*a}	3,0±0,5 ^{*a}	3,0±1,0	3,0±0,8	3,0±1,0	3,0±0,7	3,0±0,8	3,0±0,8	4,0±0,5 ^{*a}	3,0±0,4
GM	0±0	3,5±0,9*	3,0±0,5 ^{*b}	2,0±0,7 ^{*b}	2,0±0,7 ^b	2,5±0,8*	2,5±1,0*	2,0±0,7*	2,5±1,0	2,0±1,3	3,0±1,6	2,0±1,6 ^{ab}	3,0±1,4
GB	0±0	3,5±0,5*	3,5±0,8 ^{*ab}	3,0±0,7 ^{*a}	3,0±1,3 ^{ab}	3,0±0,9*	3,0±0,9	3,0±1,0*	2,5±1,0	2,5±1,2	2,5±1,0	2,5±0,8 ^b	2,5±1,0

*Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

Médias seguidas de letras iguais não diferem entre si.

Na avaliação do comprimento do passo, conforme demonstrado na Figura 5 e na Tabela 3, após 6 horas de indução da sinovite houve alteração apenas no grupo controle, que obteve valores reduzidos na comparação com os valores basais. Após a administração dos tratamentos, os grupos não apresentaram alterações tanto na comparação com os valores basais quanto com o grupo controle, com exceção do GB, que apresentou redução deste parâmetro às 2 e às 4 horas de avaliação, quando comparado ao seu momento basal.

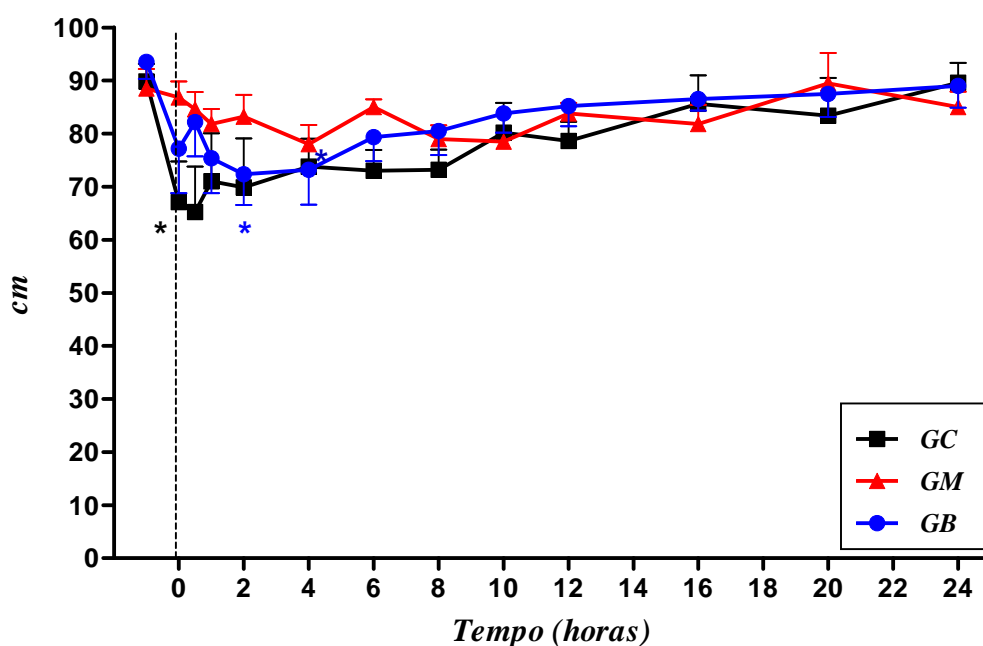


Figura 5 – Comprimento do passo (cm) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 μ g/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média \pm erro padrão. *Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

Tabela 3 – Comprimento do passo (cm) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± desvio padrão.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	90±8,1	67±17,1*	65±19,3	71±20,3	70±20,6	74±11,7	73±8,8	73±8,5	80±12,5	79±8,1	86±12,1	83±15,9	90±8,3
GM	89±9,0	87±6,8	85±7,3	82±6,4	83±9,2	78±8,9	85±3,5	79±6,3	79±3,4	84±4,9	82±8,1	90±14,0	85±7,2
GB	94±7,8	77±20,5	82±15,7	75±16,0	72±14,1*	73±16,1*	79±11,1	81±11,1	84±8,9	85±9,2	87±5,3	88±10,7	89±10,1

*Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

A Figura 6 e a Tabela 4 demonstram os resultados obtidos na avaliação do ângulo de flexão da articulação. Em relação a este parâmetro, GC e GB apresentaram aumento significativo na comparação com os valores basais após 6 horas de indução da sinovite. Subsequente à administração dos tratamentos, quando comparados aos seus momentos basais, GC e GB mantiveram elevação do ângulo até as 24 horas de avaliação, com exceção do GC às 10 horas. GM apresentou elevação do ângulo de flexão quando comparado ao seu momento basal entre 4 e 24 horas.

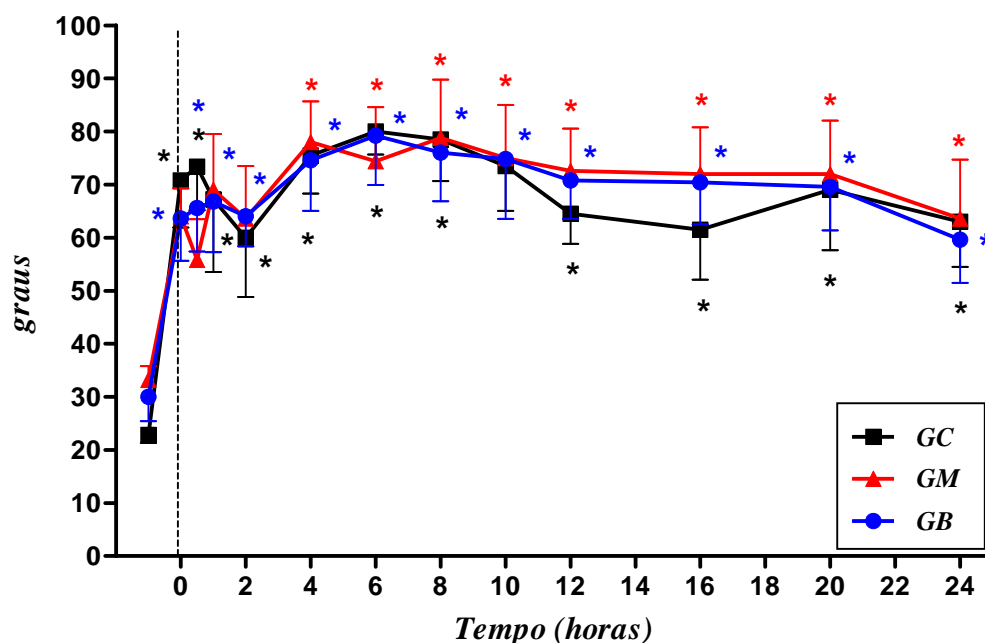


Figura 6 – Ângulo de flexão (graus) da articulação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± erro padrão. *Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

Tabela 4 – Ângulo de flexão (graus) da articulação de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± desvio padrão.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	22,8±3,3	70,8±19,8*	73,4±18,3*	67,2±30,5*	60±24,3*	75,5±16,0*	80±9,7*	78,5±17,6*	73,5±18,8	64,5±12,6*	61,5±21,0*	69±25,5*	63±19,0*
GM	32,2±6,4	64±12,8	55,8±18,8	69±25,7	63,6±24,3	78±18,8*	74,4±25,0*	78,8±26,9*	75±24,5*	72,6±19,4*	72±21,5*	72±24,6*	63,6±27,1*
GB	30±10,1	63,6±17,8*	65,6±18,4*	66,8±21,2*	64±12,6*	74,6±21,3*	79,2±20,7*	76±20,4*	74,8±25,2*	70,8±16,3*	70,4±17,6*	69,6±18,4*	59,6±18,9*

*Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

4.4 Parâmetros fisiológicos

4.3.1 Frequência cardíaca

Conforme demonstrado na Figura 7 e na Tabela 5, em relação aos resultados obtidos na avaliação da frequência cardíaca, não ocorreram alterações na comparação com os valores basais em nenhum momento de avaliação após 6 horas de indução da sinovite. Na comparação com o GC nos mesmos momentos, apenas o GB apresentou alterações significativas, mantendo valores elevados no tempo 0 e às 16 horas de avaliação.

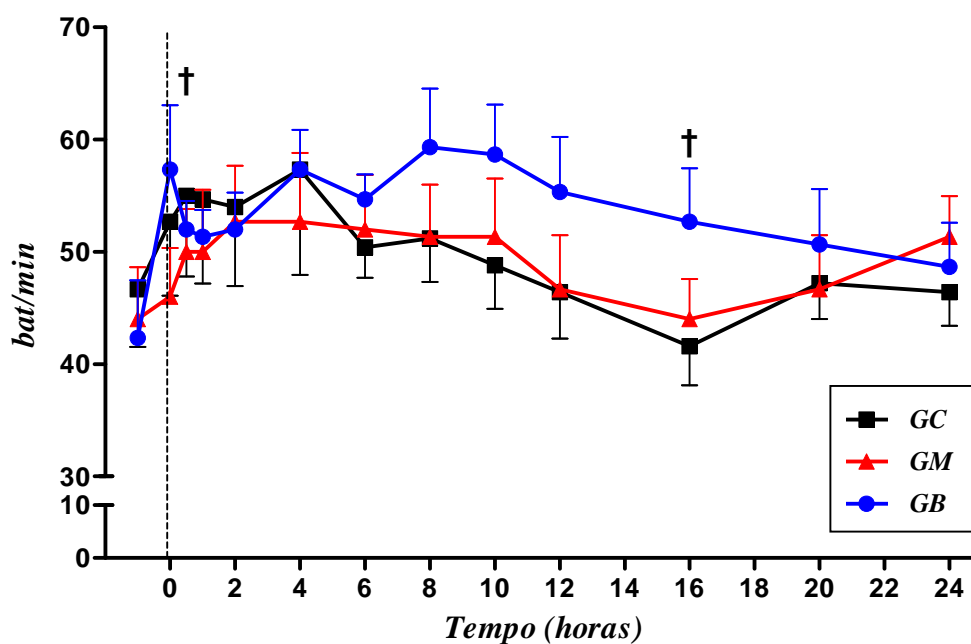


Figura 7 – Frequência cardíaca (bat/min) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± erro padrão. †Diferença entre o controle no mesmo momento.

