

NATÁLIA MESQUITA CESNIK

**USO DA ASSOCIAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO
ESTEROIDAL, CETAMINA, AMITRIPTILINA E MORFINA COMO
PROTOCOLO PÓS-OPERATÓRIO EM PROCEDIMENTOS
ORTOPÉDICOS COM DOR INTENSA EM EQUINOS - ESTUDO
RETROSPECTIVO**

São Paulo

2020

NATÁLIA MESQUITA CESNIK

**USO DA ASSOCIAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO
ESTEROIDAL, CETAMINA, AMITRIPTILINA E MORFINA COMO
PROTOCOLO PÓS-OPERATÓRIO EM PROCEDIMENTOS
ORTOPÉDICOS COM DOR INTENSA EM EQUINOS - ESTUDO
RETROSPECTIVO**

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Clínica e Cirurgia de Grandes Animais – Equinos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. André Luís do Valle De Zoppa

São Paulo

2020

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: CESNIK, Natália Mesquita

Título: Uso da associação de anti-inflamatório não esteroide, cetamina, amitriptilina e morfina como protocolo pós-operatório em procedimentos ortopédicos com dor intensa em equinos – Estudo retrospectivo

Monografia apresentada como Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização em Clínica e Cirurgia de Grandes Animais - Equinos da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar sempre presente me dando força e sabedoria, e mostrando que cada oportunidade dada é uma chance para não desistir.

Agradeço aos meus pais Sergio Cesnik e Ana Maria Mesquita Cesnik, meu irmão Sergio Augusto Cesnik e principalmente ao meu maravilhoso André Cesario Aragi, porque eles sempre estiveram ao meu lado me dando todo o apoio necessário.

Agradeço aos familiares, em especial a minha avó Maria de Lourdes Herrero, que me apoiaram na caminhada até aqui. A família é o alicerce que suporta todas as dificuldades encontradas na vida, fonte de amor e afeto eterno, dentre alguns familiares gostaria de citar a minha madrinha Eunice Cesnik Gomes, Carlos Batista Gomes Filho, Claudinei Cesnik, Maria Andréa Vicentim, Vó dos Anjos, Matilde Cesnick, Nathan Cesnick Deuther (in memoriam a esse grande irmão), Bianca Storte, dona Zenaide Vicentim, minhas crianças lindas (Manuela, Emanuely, Kadú, Karol, Eloá e João Marcus), amo muito vocês e vocês são o meu maior tesouro.

Aos meus colegas de residência, que passaram por dias longos e insanos ao meu lado e que se tornaram uma família para mim durante a convivência neste dois anos, principalmente meus Rparças (Cauê Natam, Paula Tokawa, Alessandra Franco, Tatiana Yumi e Manoela Camarotti), que vivenciaram desde o primeiro dia até o ultimo de residência ao meu lado, amo vocês.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Luís do Valle De Zoppa e à todo corpo docente da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, que contribuíram para que eu estivesse aqui hoje, e que se dispuseram a transmitir todo conhecimento possível.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário da FMVZ-USP, por todos os conselhos, incentivos e parceria em todos os momentos que puderam compartilhar comigo.

Aos meus amigos pessoais. Anos e anos juntos, nos melhores e piores momentos, alegrias e tristezas divididas, conquistas e perdas.

Às pessoas e amigos que passaram por mim durante este período da minha vida, todos os médicos veterinários e estagiários que depositaram confiança no meu trabalho e que de alguma maneira contribuíram para que eu estivesse aqui hoje.

A todos, que acolham os meus mais sinceros e verdadeiros, agradecimentos. Muito obrigada!

RESUMO

CESNIK, N. M. **Uso da associação de anti-inflamatório não esteroidal, cetamina, amitriptilina e morfina como protocolo pós-operatório em procedimentos ortopédicos com dor intensa em equinos – Estudo retrospectivo.** 2020. 46 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Especialização em Clínica e Cirurgia de Grandes Animais - Equinos) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

A necessidade de realização de procedimentos ortopédicos em equinos têm se apresentado cada vez mais frequente, sendo necessária a atenção ao protocolo analgésico a ser utilizado no pós-operatório. Estes fatos motivaram a elaboração deste estudo, com intuito básico de analisar a associação de anti-inflamatório não esteroidal, cetamina, amitriptilina e morfina e seus possíveis efeitos adversos. Em estudo retrospectivo de 20 meses, 20 equinos receberam este protocolo após a realização de procedimentos ortopédicos. Os dados dos prontuários foram compilados quanto ao tempo de internação, o tipo de procedimento cirúrgico realizado, o período de protocolo analgésico, diagnóstico das intervenções cirúrgicas, os parâmetros físicos e a ocorrência de efeitos adversos. Oitenta por cento dos animais receberam protocolo de analgesia inicial com a associação de 0,1mg/kg de morfina, 0,3mg/kg de cetamina, 1mg/kg de amitriptilina BID e 4,4mg/kg de fenilbutazona SID. Os outros 20% alteraram o protocolo por ausência de morfina ou cetamina na associação. Vinte e cinco por cento dos animais receberam opióides pela via epidural. Cinquenta por cento dos animais se apresentaram confortáveis após o uso do protocolo e 30% apresentaram redução da intensidade de dor. Oitenta e cinco por cento dos casos apresentaram redução da taxa de defecação após a introdução do protocolo, em 75% dos casos houve redução da motilidade intestinal, 15% dos casos demonstraram redução de apetite e desses apenas cinco animais apresentaram desconforto abdominal, não sendo necessária intervenção cirúrgica em nenhum dos casos. O tempo de terapia analgésica oscilou de 4 a 205 dias e 75% dos animais que receberam este protocolo tiveram alta hospitalar. Concluiu-se que a associação de AINEs-morfina-cetamina-amitriptilina se apresentou eficaz e seguro como protocolo antiálgico em equinos submetidos a procedimentos ortopédicos com dor intensa.

Palavras-chave: Analgesia Multimodal. Efeitos adversos. Cavalos. Dor ortopédica.

ABSTRACT

CESNIK, N. M. Use of NSAIDs, ketamine, amitriptyline and morphine as a postoperative protocol in orthopedic procedures with severe pain in horses - A retrospective study. 2020. 46 f. Trabalho de Conclusão do Curso (Especialização em Clínica e Cirurgia de Grandes Animais - Equinos) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

The need to perform orthopedic procedures in horses is more frequent, requiring attention to the analgesic protocol to be used postoperative. These facts motivated the preparation of this study, with the basic objective of analyzing an association of NSAIDs, ketamine, amitriptyline and morphine and their possible adverse effects. Over the past 20 month, 20 horses received this protocol and their records about length of stay, type of surgical procedure, period of analgesic protocol, diagnosis, physical examinations and adverse effects. 80% of the animals received a protocol with an association of 0.1 mg / kg morphine, 0.3 mg / kg ketamine, 1 mg / kg amitriptyline and 4.4 mg / kg phenylbutazone. The other 20% change the protocol of absence of morphine or ketamine in the association. 25% of the animals were given epidural opioids. 55% of patients were comfortable and 30% reduced pain intensity. 80% of the cases presented reduction of defecation rate, 75% reduction of intestinal motility, 15% of cases appetite reduction and only five animals with abdominal discomfort, no need for surgical intervention. The duration of analgesic therapy was 4 to 205 days and 75% of the animals were discharged from hospital. It was concluded that the combination of NSAIDs-morphine-ketamine-amitriptyline is effective in horses performing orthopedic procedures with severe pain.