Tabela 5 – Frequência cardíaca (bat/min) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± desvio padrão.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	47±12	53±16	55±17	55±18	54±17	57±23	50±6	51±8	49±8	46±9	42±8	47±7	46±7
GM	44±11	46±10	50±13	50±13	53±12	53±15	52±11	51±11	51±12	47±11	44±8	47±12	51±9
GB	42±12	57±14 [†]	52±6	51±5	52±8	57±8	55±5	59±12	59±10	55±11	53±12 [†]	51±12	49±9

[†]Diferença entre o controle no mesmo momento.

4.3.2 Pressão arterial sistólica

De acordo com os resultados obtidos na avaliação da pressão arterial sistólica, como mostrado na Figura 8 e Tabela 6, não ocorreram alterações nos grupos avaliados em relação aos seus momentos basais 6 horas após a indução da sinovite. Após a administração dos tratamentos, foram observadas alterações apenas com o grupo controle, ao qual apresentou alteração significativa na comparação com o momento basal, observando-se elevação da PAS às 4 horas.

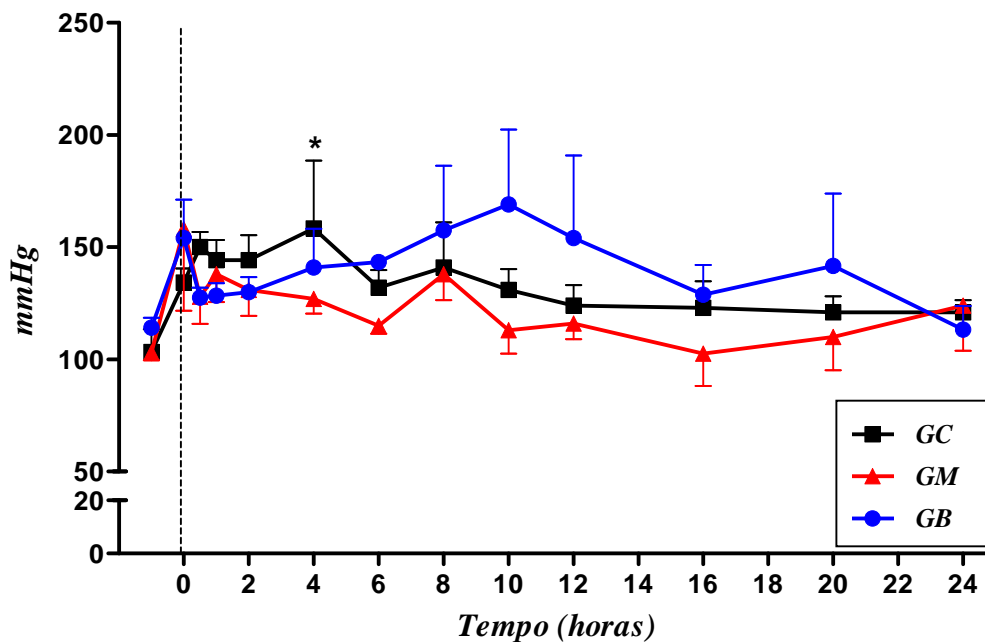


Figura 8 – Pressão arterial sistólica (mmHg) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em erro \pm desvio padrão. *Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

Tabela 6 – Pressão arterial sistólica (mmHg) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± desvio padrão.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	103±24	134±15	150±16	144±22	144±27	158±74*	132±17	141±45	131±21	124±20	123±26	121±16	121±12
GM	103±7	158±81	128±27	138±28	131±26	127±15	115±8	138±26	113±23	116±16	103±29	110±33	124±45
GB	114±10	154±38	128±10	128±14	130±16	141±38	143±8	158±71	169±75	154±82	129±26	142±79	113±26

*Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

4.3.3 Frequência respiratória

Os resultados obtidos na avaliação da frequência respiratória podem ser observados na Figura 9 e Tabela 7. Após 6 horas de indução da sinovite, os grupos não apresentaram alteração deste parâmetro na comparação com os momentos basais. Além disso, não foram observadas alterações em nenhum dos grupos após a administração dos tratamentos.

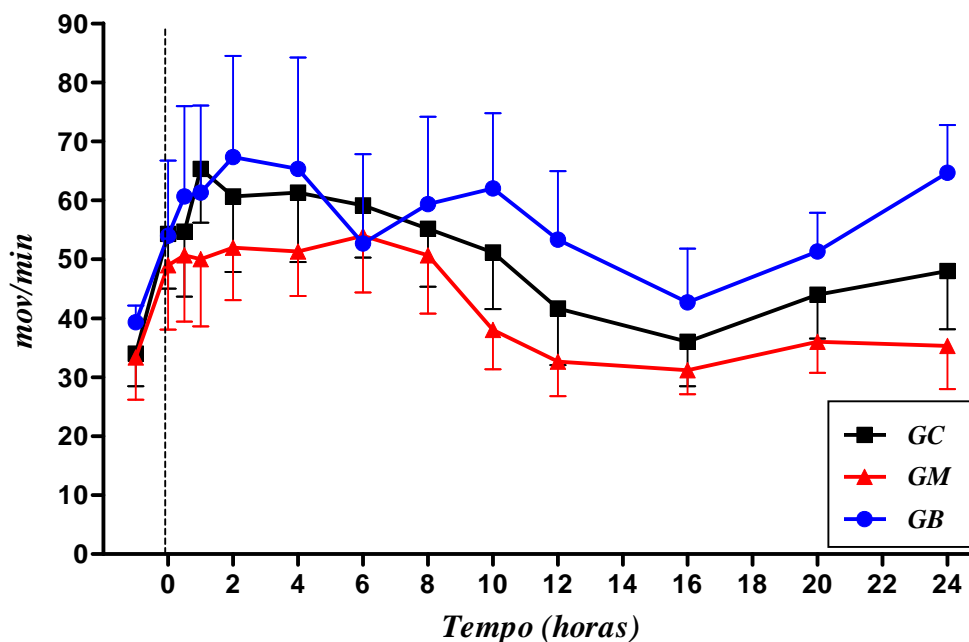


Figura 9 – Frequência respiratória (mov/min) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± erro padrão.

Tabela 7 – Frequência respiratória (mov/min) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± desvio padrão.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	34±14	54±23	55±27	65±22	61±31	61±29	59±22	55±24	51±23	42±23	36±18	44±18	48±24
GM	33±17	49±27	51±28	50±28	52±22	51±18	54±24	51±24	38±16	33±14	31±9	36±13	35±18
GB	39±7	54±31	61±37	61±36	67±42	65±46	53±37	59±37	62±31	53±28	43±22	51±16	65±20

4.3.4 Motilidade intestinal

Em relação aos valores obtidos na avaliação da motilidade intestinal, conforme demonstrado na Figura 10 e Tabela 8, os grupos não apresentaram alterações significativas após 6 horas de indução da sinovite, quando comparados aos seus momentos basais. Após a administração dos tratamentos, o GC manteve-se estatisticamente igual, permanecendo sem alterações de motilidade durante todo o período de avaliação. Entretanto, os grupos tratados com opióides apresentaram hipomotilidade após a administração dos mesmos. O GM apresentou hipomotilidade apenas à 1 hora de avaliação, onde os animais apresentaram hipomotilidade tanto em relação ao GC quanto em relação ao tempo basal. Já GB apresentou hipomotilidade entre 30 minutos e 1 hora de avaliação, diferindo simultaneamente do GC e do tempo basal nestes momentos. Nenhum animal apresentou sinais clínicos compatíveis com desconforto abdominal durante a realização das avaliações.

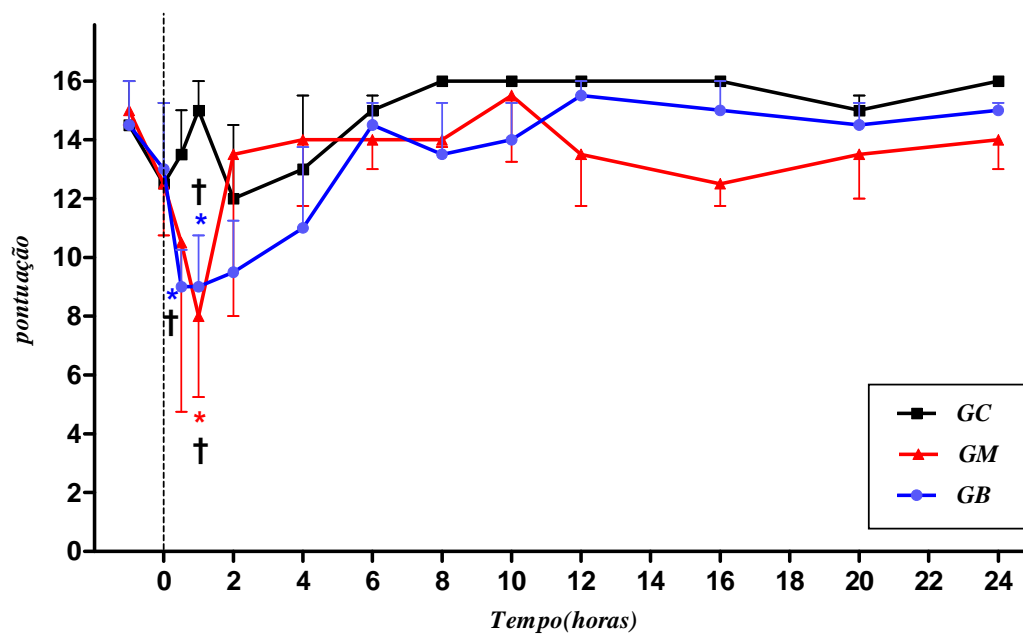


Figura 10 - Motilidade intestinal de pôneis submetidos a o modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em mediana \pm intervalo interquartil. *Diferença entre o momento e o seu tempo basal. †Diferença entre o momento e o seu controle.

Tabela 8 – Motilidade intestinal de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em mediana ± intervalo interquartil.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	15±1,6	13±2,3	14±2,1	15±1,4	12±2,4	13±1,6	15±0,7	16±1,7	16±1,3	16±1,3	16±2,2	15±0,7	16±0,9
GM	15±1,1	13±2,3	11±4,4	8±4,2*†	14±3,5	14±2,9	14±1,2	14±1,2	16±2,0	14±1,8	13±2,2	14±1,8	14±1,2
GB	15±1,9	13±4,0	9±2,4*†	9±2,9*†	10±2,8	11±4,3	15±2,6	14±2,6	14±2,9	16±1,9	15±2,7	15±2,1	15±1,0

*Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

†Diferença entre o momento e o seu controle.

4.3.5 Temperatura corporal

Os valores obtidos com a avaliação da temperatura corporal podem ser observados na Figura 11 e Tabela 9. Após 6 horas de indução da sinovite, nenhum grupo apresentou alterações na comparação com os seus momentos basais. Posteriormente à administração dos tratamentos, apenas os grupos tratados com opióides apresentaram elevação desse parâmetro quando comparados aos seus momentos basais. GM apresentou elevação de temperatura entre 30 minutos e 10 horas, ao passo que GB apresentou elevação deste parâmetro entre 1 e 10 horas. Entretanto, não foram observadas alterações entre os grupos em nenhum momento.

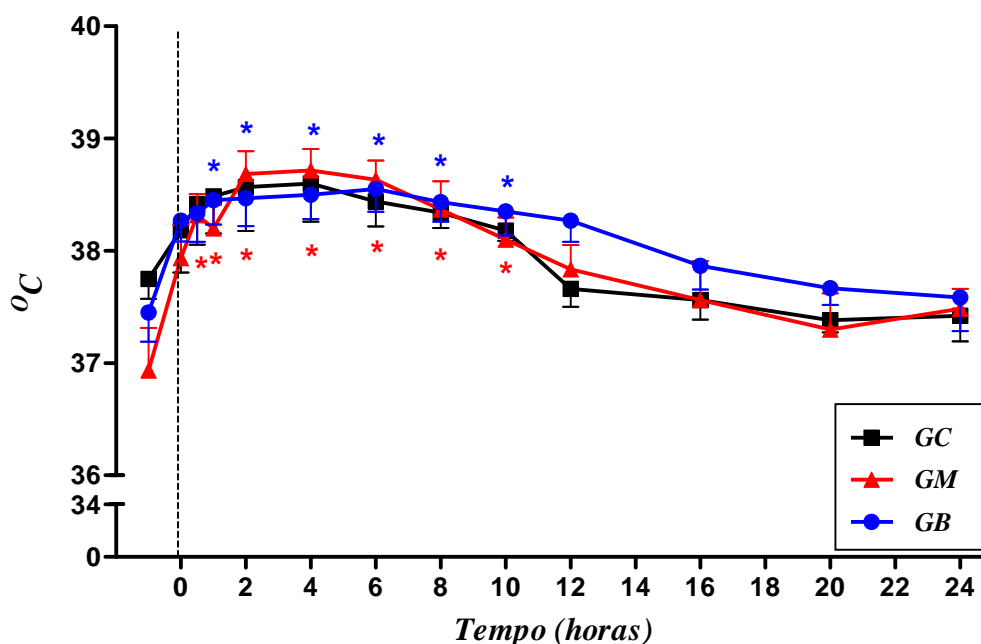


Figura 11 – Temperatura corporal (°C) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± erro padrão. *Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

Tabela 9 – Temperatura corporal (°C) de pôneis submetidos ao modelo de sinovite experimental e tratados com solução de NaCl 0,9% (GC), 0,1 mg/kg de morfina (GM) ou 5 µg/kg de buprenorfina (GB) por via epidural. Valores dispostos em média ± desvio padrão.

Grupos	Momentos (horas)												
	Basal	0	0,5	1	2	4	6	8	10	12	16	20	24
GC	38±0,4	38±0,9	38±0,9	38±0,8	39±1	39±0,8	38±0,5	38±0,3	38±0,2	38±0,4	38±0,4	37±0,2	37±0,5
GM	37±0,9	38±0,7	38±0,5*	38±0,5*	39±0,5*	39±0,5*	39±0,4*	38±0,6*	38±0,5*	38±0,5	38±0,8	37±0,8	37±0,4
GB	37±0,6	38±0,5	38±0,6	38±0,5*	38±0,6*	39±0,5*	39±0,5*	38±0,4*	38±0,5*	38±0,5	38±0,5	38±0,4	38±0,7

*Diferença entre o momento e o seu tempo basal.

4.3.6 Tempo de preenchimento capilar e coloração de mucosas

O tempo de preenchimento capilar e as colorações de mucosas não apresentaram alterações tanto após a indução da sinovite quanto após a administração dos tratamentos. O TPC permaneceu em 1,5 segundos e as mucosas permaneceram rosadas em todos os animais avaliados.

4.5 Outras observações

No momento da administração dos fármacos pela via epidural, os animais apresentaram-se inquietos, olharam para a região lombo-sacra e trocaram o apoio dos membros pélvicos. Um dos animais apresentou ataxia posteriormente à administração total do tratamento, retornando à posição normal em poucos minutos. Não foram observados sinais de desconforto no decorrer das avaliações.

Durante o período de avaliação, não foram observadas alterações de apetite, consumo de água e comportamento, com exceção de um animal do grupo controle, ao qual foi administrada analgesia-resgate. Também não houve retenção urinária nem fecal, sendo que todos os animais defecaram e urinaram durante as quatro primeiras horas posteriores à administração dos tratamentos.

5 DISCUSSÃO

O modelo experimental de sinovite articular utilizado neste estudo foi escolhido por já ser consagrado pela literatura (PALMER; BERTONE, 1994a; TODHUNTER et al., 1998; ISHIHARA et al., 2005; MORTON et al., 2005; SANTOS et al., 2007), constatando-se sua eficiência com 0,5 ng de LPS para indução de sinovite aguda de grau leve a moderado. Ainda, o uso dessa dose de LPS a cada 48 horas em pôneis por oito dias não causa alterações histológicas compatíveis com osteoartrite (TODHUNTER et al., 1998). Todavia, a literatura também descreve a indução de sinovite articular em equinos com o uso de doses superiores às utilizadas neste estudo, mas com a ocorrência de hipertermia (CAMPEBELL et al., 2004), endotoxemia (FIRTH et al., 1987) e alterações na morfologia articular (TODHUNTER et al., 1996), limitando seu uso como modelo de sinovite aguda, além de submeter o paciente ao risco de lesão permanente ou até mesmo óbito.

Com o uso de 0,5 ng de LPS por articulação são necessárias pelo menos seis horas para o desenvolvimento de inflamação associada à dor articular, ocorrendo marcada resposta inflamatória após esse momento (MORTON et al., 2005; SANTOS, 2007). De acordo com os resultados obtidos seis horas após a administração do LPS na articulação radiocarpiana, pode-se afirmar que o modelo de sinovite articular utilizado neste estudo foi eficiente por induzir um quadro clínico compatível ao de sinovite aguda. Os animais apresentaram elevado grau de claudicação, presença de dor à palpação e à flexão máxima do membro e redução do grau de movimentação da articulação. Além disso, o ângulo de flexão da articulação foi maior nos três grupos avaliados, ocorrendo aumento significativo nos grupos controle e buprenorfina. Com exceção do aumento da temperatura, não ocorreram alterações nos parâmetros fisiológicos. O uso de um modelo experimental envolvendo pequenas doses de LPS de *E. coli* administradas assepticamente na articulação carpal induz sinovite de grau leve a moderado, com sinais clínicos representativos dos casos clínicos rotineiramente observados. Devido a essa similaridade, a administração do LPS permite estudos de possíveis agentes terapêuticos para o tratamento da sinovite equina (PALMER; BERTONE, 1994a).

Após seis horas da indução da sinovite, os animais desenvolveram claudicação acentuada. Entretanto, o modelo experimental de sinovite foi eficiente apenas até as 12 horas de avaliação. Isso justifica-se pelo fato do grupo controle não diferir da sua pontuação basal a

partir das 16 horas, quando apresentou claudicação de intensidade inferior. Além disso, a partir de 16 horas os grupos não diferiram entre si. Como após as 16 horas a intensidade do estímulo doloroso foi menor, houve comprometimento na avaliação dos resultados após 12 horas de tratamento, não sendo possível precisar a eficiência analgésica dos fármacos empregados.