Keywords: Multimodal analgesia. Adverse effects. Horses. Orthopedic pain.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Critérios de inclusão/exclusão dos equinos no estudo.....	22
Figura 2 - Número e porcentagem de altas, óbitos e eutanásia	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Média e desvio padrão do período de utilização de morfina e cetamina em dias, de acordo com a frequência de administração dos mesmos.....	25
Tabela 2 - Divisão dos casos de acordo com o opióide e via utilizado, com respectivas altas e óbitos.....	26
Tabela 3 - Média e desvio padrão do período de administração dos medicamentos em dias	26
Tabela 4 - Percentagem de altas, média e desvio padrão dos períodos de internação e analgesia de acordo com o diagnóstico de todos animais	27
Tabela 5 - Média e desvio padrão dos períodos de internação e analgesia de acordo com o diagnóstico dos animais que receberam alta hospitalar.....	28
Tabela 6 - Números de animais que apresentaram redução de dor, conforto ou álgia no membro contralateral ao operado de acordo com alta e óbitos	28
Tabela 7 - Número de animais que apresentaram alterações gastrointestinais com o uso do protocolo, de acordo com altas e óbitos.....	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Porcentagem dos animais que receberam alta hospitalar de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico realizado	23
Gráfico 2 - Porcentagem dos óbitos de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico realizado.....	24
Gráfico 3 - Porcentagem das afecções ortopédicas de acordo com o diagnóstico.....	24

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
	2.1 DOR EM ANIMAIS	12
	2.2 AVALIAÇÃO DA DOR.....	13
	2.3 CONTROLE DA DOR	14
	2.3.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES).....	15
	2.3.2 Agonistas opióides	17
	2.3.3 Cestamina em doses subanestésicas.....	18
	2.3.4 Antidepressivos tricíclicos	20
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
4	RESULTADOS.....	23
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÕES	35
7	REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

O uso dos equinos em modalidades esportivas se sobressai quando comparado às outras espécies, sendo por este motivo considerado um animal atleta. Em função disso seu aparelho locomotor é estimulado constantemente. No entanto, por mais que haja um crescente cuidado com a saúde e bem estar animal, é comum ocorrerem agressões intensas e permanentes no aparato musculoesquelético, devido às práticas desportivas, dessa maneira é cada vez mais frequente a necessidade de realização de procedimentos ortopédicos nesta espécie (SANTOS; LAURENTINO, 2015).

Por muito tempo a dor, após a realização desses procedimentos, foi negligenciada ou tratada de forma superficial nos grandes animais, inclusive nos equinos (VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007). Segundo Taylor et al. (2002) a principal relutância ao tratamento da dor estava correlacionada com a ideia de que a diminuição da dor na área lesionada iria promover o apoio excessivo do membro afetado, além disso também mencionaram a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos com o uso dos medicamentos antiálgicos, gasto demasiado com fármacos analgésicos e a capacidade de mascarar piora clínica da afecção.

Atualmente, tem sido aceita a concepção de que a dor no pós-operatório, independente do grau, deve ser tratada por interferir negativamente na recuperação do paciente (HELLYER et al., 2007; GAYNOR; MUIR, 2015). Na medicina humana o manejo da dor é visto como um fator significativo para proporcionar o conforto do paciente, além de reduzir a morbidade e período de internação (STOELTING; MILLER, 2007).

Recentemente os estudos referentes aos mecanismos da dor e seu controle têm crescido acentuadamente na medicina veterinária, e a adequada compreensão pelo médico veterinário auxiliou no estabelecimento de protocolos antiálgicos mais eficientes (VAN LOON et al., 2010).

A analgesia multimodal consiste na combinação de diferentes medicamentos analgésicos, com mecanismos distintos, que juntos promovem o sinergismo ou o efeito aditivo dos fármacos, expandindo a analgesia. Esse artifício tem sido utilizado de forma eficaz em diversas espécies, incluindo os equinos (TAYLOR et al., 2007).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os opióides são os grupos de medicamentos analgésicos mais citados na literatura para a administração em

equinos e bovinos. Porém, o uso de opióides ainda é restrito devido à proximidade entre as doses analgésicas e adversas (MELO JÚNIOR et al., 2012; ROBERTSON; SANCHEZ, 2010).

Sendo assim, a administração de opióides (ANDERSON; EDMONDSON, 2013; MELO JÚNIOR et al., 2012; MUIR, 2010), cetamina em subdoses (ROBERTSON; SANCHEZ, 2010), anti-inflamatório não esteroidais (MUIR, 2010; OLSON et al., 2015; TEIXEIRA, 2010) e amitriptilina (OLIVEIRA et al., 2017) tem sido investigado em equinos como medicamentos analgésicos.

Contudo, o conteúdo a respeito do uso da associação de AINES-morfina-cetamina-amitriptilina como protocolo antiálgico em equinos submetidos à procedimentos ortopédicos ainda são escassos.

Estes fatos motivaram a elaboração do presente estudo, com finalidade básica de realizar um levantamento do uso desta associação, avaliação de indicativos fisiológicos e comportamentais e os possíveis efeitos adversos frente aos processos álgicos intensos de origem ortopédica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOR EM ANIMAIS

A definição de dor de acordo com Muir (2010) é um estímulo sensitivo adverso, reflexivo a uma injúria ou indícios de alterações teciduais, que irão acarretar em modificações comportamentais e fisiológicas visando prevenir um dano ou reduzir a probabilidade de retorno de uma lesão, otimizando a recuperação.

Sequencialmente o primeiro fenômeno para gerar um estímulo doloroso é a transformação da injúria ambiental em potencial de ação, que será transferido pelos nervos periféricos até o sistema nervoso central (TEIXEIRA, 2001). Os impulsos deletérios irão provocar a nocicepção, que irão desencadear o processo algico (CASTRO, 2007). A percepção da injúria tecidual adversa ocorre através de etapas que compreendem a transdução, transmissão, modulação, projeção e processamento através do sistema nervoso central (MUIR, 2010).

A dor pode ser fisiológica, quando está relacionada à um estímulo protetor com o intuito de impedir a resposta dolorosa, tais como o reflexo de retirada ou reação de fuga. Ou ainda pode ser patológica, quando o estímulo não é transitório, sinalizando ao organismo que há uma lesão tecidual concreta ou potencial, sendo considerado um mecanismo de sobrevivência (CALIL et al., 2005, KLAUMANN et al., 2008).