Há relatos que com a mesma dose de LPS utilizada neste estudo os sinais de dor, claudicação e efusão declinam entre 36 e 48 horas após a administração do LPS e são completamente resolvidos em 48 horas (PALMER e BERTONE, 1994a; SANTOS, 2007), ocorrendo o mesmo com o uso de doses superiores (CAMPEBELL et al., 2004). Entretanto, Morton et al. (2005) relataram que os sinais de claudicação se resolveram em 24 horas e Ishihara et al. (2005) observaram que a o pico da claudicação ocorreu 12 horas após a indução da sinovite, obtendo valores reduzidos posteriormente a esse momento. Acredita-se que essas diferenças possam ocorrer pelo uso de diferentes cepas de *E. coli*, pelas diferenças nos métodos de diluição e armazenamento, ou ainda, pelas diferenças individuais dos animais, pois os modelos descritos acima foram aplicados em cavalos.

Após análise do grau de claudicação obtido nos animais do GM, atesta-se a eficiência analgésica da morfina pela via epidural a partir de 30 minutos da sua administração, por reduzir significativamente de seu momento controle, permanecendo com pontuações constantes a partir de 1 hora de avaliação. Atesta-se, portanto, que o fármaco foi eficaz por no mínimo 12 horas. Em relação à análise da claudicação observada nos animais do GB, pode-se afirmar que ação analgésica da buprenorfina iniciou somente após 6 horas, quando houve redução significativa em relação ao seu controle, mantendo o efeito por no mínimo outras 6 horas.

Estudos com a associação de detomidina e morfina (SYSEL et al., 1996; GOODRICH et al., 2002) e detomidina e morfina ou buprenorfina (FISCHER et al., 2009) pela via epidural em equinos já demonstraram a eficiência analgésica dos fármacos, proporcionando redução da claudicação de animais com estímulos dolorosos em membros pélvicos. Entretanto, a metodologia desses estudos não permite o conhecimento do período de latência dos opióides empregados e nem a extensão da analgesia produzida pelos fármacos, já que a detomidina administrada pela via epidural em equinos fornece analgesia dentro de 5 minutos, com duração de 2,5 horas (SKARDA; MUIR, 1994).

Concordando com os dados obtidos neste estudo, foi relatado por Valverde et al. (1990) que a morfina tem um período de latência pela via epidural que varia de 30 a 40 minutos. Entretanto, Robinson et al. (1994) relataram um período de latência de 8 horas em equinos. Ainda, Natalini e Robinson (2000) observaram período de latência de 4 a 8 horas para as regiões sacral e torácica, respectivamente.

A variação na migração cranial dos fármacos administrados no espaço epidural depende das diferenças farmacocinéticas de cada um, particularmente lipossolubilidade e duração de ação (KRUSE-ELLIOTT, 2002). Alguns autores acreditam que opióides altamente lipofílicos, como o fentanil e seus derivados, produzem analgesia primariamente devido a absorção sistêmica, não havendo vantagem na sua administração epidural (COUSINS; MATHER, 1984, CODA et al., 1999). Fármacos lipossolúveis produzem efeitos sistêmicos devido à rápida absorção vascular no espaço epidural, o que limita a quantidade do fármaco para migração rostral no espaço intratecal. Desta forma, as doses para administração epidural de opióides lipofílicos são similares as suas doses sistêmicas e a analgesia é relacionada aos efeitos supra-espinhais (YAKSH et al., 1990; SABBE et al., 1994; BERNARDS et al., 2003). No entanto, particularidades como o tamanho da molécula, a fórmula espacial e a afinidade pelos receptores podem diferenciar esse efeito, como ocorre no caso da buprenorfina, a qual é altamente lipofílica, mas penetra lentamente as meninges, apresentando um período de latência maior e mantendo sua ação analgésica por tempo mais prolongado (SINATRA, 1993). Para os opióides hidrofílicos, como a morfina, as doses epidurais são frações das doses sistêmicas e os seus efeitos após a administração epidural são o resultado da interação na medula espinhal (GOURLAY et al., 1987).

Inagaki et al. (1996) concluíram que o efeito analgésico da buprenorfina administrada pela via epidural em humanos se dá inicialmente pela sua rápida absorção para a circulação sistêmica, produzindo analgesia supra-espinhal. Posteriormente, devido a sua absorção nos tecidos adiposos e conseqüente lenta liberação, produz analgesia espinhal segmentária de maneira dose-dependente, que se desenvolve em um período entre 2 a 6 horas após a administração. No presente estudo, uma das hipóteses para o elevado período de latência da buprenorfina é a de que os efeitos foram oriundos apenas da ação local nos receptores da medula espinhal, que ocorrem tardiamente. Em humanos, o fármaco proporciona analgesia com início de ação de 28 minutos e duração aproximada de 14 horas pela via epidural (INAGAKI et al., 1996). Entretanto, no presente estudo não foi observado efeito analgésico

antes de 6 horas, que deveria ocorrer pela absorção sistêmica do opióide no espaço epidural. Isso pode ter ocorrido devido à dose utilizada no estudo, que de acordo com Carregaro et al. (2007) é insuficiente para produzir analgesia quando administrada sistemicamente em equinos.

Outra hipótese para a ocorrência do elevado período de latência observado com o uso da buprenorfina está relacionada à redução gradual do estímulo doloroso ocasionado pelo LPS, já que houve redução dos graus de claudicação no GC a partir de 8 horas. Desta maneira, pode-se imputar que a buprenorfina não promoveu efeito analgésico algum. Ademais, existe limitação da migração rostral com o uso de opióides lipofílicos no espaço epidural. Seria necessária a utilização de doses mais elevadas de LPS em relação às utilizadas no presente estudo, que acredita-se que poderiam ocasionar estímulo doloroso de intensidade superior e por um período mais prolongado. Entretanto, devido aos riscos de lesões permanentes articulares e endotoxemia, deve-se analisar a possibilidade de outro modelo de dor envolvendo a região dos membros torácicos de equinos.

Em relação à duração da analgesia em decorrência da administração da morfina epidural, estudos citam variação de 8 a 19 horas (VALVERDE et al., 1990; ROBINSON et al., 1994; GOODRICH et al., 2002). Fisher et al. (2009) relatam que a morfina e a buprenorfina proporcionaram analgesia similar em tempo e intensidade durante as 24 horas de avaliação. O presente estudo comprova a eficácia analgésica da morfina por até 12 horas após a sua administração e da buprenorfina por um período de 6 horas, com período de latência de 6 horas, quando administradas pela via epidural em pôneis submetidos a estímulo doloroso na região do membro torácico, apesar de estudos prévios (DOHERTY et al., 1997; NATALINI et al., 2007) demonstrarem que a morfina epidural não reduz a CAM do halotano em pôneis quando são aplicados estímulos dolorosos na região dos membros torácicos.

Doherty et al. (1997) testaram o uso da morfina epidural em pôneis, relatando que o fármaco promove analgesia apenas na região dos membros pélvicos, por não reduzir a CAM do halotano quando estímulos elétricos foram aplicados na região dos membros torácicos. Os autores sugerem que a migração cranial do fármaco não foi suficiente para produzir analgesia no membro torácico. Natalini et al. (2007) também observaram efeito analgésico da morfina pela via epidural em pôneis somente quando eram realizados procedimentos cirúrgicos nos membros pélvicos, justificando o insuficiente efeito analgésico na região anterior em

decorrência da migração cranial da morfina, que não produziu ativação suficiente dos receptores opióides OP3 nas regiões cervical e torácica da medula espinhal.

Acredita-se que o elevado volume de administração e o posicionamento do cateter epidural na região tóraco-lombar tenham contribuído para a eficácia dos opióides administrados neste estudo. Doherty et al. (1997) punçionaram a via epidural no espaço intervertebral sacro-coccígeo e introduziram 10 cm do cateter no espaço epidural, enquanto que no presente estudo a cateterização ocorreu no espaço lombo-sacro, avançando-se 21 cm do cateter, até a região tóraco-lombar. Natalini et al. (2007), realizaram a administração epidural através da punção no primeiro espaço intercoccígeo com uma agulha de Tuohy e administraram um volume final de 5 mL no espaço epidural.

DOHERTY et al. (1997) relatam que o volume administrado no espaço epidural também interfere na qualidade analgésica. O efeito analgésico do sufentanil foi melhorado quando o fármaco foi diluído em volumes maiores (SNIJDELAAR et al., 1994). Em cabras, também há relação positiva entre o volume administrado e a sua migração cranial (JOHNSON et al., 1996), assim como em gatos (LEE et al., 2004). BROMAGE et al. (1982) salientaram que em equinos punciona-se geralmente o espaço sacrococcígeo ou intercoccígeo para a administração epidural de fármacos, devendo-se empregar elevados volumes para que estes sejam efetivos em estímulos nociceptivos na região tóraco-lombar.

Alguns autores recomendam a administração de um volume de 10 a 15 mL de solução pela via epidural em cavalos, independente do fármaco ou da combinação farmacológica utilizada (SKARDA; MUIR, 1983; SCHELLING; KLEIN, 1985; SKARDA, 1996). Natalini e Robinson (2000) obtiveram analgesia de dermatomos torácicos com o uso de morfina epidural diluída em 20 mL de água. Entretanto, o início da analgesia na região torácica ocorreu após 4 horas do início da analgesia da região sacral. A duração da analgesia também foi variável, sendo observado período analgésico superior na região próxima à punção epidural em relação à região torácica. Os autores justificaram a variação em decorrência da distância do local de administração e um possível efeito dilucional do fármaco no líquido cérebro-espinhal, contribuindo para um pequeno número de moléculas de morfina disponíveis para ligação com os receptores opióides na medula espinhal lombar e torácica.