Temporalmente, ainda é possível dividir a dor em aguda, quando o trauma é recente, ou crônica, quando é mais duradoura (KLAUMANN et al., 2008).

O estímulo nocivo irá ativar os nociceptores gerando um impulso que será conduzido até o corno dorsal da medula, onde irá ocorrer a modulação (ampliação ou atenuação) do estímulo, antes de ser guiado para as áreas específicas do sistema nervoso central que desencadeará a dor aguda. A insistência do estímulo desencadeia um ciclo vicioso acarretando em aumento gradual das alterações fisiológicas e comportamentais, deletérias ao animal (CALIL et al., 2005).

Todos os fenômenos citados refletem nas respostas neuroendócrinas, que serão vistas nos pacientes como manifestações clínicas de hipoventilação, vasoconstrição periférica, aumento da resistência vascular sistêmica, taquicardia, aumento do débito cardíaco, redução do peristaltismo gastrointestinal e tônus urinário, aumento do tônus musculoesquelético, diminuição de ingestão de água e

alimentação, aumento no tempo de coagulação sanguínea, fibrinólise e agregação plaquetária, aumento dos níveis de catecolaminas, cortisol (levando à hiperglicemia), aldosterona e citocinas (KLAUMANN et al., 2008).

De acordo com as alterações supracitadas fica explícito a necessidade do tratamento da dor pós-operatória, baseada em prevenção do desnecessário sofrimento do paciente cirúrgico, além de fornecer inúmeros benefícios fisiológicos e auxílio na recuperação (GAYNOR, 1999).

2.2 AVALIAÇÃO DA DOR

Nos animais a avaliação de dor é considerada complexa, por eles não poderem se expressar de forma verbal e objetiva as suas sensações emocionais (POLYDORO, 2006), por este motivo é importante que o médico veterinário consiga reconhecer alterações comportamentais, fisiológicas e metabólicas que podem ser indicativas de dor.

Os equinos podem apresentar indícios de dor de diferentes maneiras, sendo divergente de acordo com a complexidade e localização da lesão, temperamento do animal e da variação individual (HELLEBREKERS, 2002). Os sinais de dor nos cavalos podem incluir claudicação, relutância para se movimentar, olhar para o flanco, apatia, bruxismo, abertura das narinas, sudorese, escoiceamento no abdômen, rolamento, agressividade, entre outros (WAGNER, 2010).

A demonstração álgica sofre influência de várias características individuais, entre elas, pode-se citar raça, ambiente e/ou forma de criação, manejo e temperamento do animal (MELO JÚNIOR et al., 2012).

Contudo, se tornaram fundamentais a produção e uniformização dos métodos de avaliação da dor, visto que os recursos pré-existent se baseavam em análises subjetivas (VAN LOON et al., 2010).

Sendo assim, foi possível a produção de escalas que avaliam a intensidade da dor, baseando-se em métodos que podem conceituar desde os sinais vitais até respostas endócrinas (PRICHETT et al., 2003). Dentre os animais de grande porte, os equinos são a espécie em que houve maior desenvolvimento de estudos correlacionados às mudanças fisiológicas e comportamentais. Por esse motivo há várias escalas e escores para avaliação da intensidade da dor (VAN LOON et al., 2010; VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2011; GRAUBNER et al., 2011).

Os sistemas de escore de dor, como escala analógica visual, escala de classificação numérica e escala descritiva simples, são considerados adequados para analisar, monitorar e contabilizar o comportamento animal por um período determinado, visto que somente as variáveis fisiológicas não são suficientes para detectar a dor (GRAUW; VAN LOON, 2016).

Outra forma de analisar a dor é pelo método subjetivo, descrito por Silva Júnior (2009), como uma avaliação mensurável que varia com a intensidade da dor. Dentro deste contexto estão inclusas as mensurações dos níveis séricos de catecolaminas, cortisol e citocinas (TAYLOR et al., 2002; ANDRADE et al., 2011). Vale ressaltar, que a avaliação objetiva deve ser associada a indicadores comportamentais para uma avaliação criteriosa da dor, visto que alguns parâmetros mensurados, como frequência cardíaca e cortisol sérico, por exemplo, podem ser alterados por outras razões, englobando a condição de hidratação e perfusão, sepse, medo, ansiedade, estresse e uso de medicamentos (ROBERTSON; SANCHEZ, 2010).

2.3 CONTROLE DA DOR

Por muito tempo, a dor foi negligenciada em grandes animais por argumentos, teoricamente, inconsistentes. Taylor et al. (2002) apontaram, entre eles, o julgamento de que a remoção da dor na área lesionada iria predispor ao uso excessivo de um local já comprometido, podendo piorar os danos e a presença de efeitos colaterais com a utilização de medicamentos analgésicos.

Atualmente, a experiência clínica tem exposto que a presença de dor pode atrasar a recuperação, dado que a presença da mesma leva a redução de apetite e ingestão hídrica, desenvolvendo um estado catabólico (TAYLOR, 1999).

O manejo da dor em equinos tem sido excessivamente empírico, há pouco tempo iniciou-se o uso e avaliação de novos métodos, possivelmente mais eficazes (TAYLOR, 2002).

Frente a isso, têm-se utilizado vários medicamentos com o intuito de reduzir e/ou tratar a dor em sua expressão aguda e crônica. Entre os mais utilizados se sobressaem os agonistas dos receptores opióides (ANDERSON; EDMONDSON, 2013; MELO JÚNIOR et al., 2012; MUIR, 2010) e os anti-inflamatórios não esteroidais (MUIR, 2010; OLSON et al., 2015; TEIXEIRA, 2010).

Também é fundamental que as terapias antiálgicas não sejam aplicadas separadamente, uma vez que a analgesia multimodal ou balanceada tem sido implantada amplamente na rotina da medicina veterinária, podendo induzir o sinergismo ou adição da resposta analgésica, minimizando os efeitos colaterais de cada agente (SABANATHAN, 1995).

Outro método que tem se destacado na redução de dor pós-operatória é a analgesia preemptiva, por modular os impulsos enviados ao corno dorsal da medula espinhal, decorrente de estímulos nocivos prolongados, através de utilização de analgésicos antes do estímulo doloroso (ROBERTSON; SANCHEZ, 2010).

2.3.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os AINEs são os medicamentos mais descritos na espécie equina, tendo as propriedades analgésicas e anti-inflamatórias bem elucidadas. Da mesma forma, os seus efeitos adversos também têm sido documentados (ROBERTSON; SANCHEZ, 2010).

Por ter uma analgesia eficaz e de longa ação são comumente empregados no controle da dor em equinos. Eles agem na inibição das ciclooxigenases, impedindo a produção de prostaglandinas (ANDERSON; EDMONDSON, 2013). As prostaglandinas são mediadores inflamatórios que estão ligados diretamente na sensibilização periférica e central (MUIR, 2010; HANSON; MADDISON, 2008).