Na administração de 20 a 40 mL de tintura de azul de metileno no espaço epidural através de punção no primeiro espaço intercoccígeo de cavalos, a solução migrou 12 espaços

vertebrais. Naquele estudo, dos quatro animais testados um apresentou ataxia e outro apresentou decúbito esternal imediatamente após a administração da tintura. O mesmo estudo indicou que a administração de 9,3 mL da solução causou a migração cranial em seis vértebras (HENDRICKSON et al., 1998). Em outro estudo (NATALINI; ROBINSON, 2000), com a administração de um volume final de 20 mL da associação de diferentes opióides, os cavalos apenas olharam para o local de injeção e se moveram no tronco. Os autores concluem que a administração de 20 mL de solução no espaço epidural caudal de cavalos, na velocidade de 1 mL a cada 10 segundos, causa dor no momento da administração, possivelmente devido a compressão dos nervos espinhais sacrais e lombares. Esses dados coincidem com os observados no momento da administração dos tratamentos no presente estudo, e podem justificar o desconforto que os pôneis apresentaram.

A introdução de um cateter epidural nessa via é uma técnica que permite a manutenção de tratamentos analgésicos de longa duração (SYSEL et al., 1996). Já foi demonstrado que a técnica de cateterização pelo espaço epidural por um período de 14 dias não causou alterações teciduais e fisiológicas em equinos, ocorrendo ocasionalmente inflamação, fibrose ou hemorragia, indicando-se assim a aplicação rotineira dessa técnica para o tratamento analgésico prolongado nessa espécie (SYSEL et al., 1997). Em estudo retrospectivo, Martin et al. (2003) relataram que a incidência de inflamação e de infecção próximo ao local de inserção dos cateteres pela via epidural é muito baixa em equinos, e que a administração de repetidas doses de analgésicos e anestésicos com o auxílio de cateteres na via epidural pode ser utilizada com segurança em equinos. Entretanto, na fase piloto do presente estudo, os cateteres epidurais foram mantidos por uma semana, observando-se a ocorrência de obstrução dos mesmos, mesmo com a administração a cada 12 horas de um volume de solução de NaCl 0,9% suficiente para o preenchimento dos cateteres (0,5 mL). Ainda, os animais apresentavam dor no momento da administração dessa solução. Também foi observada a presença de descamação da pele ao redor do local de punção epidural. Neste local, também foi observada a ocorrência de hipersensibilidade ao toque após a remoção dos cateteres

Na avaliação de dor à palpação do membro acometido, os animais do grupo controle, como já esperado, não apresentaram redução desse parâmetro. Entretanto, os animais tratados com buprenorfina também não apresentaram redução, mesmo após 6 horas da sua administração, momento em que foram observadas pontuações inferiores na análise da claudicação. Esses dados ratificam a hipótese de que a intensidade do estímulo doloroso foi

reduzida após 12 horas da administração do LPS. Houve redução das pontuações relacionadas a dor à palpação nos animais tratados com morfina, indicando superioridade analgésica deste opióide. Apesar dessa superioridade, a pontuação permaneceu entre 2 e 3, indicando que os animais reagiram à pressão leve e à pressão moderada da articulação. Acredita-se que pelo fato da morfina não atuar nos mediadores envolvidos no processo inflamatório que são liberados devido à presença do LPS, o estímulo doloroso persistiu, mas com menor intensidade. Por esse motivo os animais também mantiveram-se com elevação do ângulo de flexão da articulação, que permaneceu elevado e de variação bastante semelhante nos três grupos até as 12 horas de avaliação, não ocorrendo diferença após os tratamentos com os opióides. Ademais, pelo mesmo motivo todos os animais apresentaram presença de dor à flexão máxima e redução do grau de movimentação da articulação desde o tempo 0 até o fim das avaliações.

A administração intra-articular de LPS induz os animais a um quadro de sinovite aguda, que se caracteriza por infiltração de células inflamatórias na cavidade articular, neovascularização, edema e aumento do número de sinoviócitos (TODHUNTER; LUST, 1990; PALMER; BERTONE, 1994a). Os animais apresentam sinais de dor, claudicação (VAN PELT, 1974) e redução da flexão da articulação (MCILWRAITH E TROTTER, 1996). Sabe-se que os AINES são os fármacos ideais para o tratamento desta patologia por atuarem nos mediadores do processo inflamatório. De acordo com Moses e Bertone (2002), esses fármacos causam o alívio dos sinais de dor e claudicação associados à inflamação articular através da inibição da enzima cicloxigenase (COX), que limita a produção dos prostanóides do ácido aracdônico durante a resposta inflamatória, podendo ser seletivos aos subtipos COX-1 e COX-2 desta enzima. Por este motivo, no presente estudo seria necessário o emprego de AINES associados aos opióides, proporcionando analgesia multimodal. Entretanto, o estudo objetivou a avaliação do efeito analgésico central de dois opióides com características diferentes, buscando-se novas possibilidades para o tratamento da dor em membros torácicos de equinos, e a associação com AINES poderia interferir no modelo de dor utilizado, inviabilizando a observação dos efeitos analgésicos atribuídos aos opióides.

Após análise das observações relacionadas ao comprimento do passo pode-se afirmar que o modelo de indução da sinovite não causou alterações deste parâmetro, pois apenas um grupo (GC) apresentou mensurações reduzidas no tempo 0. Além disso, não foram observados aumentos do comprimento do passo após o tratamento com opióides. Morton et

al. (2005) também não observaram alterações no comprimento do passo com o uso da mesma dose de LPS intra-articular. Acredita-se que este método teste tenha sido ineficiente para provar a presença de inflamação na articulação acometida, pois ocorreram alterações em apenas um grupo após 6 horas de indução da sinovite, momento em que a resposta inflamatória é marcadamente elevada. O método de avaliação pode ter sido impreciso pelo fato dos animais serem conduzidos para posterior marcação das impressões da sola do casco, e neste momento, existia relutância em caminhar por parte de alguns. Além disso, a maneira e a velocidade de como cada animal foi conduzido pode ter interferido na avaliação do comprimento do passo, apesar da padronização dos observadores.

A frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e frequência respiratória não foram alteradas em consequência do modelo de dor articular após 6 horas de indução da sinovite. Ainda, mesmo após a administração epidural dos opióides, não ocorreram alterações significativas nesses parâmetros. Outros estudos com o uso da mesma dose de LPS e até mesmo doses superiores também não observaram a ocorrência de alterações nos parâmetros cardiopulmonares (HAWKINS et al., 1993; PALMER; BERTONE, 1994; CAMPEBELL et al., 2004; MORTON et al., 2005).

Apesar da administração intravenosa da morfina e da buprenorfina resultarem em elevação dose-dependente dos parâmetros hemodinâmicos em cavalos (MUIR et al., 1978; CARREGARO et al., 2006), o uso epidural não causa essas alterações (VALVERDE et al., 1990; ROBINSON et al., 1994; ROBINSON; NATALINI, 2003; FISCHER et al., 2009). Estudos anteriores relatam taquipnéia relacionada ao uso da buprenorfina pelas vias intravenosa (SZÖKE et al., 1998; CARREGARO et al., 2006) e epidural (FISCHER et al., 2009). Szöke et al. (1998) atribuem essa alteração como consequência da excitação observada e Fischer et al. (2009) como característica intrínseca do fármaco. Acredita-se que devido a não terem sido observadas alterações comportamentais, como sedação ou aumento da atividade locomotora, os parâmetros cardiopulmonares não sofreram alterações no presente estudo.

Em relação à motilidade intestinal, pelo fato do grupo controle não apresentar alterações, a hipomotilidade observada nos grupos tratados com opióides ocorreu devido à administração dos mesmos. Em ambos os grupos tratados com opióides ocorreu hipomotilidade, mas por curtos períodos de tempo. Pelo fato dos animais não terem apresentado retenção fecal nem sinais de desconforto abdominal, atesta-se a segurança da

administração epidural de morfina e buprenorfina em relação ao sistema digestório, visto que ainda existe relutância quanto ao uso da terapia antálgica em equinos pela ocorrência de hipomotilidade com o uso de opióides pelas vias parenterais.

Devido aos receptores opióides estarem localizados também no trato gastrintestinal (GINTZLER; HYDE, 1984), sabe-se que a morfina causa retardo no esvaziamento gástrico e diminui a atividade peristáltica através da inibição da liberação de peptídeos intestinais vasoativos e acetilcolina do plexo mioentérico, além de aumentar os níveis de serotonina e catecolaminas, que são moduladores da motilidade e da secreção de água (DE LUCA; COUPAR, 1996; BAILEY; CONNOR, 2005). A administração de morfina pela via intravenosa causa aumento no tempo de esvaziamento do trânsito intestinal e diminuição de secreção de água nas fezes por 4 a 6 horas, sendo observado um quadro de desconforto abdominal (BOSCAN et al., 2006). Em estudo realizado por Carregaro et al. (2006), a buprenorfina causou hipomotilidade por um período de 4 horas. Apesar da ocorrência de alterações com o uso de opióides pela via intravenosa, quando esses fármacos foram administrados pela via epidural, não foram observadas alterações de motilidade intestinal e nem desconforto abdominal durante 24 horas (FISCHER et al., 2009).

A elevação da temperatura observada em dois grupos variou de 38 a 39°C. Considerando-se que a temperatura fisiológica de equinos é de $37,9 \pm 0,2$ °C (STEFFEY et al., 1987), o GM e GB apresentaram hipertermia apenas entre 2 e 6 horas e entre 4 e 6 horas, respectivamente. Ainda, os três grupos testados não diferiram entre si, e o TPC e a coloração das mucosas não sofreram alterações, excluindo-se a possibilidade de septicemia em decorrência do uso do LPS. Sabe-se que apenas doses acima das utilizadas neste estudo causam hipertermia. O uso de 1,5ng de LPS por articulação causou alterações na temperatura corporal, que permaneceu elevada entre 6 e 12 horas pós indução da sinovite (CAMPEBELL et al., 2004). De acordo com Fessler et al. (1989), a hipertermia pode ocorrer devido à ação direta do LPS no centro termorregulador e pela síntese e secreção de pirógenos endógenos dos neutrófilos e fagócitos mononucleares que são liberados em decorrência da inflamação articular.