Esse grupo possui uma penetração eficiente em tecidos inflamados, conseguindo realizar um efeito local. Sua ação antinociceptiva central ocorre a níveis espinhais e supraespinhais, levando ao animal um pressentimento de conforto (FANTONI; GODOI, 2011). Por ter ação periférica e central os AINEs têm um papel imprescindível nos protocolos de analgesia multimodal (COETZEE, 2013).

As prostaglandinas (PGs) produzidas pelas COXs realizam atividades fisiológicas essenciais para o organismo. Com os AINEs essas funções também serão reduzidas (HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011).

A COX-1 tem efeitos fisiológicos, abrangendo ações como hemostasia vascular, manutenção do fluxo sanguíneo renal e proteção da mucosa gástrica. Em casos específicos a mesma pode exercer atividade inflamatória e dor, porém não é predominante (HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011).

A COX-2 apresenta maior atividade frente a processos inflamatórios e dolorosos, sendo ativada pelos mediadores inflamatórios (FOSSLIEN, 2000), de forma secundária também apresenta funções fisiológicas importantes, como maturação dos néfrons, manutenção da integridade das mucosas, inibição da aderência leucocitária e ação antitrombótica (HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011).

A função da COX-3 é produzir prostaglandinas que irão induzir a febre, dessa forma serão inibidas por substâncias que apresentam atividade antipirética (HANSON; MADDISON, 2008; FANTONI; GODOI, 2011).

Contudo, o bloqueio das ciclooxygenases acarretado pelo uso de AINEs pode proporcionar efeitos adversos, principalmente gástricos e renais. Este fato está correlacionado essencialmente pela inibição da COX-1. Como alterações gástricas podem ser citadas a úlcera, descamação e sangramento. Já os efeitos renais serão necrose tubular aguda, nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Podendo ainda ocorrer distúrbios plaquetários e hepatotoxicidade dose-dependente (SAKATA, 2001).

Dentre os anti-inflamatórios não esteroides, os mais descritos para o controle de dor em equinos são o flunixin meglumine (BERETTA et al., 2005), o meloxicam (BURNS et al., 2010), o cetoprofeno (LONGO et al., 1992) e a fenilbutazona (FOREMAN & RUEMMLER, 2011).

A fenilbutazona é o anti-inflamatório mais utilizado em alterações do aparelho locomotor e dores somáticas, devido a sua potente eficácia analgésica (KOLLIAS-BAKER; COX, 2004). No entanto, assim como outros AINEs, a fenilbutazona quando administrada em altas doses por vários dias, podem causar alterações gástricas e renais (MACALLISTER et al., 1993).

Em estudo experimental realizado por Toutain et al. (1994) em equinos com artrite, foi estabelecido que 4mg/kg de fenilbutazona é capaz de produzir efeito analgésico por 12 horas, enquanto a dose de 2mg/kg produz analgesia por 8 horas. Raekallio et al. (1997) administraram o mesmo fármaco antes do estímulo cirúrgico e a cada 12 horas, durante 3 dias, após a realização de artroscopia obtendo uma analgesia satisfatória.

2.3.2 Agonistas Opióides

O uso de opióides nos equinos é escasso quando comparado com as outras espécies (MUIR, 2010; ROBERTSON; SANCHEZ, 2010). Em tese, esses fármacos são vistos como analgésicos eficientes para equinos, por outro lado têm capacidade de apresentar eventos adversos em cavalos, como ataxia, redução da motilidade gastrointestinal e hiperexcitação (MUIR, 2010).

Esses fármacos mimetizam os opióides endógenos, levando a ativação dos receptores opióides (NICHOLSON; CHRISTIE, 2002). Quando um agonista, independente de ser endógeno ou exógeno, se liga a um receptor opióide irá desencadear a modulação inibitória dos estímulos transmitidos para o sistema nervoso central e nervos periféricos, inclusive a redução da atividade do plexo mesentérico (LAMONT; MATHEWS, 2007).

Os opióides podem agir de duas formas principais sobre os neurônios, a primeira está correlacionada a oclusão dos canais de Ca^{2+} nas terminações nervosas pré-sinápticas levando a redução do influxo desse íon, o que limita a progressão dos neurotransmissores, cessando a transferência do estímulo nociceptivo. A segunda ação está relacionada a hiperpolarização dos neurônios pós-sinápticos, através da abertura dos canais de K^+ , impedindo a propagação do estímulo para vias nociceptivas ascendentes (NICHOLSON; CHRISTIE, 2002; FANTONI; GODOI, 2011).

Um terceiro mecanismo relatado é a regulação das vias antinociceptivas descendentes supraespinhais na medula cinzenta central, que sofre inibição tônica através da intervenção dos neurônios GABAérgicos. Foi comprovado que a ativação dos receptores opióides pode vetar a inibição da antinocicepção descendente pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) e ampliar a transmissão descendente antinociceptiva (LAMONT; MATHEWS, 2007).

Tendo isso em vista, os agonistas opióides podem impedir a transmissão das vias nociceptivas ascendentes, ou prejudicar a liberação de neurotransmissores inibitórios, levando a desinibição das vias antinociceptivas supraespinhais descendentes (NICHOLSON; CHRISTIE, 2002; LAMONT; MATHEWS, 2007).

Os equinos apresentam desigualdade na densidade e distribuição dos receptores opióides no sistema nervoso central, comparativamente às outras espécies. Essa informação aparenta estar associada aos efeitos analgésicos ou

excitatórios nessa espécie (MELO JÚNIOR et al., 2012; ROBERTSON; SANCHEZ, 2010).

O potencial analgésico dos opióides nos equinos não é sólido, e ainda persistem os efeitos adversos que devem ser ponderados, como a redução do peristaltismo gastrointestinal (CLUTTON, 2010). Apesar disso, quando o fármaco é utilizado dentro do intervalo terapêutico adequado, os opióides têm apresentado efeitos satisfatórios na referida espécie (MELO JÚNIOR et al., 2012).

Todavia, é sabido que a excitação com o uso dos opióides em equinos é inversamente proporcional à intensidade dolorosa, deste modo podem ser administrados seguramente nos animais que apresentam dor. Vale ressaltar que a dor também tem ação na redução da motilidade gastrointestinal, sendo assim simplesmente alteração clínica isolada não justifica a escassez de opióides no protocolo antiálgico em equinos (CLUTTON, 2010; IDA et al., 2011).

Ademais, os opióides apresentam efeitos sinérgicos com os AINEs, podendo reduzir a dose quando associado minimizando a probabilidade de efeitos adversos (IDA et al., 2011).

Guirro et al. (2010) referiram as doses de 0,04 a 0,1 mg/kg de morfina para equinos e concluíram que a utilização de 0,1 mg/kg do fármaco pela via intravenosa foi segura e não gerou modificações clínicas significativas em equinos da raça Puro Sangue Árabe. Robertson e Sanchez (2010) sugeriram as doses de 0,12 a 0,66 mg/kg de morfina em casos de dor visceral na referida espécie.

Além disso, os agonistas opióides podem ser administrados de forma favorável pela via epidural, provendo analgesia isenta de efeitos colaterais. Guirro et al. (2011) utilizaram 0,1 mg/kg de morfina pela via epidural e observaram analgesia por 24 horas após aplicação.

2.3.3 Cetamina em doses subanestésicas

A cetamina é um antagonista não competitivo dos receptores N-methyl-D-aspartato (NMDA) na medula espinhal, bloqueando estes receptores a estímulos excitatórios. Essa substância também interage com os receptores opióides, receptores monoaminérgicos, receptores muscarínicos e canais de cálcio voltagem-dependentes (HIROTA; LAMBERT, 1996). Os receptores de NMDA estão dispersos pelo eixo da medula espinhal, estando correlacionados aos processos fisiológicos

gerados pelos estados de dor aguda e crônica (GÓMEZ DE SEGURA et al., 1998). Quando aplicada antes do estímulo cirúrgico, esta pode inibir o impulso nociceptivo facilitando o controle da dor pós-operatória (KUSHIRO et al., 2005).

Nas doses anestésicas e subanestésicas, a cetamina induz analgesia por várias vias de sinalização, embora os mecanismos dependentes do receptor NMDA sejam os mais consideráveis (CRAVEN, 2007). Foi demonstrado que a cetamina regula as respostas inflamatórias e reduz a hiperalgesia, e sua administração resulta em remissão quase completa dos sintomas de dor neuropática refratária em humanos (CRAVEN, 2007; HOCKING; COUSINS, 2003).

A inflamação periférica regula a expressão do receptor NMDA favoravelmente no corno dorsal da medula espinhal e muda o estado do receptor para hiperpolarizado, podendo levar à hiperalgesia e alodinia (GUO; HUANG, 2001). O bloqueio deste receptor é dependente da voltagem, tendo maior eficácia em condições de hiperpolarização. Sendo assim, a inflamação periférica tende a favorecer a sensibilidade à cetamina (McDONALD et al., 1987).

Evidências de pacientes humanos e outros animais com dor induzida experimentalmente, sugerem que a modulação farmacológica simultânea dos sistemas de sinalização dos opióides e dos receptores NMDA resulta em analgesia superior, quando comparada com o uso isolado dos mesmos (SUBRAMANIAM et al., 2004).

A cetamina, em doses subanestésicas, produz antinocicepção somática e possui um papel importante na prevenção da sensibilização central (ROBERTSON; SANCHEZ, 2010).

Em humanos, o uso da cetamina como adjuvante da analgesia perioperatória tem sido estudada amplamente. Em doses subanestésicas ($\leq 0,3\text{mg/kg}$), o impacto fisiológico causado é mínimo e há melhora significativa nos escores da avaliação dolorosa e redução no consumo de opióides perioperatório (HIMMELSEHER; DURIEUX, 2005). Os mesmos efeitos foram observados em equinos nas subdoses de $0,2\text{mg/kg}$ a $0,5\text{mg/kg}$ (BARBIEREI et al., 1997).

Sendo assim, a cetamina é apropriada para evitar hiperalgesia secundária decorrente da estimulação dolorosa e ativação dos neurônios da medula espinhal de forma repetitiva e intensa em casos como laminite crônica e outras lesões ortopédicas (BION, 1984).

2.3.4 Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos são considerados adjuvantes no tratamento da dor, contribuindo na analgesia e apetite, sendo amitriptilina a mais utilizada deste grupo de fármacos (FURLAN et al. 2006).

Esses fármacos supracitados agem no controle da dor por diferentes mecanismos de ação, sendo considerados essenciais no tratamento de dor persistente (SAWYNOK et al., 2001)

Seu principal mecanismo de ação é através da inibição da transmissão do estímulo nociceptivo pela via descendente, devido ao aumento de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica à nível espinhal e supraespinhal (DHARMSHAKTU et al., 2011). O efeito analgésico é decorrente da inibição da recaptação de noradrenalina e do bloqueio do transporte de serotonina pelas vias supressoras da dor, que se projetam no corno dorsal da medula espinhal e nas estruturas encefálicas envolvidas tanto na modulação da dor aguda (JALES; TEIXEIRA, 2003) como na dor crônica (OLIVEIRA; LIMA, 2002).

Esse grupo de medicamentos tem sido usado, desde a década de 1980, como adjuvantes no tratamento de dor neuropática em humanos (MAX et al., 1987).

A dor neuropática é conhecida como um estímulo aversivo anormal, como por exemplo, apresentar uma resposta dolorosa frente a um estímulo que comumente não causaria dor (WOOLF; MANNION 1999). Esse tipo de dor é desencadeada por uma lesão inicial (BRIDGES et al., 2001), que posteriormente se manifesta como dor crônica, geralmente caracterizada por disestesia, hiperalgesia e alodínia, frequentemente não responsiva ao tratamento por analgésicos convencionais (WOOLF; MANNION, 1999).

Na medicina humana, este evento é bem reconhecido, mas na medicina veterinária se torna difícil diagnosticar e caracterizar especificamente as alterações (RUSBRIDGE; JEFFERY, 2008; O'HAGAN, 2006). Até o momento, existem estudos em equinos sobre a eficácia da amitriptilina, mas a extrapolação da medicina humana sugere que a avaliação em equinos como terapia analgésica adjuvante para o controle da dor crônica pode ser necessária (HOPSTER; VAN, 2019).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi realizado de forma retrospectiva, avaliando-se os dados de cavalos submetidos a procedimentos ortopédicos no Serviço de Cirurgia de Grandes Animais do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, no período de Janeiro de 2018 a Agosto de 2019.

Foram analisados 179 prontuários, dentre estes, foram selecionadas 20 fichas de animais da espécie equina, de idades variadas, de diferentes raças e pesos, estando inclusos machos e fêmeas que passaram por algum procedimento ortopédico muito invasivo e receberam a associação de morfina, cetamina, amitriptilina e anti-inflamatório não esteroidal como terapia antiálgica após estímulo doloroso intenso, com posterior desmame gradual da analgesia.

Foram considerados muito invasivos procedimentos como artrodese, osteossíntese e procedimentos onde o animal apresentava acometimento séptico do sistema locomotor.

Todos os animais inclusos receberam protocolo de analgesia pós-operatória inicial com a associação de 0,1mg/kg de morfina, 0,3mg/kg de cetamina, 1mg/kg de amitriptilina BID e 4,4mg/kg de fenilbutazona SID. A frequência da morfina e cetamina variaram de acordo com a resposta do estímulo doloroso e parâmetros físicos, podendo ser QID, TID, BID e SID.