Os animais permaneceram com a alimentação e a ingestão de água sem alterações após a indução da sinovite e durante o período de avaliação, exceto um animal do grupo controle, que apresentou alterações comportamentais severas indicativas de dor intensa e necessitou de analgesia-resgate. Acredita-se que esta alteração foi consequência da variação individual, pois

estudos com a utilização desta dose de LPS relatam que o mesmo não induz alterações sistêmicas, e os animais permanecem com o comportamento e o apetite normal, assim como com o apoio do membro acometido (PALMER; BERTONE, 1994a; MORTON et al., 2005; SANTOS, 2007). Ademais, destaca-se que o referido animal não apresentou alterações comportamentais e fisiológicas que necessitassem de analgesia resgate quando submetido aos tratamentos com os opióides.

Não foram observadas alterações comportamentais após a administração dos opióides durante o período de avaliação dos pôneis. Natalini e Robinson (2003) não observaram excitação do SNC com o uso epidural de diferentes opióides, apesar desta alteração ocorrer com frequência com o uso parenteral dos mesmos. Os autores atribuem à ausência de excitação devido às baixas concentrações de opióides no SNC. A transferência dos agentes do espaço epidural é lenta até o SNC, enquanto que na administração intravenosa há uma rápida ocupação dos receptores opióides cerebrais. Ainda, com a administração de opióides no espaço epidural, pode ocorrer um efeito dilucional da solução administrada no líquido cérebro-espinhal. Fischer et al. (2009) também não observaram quaisquer alterações comportamentais com o uso epidural de morfina ou buprenorfina. Outra alteração relacionada à administração de morfina pela via epidural é a presença de prurido após uma única administração (BURFORD; CORLEY, 2006) e após repetidas administrações do fármaco em equinos (HAITJEMA; GIBSON, 2001).

6 CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia utilizada, conclui-se que:

1. O modelo de indução de sinovite carpal foi efetivo na produção de estímulos dolorosos por apenas 12 horas após a estabilização de um quadro clínico característico dessa patologia em pôneis.

2. A morfina e a buprenorfina são consideradas seguras quando administradas pela via epidural, por não causarem alterações significativas nos parâmetros fisiológicos e comportamentais de pôneis com sinovite carpal induzida experimentalmente.

3. A administração de morfina pela via epidural fornece analgesia eficaz para pôneis, apresentando período de latência de 30 minutos e período mínimo de ação de 12 horas.

4. A administração epidural de buprenorfina fornece analgesia com período de latência de 6 horas e período mínimo de ação de 6 horas.

7 REFERÊNCIAS

AANONSEN, L. M.; WILCOX, G. L. Muscimol, gamma-aminobutyric acidA receptors and excitatory amino acids in the mouse spinal cord. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Bethesda , v. 248, n. 3, p. 1034-1038, Mar. 1988.

AIMONE, L.D. Neurochemistry and modulation of pain. In: SINATRA, R.S. et al. **Acute Pain: Mechanisms & Management**. St. Louis, MO: Mosby, 1992. p. 29-43.

AVDEEF, A. Octanol-, chloroform-, and propylene glycol dipelargonat-water partitioning of morphine-6 glucuronide and other related opiates. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 39, n. 22, p. 4377-4381, Oct. 1996.

BAILEY, C. P.; CONNOR, M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. **Current Opinion in Pharmacology**, London, v. 5, n. 1, p. 60-68, Feb. 2005.

BEITZ, A. J. Anatomic and chemical organization of descending pain modulation systems. In: SHORT, C. E.; VAN POZNAK, A. **Animal Pain**. New York: Churchill Livingstone, 1992. p. 31-62.

BENNETT, R. C.; STEFFEY, E. P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 47-60, Apr. 2002.

BERNARDS, C. M. et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part I). **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 99, n. 2, p. 455-465, Aug. 2003.

BOSCAN, P. et al. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 67, n. 6, p. 992-997, Jun. 2006.

BRYANT, C. E.; ENGLAND, G. C. ; CLARKE, K. W. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **Veterinary Record**, London, v. 129, n. 19, p. 421-23, Nov. 1991.

BRODBELT, D. C.; TAYLOR, P. M.; STANWAY, G. W. A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthroscopy in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, n. 4, p. 284-289, Aug. 1997.

BROMAGE, P. R.; CAMPORESI, E.; CHESTNUT, D. Epidural narcotics for postoperative analgesia. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 59, n. 7, p. 473-480, Jul. 1980.

BROMAGE, P. R. et al. Rostral spread of epidural morphine. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 56, n. 6, p. 431-436, Jun. 1982.

BRUNSON, D. B.; MAJORS, L. J. Comparative analgesia of xylazine, xylazine/morphine, xylazine/butorphanol, and xylazine/nalbuphine in the horse, using dental dolorimetry. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 48, n. 7, p. 1087-1091, Jul. 1987.

BURFORD, J. H.; COREY, K. T. T. Morphine-associated pruritus after single extradural administration in a horse. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 33, n. 3, p. 193-198, May 2006.

CAMPEBELL, R. C. et al. Effects of lidocaine on lipopolysaccharide-induced synovitis in horses. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 56, n. 3, p. 281-291, jun. 2004.

CARREGARO, A. B. et al. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 67, n. 10, p. 1675-1680, Oct. 2006.

CARREGARO, A. B. et al. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 68, n. 3, p. 246-250, Mar. 2007.

CHATHAM, W. et al. Intraarticular corticosteroid injections: Should we rest the joints? **Arthritis Care and Research**, New York, v. 2, n. 2, p. 70-4, Jun. 1989.

CLARK, J. O.; CLARK, T. P. Analgesia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 705-723, Dec. 1999.

CLARKE, K. W.; TAYLOR, P. M. Detomidine: a new sedative for horses. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 18, n. 5, p. 366-70, Sept. 1986.

CODA, B. A. et al. Equivalent analgesia and side effects during epidural and pharmacokinetically tailored intravenous infusion with matching plasma alfentanil concentration. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 90, n. 1, p. 98-108, Jan. 1999.

COMBIE, J. et al. The pharmacology of narcotic analgesics in the horse. IV dose and time response relationships for behavioral responses to morphine, meperidine, pentazocine, anileridine, methadone, and hydromorphone. **Journal of Equine Medicine and Surgery**, Princeton, v. 3, n. 1, p. 377-385, 1979.

COUSINS, M. J.; MATHER, L. E. Intrathecal and epidural administration of opioids. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 61, n. 3, p. 276-310, Sept. 1984.

COWAN, A.; DOXEY, J. C.; HARRY, E. J. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine analgesic agent. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 60, n. 4, p. 547-54, Aug. 1977.

CRAIG, A. D.; DOSTROVSKY, J. O. Medulla to thalamus, In: WALL, P. D.; MELZAK, R. **Text book of Pain**. 4th ed. New York: Churchill-Livingstone, 1999. p. 183-214.

DANIEL, D. et al. Lavage of septic joints in rabbits: effects of chondrolysis. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, Needham, v. 58, n. 3, p. 393-396, Apr. 1976.

DAVIS, L. E.; KNIGHT, A. P. Review of the clinical pharmacology of the equine digestive system. **Journal of Equine Medicine and Surgery**, Princeton, v. 1, n. 1, p. 27-34, 1977.

DAY, T. et al. Comparison of intra-articular and epidural morphine for analgesia following stifle arthrotomy in dogs. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 24, n. 6, p. 522-530, Nov./Dec. 1995.

DAYER, J. M.; BEUTLER, B.; CERAMI, A. Cachectin tumor necrosis factor stimulate collagenase and prostaglandinE2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 162, n. 6, p. 2163-2168, Dec. 1985.

DE LUCA, A.; COUPAR, I. M. Insights into opioid action in the intestinal tract. **Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v. 69, n. 2, p. 103-115, Feb. 1996.

DOHERTY, T. J. et al. Effect of high volume epidural morphine, ketamine and butorphanol on halothane minimum alveolar concentration in ponies. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 29, n. 5, p. 370-373, Sept. 1997.

ENGLAND, G. C.; CLARK, K. W.; GOOSSENS, L. A comparison of the sedative effects of three alpha-2-adrenoreceptor agonists (romifidine, detomidine and xylazine) in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 15, n. 2, p. 194-201, Jun. 1992.

FESSLER, J. F. et al. Plasma endotoxin concentrations in experimental and equine subjects. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 1, n. 7, p. 24-28, Jun. 1989.

FIELD, M. J. et al. Enadoline, a selective kappa-opioid receptor agonist shows potent antihyperalgesic and antiallodynic actions in a rat model of surgical pain. **Pain**, Amsterdam, v. 80, n. 1-2, p. 383-389, Mar. 1999.

FIRTH, E. C.; WENSING, T; SEUREN, F. An induced synovitis disease model in ponies. **The Cornell Veterinarian**, Ithaca, v. 77, n. 2, p. 107-118, Apr. 1987.

FISCHER, B. L. et al. A comparison of epidural buprenorphine plus detomidine with morphine plus detomidine in horses undergoing bilateral stifle arthroscopy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 36, n.1, p. 67-76, Jan. 2009.