Quando os animais apresentavam redução do estímulo doloroso, que foi avaliado através dos parâmetros físicos e análise de dor subjetiva, iniciava-se o desmame dos medicamentos, que normalmente seguiam a seguinte ordem: substituição da fenilbutazona por outro anti-inflamatório não esteroidal, diminuição da frequência/dose do opióide até total remoção do mesmo, diminuição da frequência/dose gradual da cetamina até total remoção da mesma, remoção do anti-inflamatório sugerido, enquanto a amitriptilina seguia por um período prolongado.

Os casos que receberam analgesia só com anti-inflamatório não esteroidal, que não foram internados, vieram a óbito ou foram eutanasiados antes do procedimento cirúrgico ou durante o período perioperatório (até 48 horas após o estímulo cirúrgico) foram excluídos do estudo.

Foi avaliado em cada animal: o tempo de internação, o tipo de procedimento cirúrgico, o período de protocolo analgésico, diagnóstico das intervenções cirúrgicas, os parâmetros físicos, com enfoque na frequência cardíaca e motilidade, e a

ocorrência de efeitos adversos (apetite, conforto e defecação). Sendo considerado efeitos adversos quando foi apresentado redução na taxa de defecação, redução da motilidade intestinal, redução do apetite, permanência do estímulo doloroso, desconforto em membro contralateral e presença de desconforto abdominal.

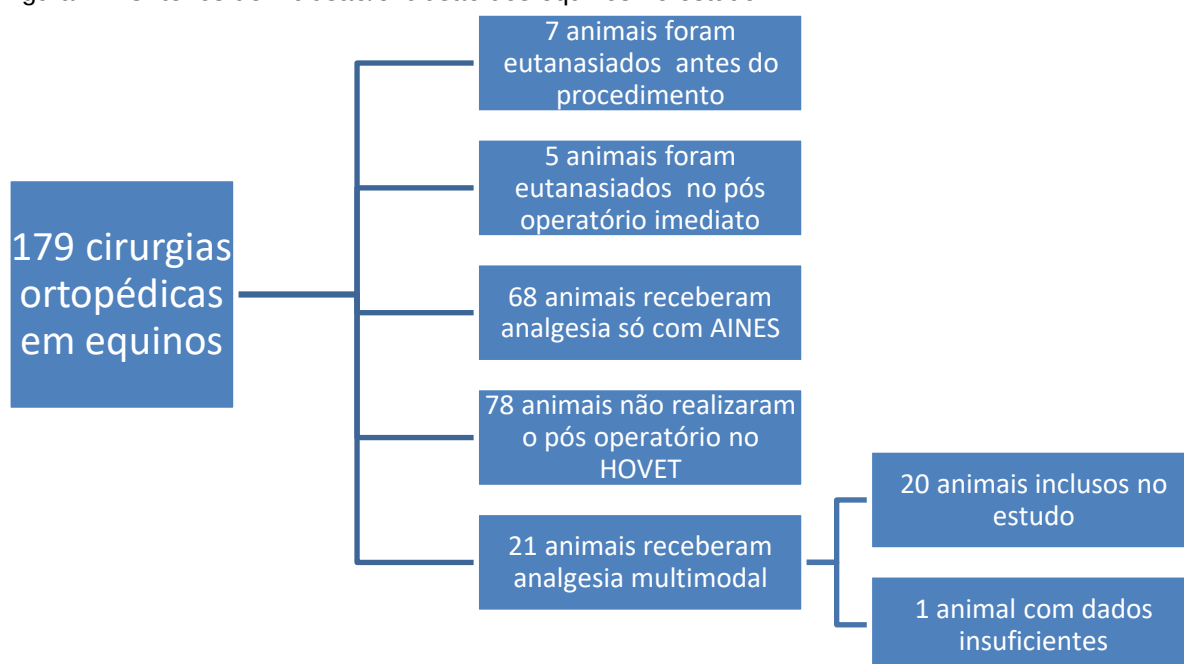
A avaliação de dor foi realizada de forma subjetiva, podendo ser considerada ausente, leve, moderada ou severa, quando o animal não apoia o membro afetado.

As informações coletadas foram tabeladas e relacionadas entre si para uma melhor interpretação dos resultados.

4 RESULTADOS

Este estudo retrospectivo incluiu informações de 179 equinos submetidos a diferentes tipos de procedimentos ortopédicos em um período de 20 meses, destes 159 animais não foram incluídos no estudo por atenderem os critérios de exclusão do mesmo (78 animais não realizaram o pós-operatório nas dependências do Hospital Veterinário, 68 animais receberam analgesia somente com anti-inflamatórios não esteroidais, 7 animais foram eutanasiados antes da realização do procedimento cirúrgico, 5 animais foram eutanasiados no período perioperatório e 1 animal não possuía informações suficientes no prontuário). Por esses motivos, apenas 20 equinos que receberam analgesia multimodal foram inclusos no estudo (Figura 1).

Figura 1 – Critérios de inclusão/exclusão dos equinos no estudo.

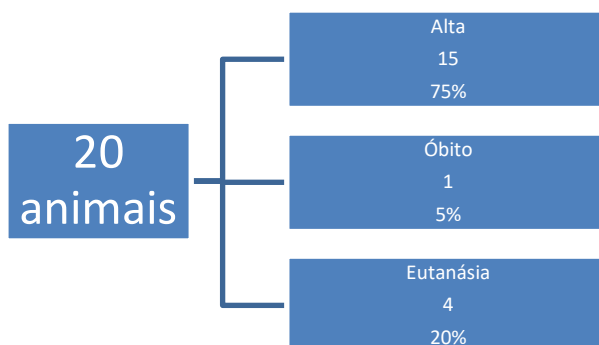


Fonte: Cesnik (2019)

Todos os equinos inclusos seguiram internados no Serviço de Cirurgia de Grandes Animais do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET-FMVZ-USP) após a realização do procedimento cirúrgico até o momento da alta ou óbito e receberam protocolos antiálgicos similares, todos os resultados obtidos foram avaliados juntamente com os eventos adversos ocorridos.

Dos 20 casos, 75% (n=15) receberam alta e 25% (n=5) vieram a óbito (Figura 2), entre 4º e 27º dia após o início do tratamento (média de $12 \pm 7,96$).

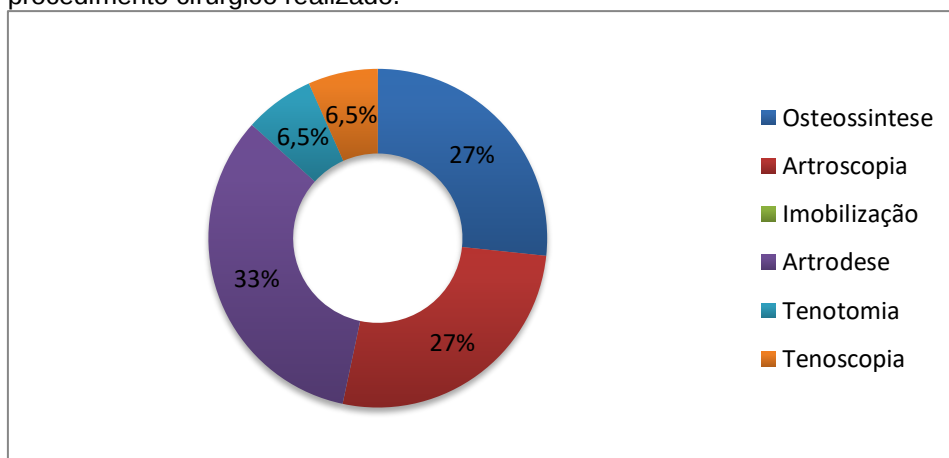
Figura 2 – Número e porcentagem de altas, óbitos e eutanásia



Fonte: Cesnik (2019)

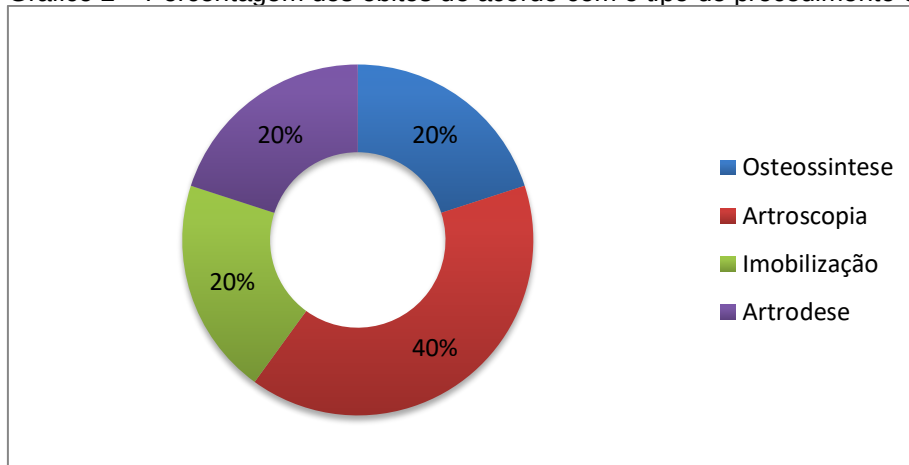
Em relação aos animais que receberam alta (n=15), 27% (n=4) foram submetidos osteossíntese, em 33% (n=5) realizou-se artrodese, 27% (n=4) foram submetidos à artroscopia, 6,5% (n=1) passou por tenotomia e 6,5% (n=1) por tenoscopia (Gráfico 1). Dos 5 animais que morreram ou foram eutanasiados, 20% (n=1) foi submetido à imobilização com bandagem rígida, 40% (n=2) foram submetidos à artroscopia, 20% (n=1) à osteossíntese e 20% (n=1) à artrodese (Gráfico 2).

Gráfico 1 – Porcentagem dos animais que receberam alta hospitalar de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico realizado.



Fonte: Cesnik (2019)

Gráfico 2 – Porcentagem dos óbitos de acordo com o tipo de procedimento cirúrgico realizado.

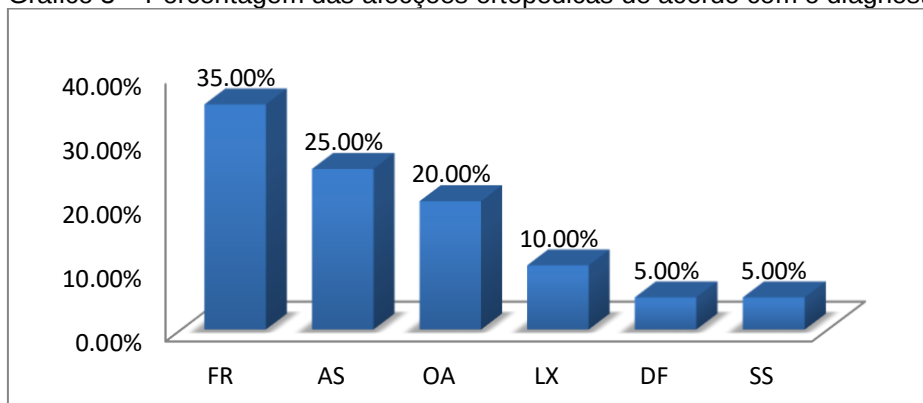


Fonte: Cesnik (2019)

No total foram 4 animais eutanasiados, o que corresponde a 80% dos óbitos. Dos animais eutanasiados (n=4), um caso (25%) não apresentou melhora clínica e o tratamento foi interrompido por restrição financeira do proprietário, um caso (25%) apresentou laminite, um caso (25%) houve refratura e um caso (25%) apresentou enterocolite. Do animal que foi a óbito, não pela eutanásia (n=1), apresentou colite.

Do total de 20 casos, 35% (n=7) foram diagnosticados com fratura, 25% (n=5) com artrite séptica, 20% (n=4) com osteoartrite, 10% (n=2) com luxação articular, 5% (n=1) com deformidade flexural e 5% (n=1) com sesamoidite séptica (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Porcentagem das afecções ortopédicas de acordo com o diagnóstico.



Fonte: Cesnik (2019)

Legenda: FR - Fratura; AS - Artrite séptica; AO - Osteoartrite; LX - Luxação; DF - Deformidade flexural; SS - Sesamoidite séptica.

Oitenta por cento dos animais (n=16) receberam protocolo de analgesia pós-operatória inicial com a associação de 0,1mg/kg de morfina, 0,3mg/kg de cetamina, 1mg/kg de amitriptilina BID e 4,4mg/kg de fenilbutazona SID. A frequência da morfina e cetamina variaram de acordo com a resposta do estímulo doloroso e parâmetros físicos, podendo ser QID, TID, BID e SID (Tabela 1). Os outros 20% (n=4) alteraram o protocolo por ausência de morfina ou cetamina na associação, sendo que desses 10% dos animais não receberam o tratamento com morfina (n=2) e 10% dos animais não receberam a cetamina (n=2).

Tabela 1 – Média e desvio padrão do período de utilização de morfina e cetamina em dias, de acordo com a frequência de administração dos mesmos.

Frequência	Período com o uso de Morfina	Período com o uso de Cetamina
QID	3 ± 0,58	26 ± 31,84
TID	10 ± 12,68	7 ± 9,46
BID	11 ± 12,55	11 ± 23,83
SID	6 ± 7,43	6 ± 6,51

Fonte: Cesnik (2019)

Quando os animais apresentavam redução da frequência cardíaca, melhora no apoio do membro afetado e apetite, iniciava-se o desmame dos medicamentos, que normalmente seguiam a seguinte ordem: substituição da fenilbutazona por outro anti-inflamatório não esteroide, diminuição da frequência/dose do opióide até total remoção do mesmo, diminuição da frequência/dose gradual da cetamina até total remoção da mesma, remoção do anti-inflamatório sugerido, enquanto a amitriptilina seguia por um período prolongado.