FLECKNELL, P. A.; LILES, J. H. Assessment of the analgesic action of opioid agonist-antagonists in the rabbit. **Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists**, Liverpool, v. 17, n. 1, p. 24-29, Jan. 1990.

FUBINI, S. L. et al. Effect of polysulfated glycosaminoglycan on articular cartilage of equine joints injected with methylprednisolone acetate. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 54, n. 8, p. 1359-1365, Aug. 1993.

GINTZLER, A. R.; HYDE, D. Multiple opiate receptors in the guinea pig enteric nervous system: unmasking the copresence of receptor subtypes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 81, n. 7, p. 2252-2254, 1984.

GOODRICH, L. R. et al. Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 232-239, May/June. 2002.

GOURLAY, G. K. et al. The influence of drug polarity on the absorption of opioide drugs into CSF and subsequent cephalad migration following lumbar epidural administration: application to morphine and pethidine. **Pain**, Amsterdam, v. 31, n. 3, p. 297-305, Dec. 1987.

GRAY, R. G.; GOTTLEIB, N. L. Intra articular corticosteroids. An updated assessment. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, Philadelphia, v. 177, n. 4, p. 235-63, Jul./Aug. 1993.

HAITJEMA, H.; GIBSON, K. T. Severe pruritus associated with epidural morphine and detomidine in a horse. **Australian Veterinary Journal**, Sydney, v. 79, n. 4, p. 248-250, Apr. 2001.

HALL, L. W. et al. Principles of sedation, analgesia and premedication. In: HALL, L. W.; CLARKE, K. W.; TRIM, C. M. **Veterinary Anaesthesia**. 10th ed. London: W.B.Saunders, 2001. p. 75-112.

HANSEN, B. Dor pós-operatória. In: BOJRAB, M. J. **Mecanismos das moléstias cirúrgicas dos pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1996. p. 84-92.

HAWKINS, D. L. et al. Effect of intra-articularly administered endotoxin on clinical signs of disease and synovial fluid tumor necrosis factor, interleukin 6, and prostaglandin E2 values in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 54, n. 3, p. 379-386, Mar. 1993.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2002. 166 p.

HENDRICKSON, D. A. et al. Cranial migration of different volumes of new-methylene blue after caudal epidural injection in the horse. **Equine Practice**, Santa Barbara, v. 20, n. 2, p. 12-14, Feb. 1998.

HOKFELT, T. et al. Experimental immunohistochemical studies on the localization and distribution of substance P in cat primary sensory neurons. **Brain Research**, Amsterdam, v. 100, n. 2, p. 235-252, Dec. 1975.

HOSGOOD, G. Pharmacology features of butorphanol in dogs and cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 196, n. 1, p. 135-136, Jan. 1990.

INAGAKI, Y. et al. Mode and site of analgesic action of epidural buprenorphine in humans. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 83, n. 3, p. 530-536, Sept. 1996.

ISHIHARA, A.; BERTONE, A. L.; RAJALA-SCHULTZ, P. J. Association between subjective lameness grade and kinetic gait parameters in horses with experimentally induced forelimb lameness. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 66, n. 10, Oct. 2005.

- JABLONSKI, P.; HOWDEN, B. O.; BAXTER, K. Influence of buprenorphine analgesia on post-operative recovery in two strains of rats. **Laboratory Animals**, New York, v. 35, n. 3, p. 1-10, Jul. 2001.
- JENSEN, T. S.; YAKSH, T. L. Comparison of the antinociceptive action of mu and delta opioid receptor ligands in the periaqueductal gray matter, medial, and paramedial ventral medulla in the rat as studied by the microinjection technique. **Brain Research**, Amsterdam, v. 372, n. 2, p. 301-312, May 1986.
- JOHNSON, C. B. et al. Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses. **Veterinary Record**, London, v. 133, n. 14, p. 336-8, Oct. 1993.
- JOHNSON, R. A. et al. Cephalad distribution of three volumes of new methylene blue injected into the epidural space in adults goats. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 25, n. 5, p. 448-451, Sept./Oct. 1996.
- JONES, J. K. Epidural analgesia in the dog and the cat. **The Veterinary Journal**, London, v. 161, n. 2, p. 123-131, Mar. 2001.
- JULIUS, D.; BASBAUM, A. I. Molecular mechanisms of nociception. **Nature**, v. 413, n. 6852, p. 203-210, Sept. 2001.
- KALLINS, P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 9, n. 3, p. 523-541, Dec. 1993.
- KALPRAVIDH, M. et al. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 45, n. 2, p. 217-23, Feb. 1984.
- KARMELING, S. G. et al. Dose-related effects of fentanyl on autonomic and behavioral responses in performance horses. **General Pharmacology**, Oxford, v. 16, n. 3, p. 253-258, Sept. 1985.
- KARMELING, S. et al. Dose related effects of the kappa agonist U-50, 488H on behavior, nociception and autonomic response in the horse. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 20, n. 2, p. 114-118, Mar. 1988.

KENAKIN, T. Drugs and receptors. An overview of the current state of knowledge. **Drugs**, Auckland, v. 40, n. 5, p. 666-87, Nov. 1990.

KRUSE-ELLIOTT, K. Clinical Application of Analgesic Techniques. In: Ludders, J. W. A Cross-Species Approach to Pain and Analgesia, 2002. Disponível em: <<http://www.ivis.org>>. Acesso em: 21 jan. 2009.

LANZ, E. et al. Epidural buprenorphine- a double-blind study of postoperative analgesia and side effects. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 63, n. 6, p. 593-598, Jun. 1984.

LEE, I. et al. Distribution of new methylene blue injected into the lumbosacral epidural space in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 31, n. 3, p. 190-194, Jul. 2004.

LEVINE, J. D.; GOETZL, E. J.; BASBAUM, A. I. Contribution of the nervous system to the pathophysiology of rheumatoid arthritis and other polyarthritides. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, Philadelphia, v. 13, n. 2, p. 369-383, Aug. 1987.

LOWE, J. E.; HILFIGER, J. Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using i.v. and i.m. routes of administration. **Acta Veterinaria Scandinavica. Supplementum**, Stockholm, v. 82, n. 1, p. 85-95, Jan. 1986.

MacALLISTER, C. G. et al. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 202, n. 1, p. 71-77, Jan. 1993.

MALONE, E.; GRAHAN, L. Management of gastrointestinal pain. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 133-158, Apr. 2002.

MARTIN, C. A. et al. Outcome of epidural catheterization for delivery of analgesics in horses: 43 cases (1998-2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 222, n. 10, p. 1394-1398, May 2003.

MATTHEWS, N. S.; FIELDING, C. I.; SWINEBROADS, E. How to use a ketamine constant rate infusion in horses for analgesia. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 50., 2004, Denver. **Proceedings...** Denver: American Association of Equine Practitioners, 2004. p. 1431.

McILWRAITH, C. W. Diseases of joints, tendons, ligaments, and related structures. In: STASHAK, T. S. **Adam's Lameness in horses**. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987. p. 339-485.

McMURPHY, R. M. Providing analgesia. In: MOORE, J. N.; WHITE, N. A. **Current techniques in equine surgery and lameness**. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998. p. 2-5.

MEAGHER, D. M. The effects of intra-articular corticosteroids and continued training on carpal chip fractures of horses. In: ANNUAL CONVENTION OF AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONER, 16., 1979. **Proceedings...** Denver: American Association of Equine Practitioner, 1979. p. 405-412.

MERRITT, A. M.; CAMPBELL-THOMPSON, M. L.; LOWREY, S. Effect of butorphanol on equine antroduodenal motility. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 1, n. 7, p. 21-23, Jun. 1989.

MERSKEY, H. The definition of pain. **European Journal of Psychiatry**, Zaragoza, v. 6, n. 1, p. 153-159, Jan. 1991.

MIRCICA, E. et al. Problems associated with perioperative morphine in horses: a retrospective case analysis. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 3, p. 147-55, Jul. 2003.

MOORE, R. A. et al. Dural permeability to narcotics: In vitro determination and application to extradural administration. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 54, n. 10, p. 1117-1128, Oct. 1982.

MORGAN, M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 63, n. 2, p. 165-188, Aug. 1989.

MORTON, A. J. et al. Preferential and non-selective cyclooxygenase inhibitors reduce inflammation during lipopolysaccharide-induced synovitis. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 78, n. 2, p. 189-192, Apr. 2005.

MOSES, V. S.; BERTONE, A. L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 21-37, Apr. 2002.

MOYER, W. Clinical use of synovial fluid analysis. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 28., 1982, Georgia. **Proceedings...** Georgia: American Association of Equine Practitioners, 1983. p.129-135.

MUIR, W. W. Drugs used to produce standing chemical restraint in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, Philadelphia, v. 3, n. 1, p. 17-44, May 1981.

MUIR, W. W.; SKARDA, R. T.; SHEEHAN, R. N. Cardiopulmonary effects of narcotics agonists and a partial agonist in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 39, n. 10, p. 1632-1635, Oct. 1978.

MURRAY, R. C. et al The effects of intra-articular methylprednisolone and exercise on the mechanical properties of articular cartilage in the horse. **Osteoarthritis and Cartilage**, London, v. 6, n. 2, p. 106-114, Mar. 1998.

NATALINI, C. C. et al. Comparative evaluation of the effects of epidural morphine and 0.9% sodium chloride on cardiorespiratory function and anesthetic recovery in ponies. **Acta Scientiae Veterinarie**, Porto Alegre, v. 35, n. 3, p. 315-320, set. 2007.

NATALINI, C. C.; LINARDI, R. L. Analgesic effects of subarachnoidally administered hyperbaric opioids in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 67, n. 6, p. 941-946, Jun. 2006.

NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 61, n. 12, Dec. 2000.

NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Effects of epidural opióide analgesics on heart rate, arterial blood pressure, respiratory rate, body temperature, and behavior in horses. **Veterinary Therapeutics**, Yardley, v. 4, n.4, p. 364–375, Winter 2003.

NOLAN, A. M.; CHAMBERS, J. P.; HALE, G. J. The cardiorespiratory effects of morphine and butorphanol in horses anaesthetized under clinical conditions. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, Newmarket, v. 18, n. 1, p. 19-24, Jun. 1991.

OWENS, J. G. et al. Effects of pretreatment with ketoprofen and phenylbutazone on experimentally induced synovitis in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 57, n. 6, p. 866-874, Jun. 1996.

PALMER, J. L.; BERTONE, A. L. Experimentally-induced synovitis as a model for acute synovitis in the horse. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 26, n. 6, p. 492-495, Nov. 1994a.

PALMER, J. L.; BERTONE, A. L. Joint structure, biochemistry and biochemical disequilibrium in synovitis and equine joint disease. **Equine Veterinary Journal**, London, v. 26, n. 4, p. 263-277, Jul. 1994b.

- PALMER, J. L. et al. Biochemical and biomechanical alterations in equine articular cartilage following an experimentally-induced synovitis. **Osteoarthritis and Cartilage**, London, v. 4, n. 2, p. 127-137, Jun. 1996.
- PERNOW, B. Substance P. **Pharmacological Reviews**, Baltimore, v. 35, n. 2, p. 85-141, Jun. 1983.
- POPILSKIS, S. et al. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoractotomy pain in dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, Newmarket, v. 20, n. 1, Jun. 1993.
- QUEIROZ-NETO, A. et al. Characterization of the antinociceptive and sedative effect of amitraz in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 21, n. 5, p. 400-405, Oct. 1998.
- QUEIROZ-NETO, A. et al. Effect of amitraz and xylazine on some physiological variables of horses. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 52, n. 1, p. 27-32, Jan. 2000.
- RAEKALLIO, M. et al. Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 150-5, Mar./Apr. 1997.
- RAWAL, N.; SJÖSTRAND, U. H. Clinical application of epidural and intratecal opioids for pain management. **International Anesthesiology Clinics**, Boston, v. 24, n. 2, p. 43-57, Summer 1986.
- RÉDUA, M. A. et al. The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 29, n. 4, p. 200-206, Oct. 2002.
- REISINE, T.; PASTERNAK, G. Opioid analgesics and antagonists. In: HARDMAN, J. G.; GILMAN, A. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996. p. 521-555.
- ROBINSON, E. P. et al. Epidural morphine analgesia in horses. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 23, n. 1, p. 78, Jan. 1994.

ROGER, T.; BARDON, T.; RUCKENBUSH, Y. Comparative effects of mu and kappa opiate agonists on the cecocolic motility in the pony. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 58, n. 3, p. 163-166, Jul. 1994.

RUMBAUGH, M. L. et al. Effects of intra-articular injection of liquid silicone polymer in the equine middle carpal joint. In: ANNUAL CONVENTION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF EQUINE PRACTITIONERS, 50., 2004, Denver. **Proceedings...** Denver: American Association of Equine Practitioners, 2004. p. 5-10.

SABBE, M. B. et al. Spinal delivery of sufentanil, alfentanil and morphine in dogs: physiologic and toxicologic investigations. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 81, n. 4, p. 800-920, Oct. 1994.

SANTOS, L. C. P. **Comparação dos efeitos do cloridrato de ropivacaína e do sulfato de morfina pela via intra-articular em eqüinos submetidos à sinovite experimentalmente induzida.** 2007. 59 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade do Estado de Santa Catarina, Lages.

SAKLATVALA, J. Tumor necrosis factor α stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. **Nature**, London, v. 322, n. 6079, p. 547-549, Aug. 1986.

SEGURA, I. A. G.; DE ROSSI, R.; SANTOS, M. Epidural injection of ketamine for perineal analgesia in the horse. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 27, n. 4, p. 384-391, Jul. 1998.

SCHELLING, C. G.; KLEIN, L. V. Comparison of carbonated lidocaine and lidocaine hydrochloride for caudal epidural anesthesia in horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 46, n. 6, p. 1375-1377, Jun. 1985.

SHORT, C. E. Equine pain: use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics for its prevention and control. **Equine Practice**, Santa Barbara, v. 17, n. 1, p. 12-22, Jan./Feb. 1995.

SINATRA, R. S. Spinal and epidural opioids. In: ROGERS, M. C.; TINKER, J. H.; COVINO, B. G., et al. **Principles and practice of anesthesiology.** St Louis: Mosby-Year Book, 1993. p. 1425-1443.

SJOKA, J. E. et al. Effect of butorphanol, pentazocine, meperidine or metoclopramide on intestinal motility in female ponies. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 49, n. 4, p. 527-529, Apr. 1988.

SKARDA, R. T. Local and regional anesthetic and analgesic techniques. In: THURMON, J. C.; WILLIAM, J. T.; BENSON, G. J. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia**. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1996. p. 448-478.

SKARDA, R. T.; MUIR, W. W. Caudal analgesia induced by epidural or subarachnoid administration of detomidine hydrochloride solution in mares. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 35, n. 5, p. 670-680, May 1994.

SKARDA, R. T.; MUIR, W. W. Segmental epidural and subarachnoid analgesia in conscious horses: a comparative study. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 44, n. 10, p. 1870-1876, Oct. 1983.

SMITH, L. J.; KWANG-AN YU, J. A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 28, n. 2, p. 87-96, Apr. 2001.

SNIJDELAAR, D. G. et al. High thoracic epidural sufentanil with bupivacaine: continuous infusion of high volume versus low volume. **Anesthesia and Analgesia**, Baltimore, v. 78, n. 3, p. 490-494, Mar. 1994.

SNOW, D. H. et al. Phenylbutazone toxicity in ponies. **Veterinary Record**, London, v. 106, n. 3, p.26-30, Jan. 1980.

STANWAY, G. W.; TAYLOR, P. M.; BRODBELT, D. C. A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 29, n. 1, p. 29-35, Jan. 2002.

STEFFEY, E. P. et al. Cardiovascular and respiratory measurements in awake and isoflurane-anesthetized horses. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 48, n.1 p. 7-12, Jan. 1987.

SWANSON, T. D. **Guide for Veterinary Service and Judging of Equestrian Events**. 3rd ed. Golden: American Association of Equine Practitioners, 1984. 149 p.

SYSEL, A. M. et al. Efficacy of an epidural combination of morphine and detomidine in alleviating experimentally induced hindlimb lameness in horses. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 25, n. 6, p. 511-518, Nov./Dec. 1996.

SYSEL, A. M. et al. Systemic and local effects associated with long-term epidural catheterization and morphine-detomidine administration in horses. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 141-149, Mar./Apr. 1997.

SZOKE, M. O et al. Effects of buprenorphine on cardiovascular and pulmonary function in clinically normal horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 59, n. 10, p. 287-291, Oct. 1998.

TEW, W. P.; HOTCHKISS, R. N. Synovial fluid analysis and equine joint disorders. **Journal of Equine Veterinary Science**, California, v. 1, n.1, p. 163-170, Jan. 1981.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Essentials of small animal anesthesia & analgesia**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. 580 p.

THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. Preanesthetics and anesthetic adjuncts. In: THURMON, J. C.; TRANQUILLI, W. J.; BENSON, G. J. **Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia**. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. p. 191-192.

TODHUNTER, R. J. et al. Immunohistochemical analysis of an equine model of synovitis-induced arthritis. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 57, n. 7, p. 1080-1093, Jul. 1996.

TODHUNTER, R. J. et al. Acute synovitis and intra-articular methylprednisolone acetate in ponies. **Osteoarthritis and Cartilage**, London, v. 6, n. 2, p. 94-105, Mar. 1998.

TODHUNTER, R. J.; LUST, G. Pathophysiology of synovitis: Clinical Signs and Examination in Horses. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v. 12, n. 7, p. 980-991, Jul. 1990.

TOUTAIN, P. L. et al. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 17, n. 6, p. 459-469, Dec. 1994.

TUCHSCHERER, M. M.; SEYBOLD, V. S. Immunohistochemical studies of substance P, cholecystinin-octapeptide, and somatostatin dorsal root ganglia of the rat. **Neuroscience**, Oxford, v. 14, n. 2, p. 593-605, Feb. 1985.

VALVERDE, A. et al. Use of epidural morphine in the dog for pain relief. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, Stuttgart, v. 2, n. 1, p. 55-58, Jan. 1989.

VALVERDE, A. et al. Use of epidural morphine to relieve pain in horse. **The Canadian Veterinary Journal**, Ghelph, v. 31, n. 3, p. 211-212, Mar. 1990.

VALVERDE, A.; GUNKEL, C. I. Pain Management in horses and farm animals. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, San Antonio, v. 15, n. 4, p. 295-307, Oct. 2005.

VAN PELT, R. W. Interpretation of synovial fluid findings in the horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 165, n. 1, p.91-95, Jul 1974.

WEDDEL, S. J.; RITTER, R. R. Serum levels following epidural administration of morphine and correlation with relief of postsurgical pain. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 54, n. 3, p. 210-214, Mar. 1981.

YAKSH, T. L. et al. Pharmacokinetics and efficacy of epidurally delivered sustained-release encapsulated morphine in dogs. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 90, n. 5, p. 1402-1412, May 1990.

YAKSH, T. L. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Oxford, v. 41, n. 1, p. 94-111, Jan. 1997.

YAKSH, T. L. Spinal opiate analgesia: Characteristics and principles of action. **Pain**, Amsterdam, v. 11, n. 3, p. 293-346, Dec. 1981.