Cinco do total de animais (n=20) receberam opióides pela via epidural (25%), em 3 casos foi utilizado somente morfina (60%) e em 2 casos (40%) foi realizada a associação de morfina e fentanil, nas doses de 0,1mg/kg BID e 2mcg/kg BID, respectivamente. Nestes casos não houve o uso do opióide pela via sistêmica (Tabela 2). O tempo de permanência do cateter epidural variou de 9 a 42 dias (em média 22 ± 10,94 dias).

Tabela 2 – Divisão dos casos de acordo com o opióide e via utilizado, com respectivas altas e óbitos.

Medicamento/Via	Número de altas	Número de óbitos	Total
Morfina IM	9	4	13
Morfina EPI	2	1	3
Morfina+Fentanil EPI	2	0	2
Sem opióide	2	0	2

Fonte: Cesnik (2019)

Legenda: IM – Via Intramúscular e EPI – Via Epidural.

O tempo de terapia analgésica foi de 4 a 205 dias ($38 \pm 45,51$) incluindo período de desmame. Este período se diferenciava de acordo com a resposta do animal avaliado, e se apresentou entre 1 e 124 dias ($18 \pm 27,52$). Havendo também alteração entre o tempo de administração de cada medicamento. A morfina foi utilizada em média por $21 \pm 24,70$ dias (de 3 a 84 dias), a cetamina permaneceu no protocolo por aproximadamente $39 \pm 47,54$ dias (de 7 a 204 dias), enquanto a fenilbutazona permaneceu em média por $15 \pm 21,97$ dias (de 4 a 104 dias), sendo posteriormente substituída em 50% dos casos (n=10) por meloxicam, que permaneceu no protocolo entre 9 e 37 dias (média de $25 \pm 7,69$ dias) (Tabela 3).

Tabela 3 – Média e desvio padrão do período de administração dos medicamentos em dias.

Medicamento	Período
Morfina	$21 \pm 24,70$
Cetamina	$39 \pm 47,54$
Fenilbutazona	$15 \pm 21,97$
Meloxicam	$25 \pm 7,69$
Amitriptilina	$42 \pm 47,18$

Fonte: Cesnik (2019)

Nos casos de fratura o tempo do protocolo antiálgico oscilou entre 5 e 55 dias (média de $22 \pm 17,64$ dias), nas artrites sépticas foi de 4 a 104 dias (média de $33 \pm 40,96$ dias), nas osteoartrites o protocolo perdurou de 29 a 204 dias (média de $83 \pm 81,11$ dias), nos casos de luxação articular oscilou entre 8 e 34 dias (média de

21 ± 18,38 dias), enquanto o caso de sesamoidite séptica levou 36 dias e a deformidade flexural usou 39 dias (Tabela 4).

O período de internação também sofreu alteração de acordo com o diagnóstico do animal, sendo que os casos de artrite séptica permaneceram em média por 35 ± 44,81 dias, as fraturas por 26 ± 20,89 dias, as osteoartrites por 100 ± 77,62 dias, os casos de luxação articular ficaram internados por 38 ± 40,31 dias, o animal com sesamoidite séptica permaneceu por 115 dias e o com deformidade flexural por 43 dias (Tabela 4).

Tabela 4 – Percentagem de altas, média e desvio padrão dos períodos de internação e analgesia de acordo com o diagnóstico de todos animais.

Diagnóstico	Número de casos	Altas (%)	Período de internação	Diárias antiálgicas
Fratura	7	85,81%	26 ± 20,89	22 ± 17,64
Artrite Séptica	5	40%	35 ± 44,81	33 ± 40,96
Osteoartrite	4	100%	100 ± 77,62	83 ± 81,11
Luxação	2	50%	38 ± 40,31	21 ± 18,38
Deformidade flexural	1	100%	115	39
Sesamoidite séptica	1	100%	43	36
Total	20	75%	49 ± 31,52	38 ± 45,31

Fonte: Cesnik (2019)

Entre os animais que receberam alta hospitalar o tempo de internação variou de 6 a 214 dias (média de 61 ± 53,91 dias) e a terapia analgésica oscilou de 5 a 204 dias (média de 47 ± 49,62), tendo uma prevalência superior nos casos de osteoartrite, onde os animais permaneceram em média por 83 dias com o protocolo analgógico (Tabela 5).

Tabela 5 – Média e desvio padrão dos períodos de internação e analgesia de acordo com o diagnóstico dos animais que receberam alta hospitalar.

Diagnóstico	Período de internação	Período de analgesia
Fratura	28 ± 22,17	23 ± 18,93
Artrite Séptica	67 ± 65,05	62 ± 59,40
Osteoartrite	100 ± 77,62	83 ± 81,11
Luxação	66	34
Deformidade flexural	115	39
Sesamoidite séptica	43	36
Todos	61 ± 53,91	47 ± 42,62

Fonte: Cesnik (2019)

A análise de dor foi realizada de forma subjetiva graduada em leve, moderada e intensa. Seis animais (30%) reduziram um grau de intensidade de dor com a introdução do protocolo, passando a dor para grau leve, 10 animais (50%) se apresentaram confortáveis após o uso do protocolo e 4 animais (20%) apresentaram dor no membro contralateral (Tabela 6). Dos animais que permaneceram confortáveis, um caso apresentou piora durante o período de desmame.

Tabela 6 – Números de animais que apresentaram redução de dor, conforto ou álgia no membro contralateral ao operado de acordo com alta e óbitos.

Animais	Redução da dor	Confortáveis	Dor no membro contralateral
Altas	3	9	3
Óbitos	3	1	1
Total	6	10	4

Fonte: Cesnik (2019).

Houve redução de motilidade em 15 casos (75%) e foi observada em 17 animais (85%) a redução da defecação, demorando em média $30 \pm 19,02$ horas para a primeira defecação após a introdução do protocolo. Do total de 20 animais, 25% (n=5) manifestaram desconforto de origem abdominal e 15% (n=3) apresentaram redução de apetite (Tabela 7).

Tabela 7 – Número de animais que apresentaram alterações gastrointestinais com o uso do protocolo, de acordo com altas e óbitos.

Animais	Redução de Motilidade	Redução de Defecação	Desconforto abdominal	Redução de apetite
Altas	11	12	3	2
Óbitos	4	5	2	1
Total	15	17	5	3

Fonte: Cesnik (2019)

Dos animais que receberam alta hospitalar foi necessário intervenção devido alterações gastrointestinais (redução de motilidade, redução de defecação, redução de apetite e desconforto abdominal) em 5 casos (33,33%), sendo necessário realização de hidratação parenteral/enteral, palpação transretal e lavagem gástrica. Em nenhum caso foi necessário uma intervenção cirúrgica para correção da alteração.

Contudo, o conteúdo a respeito do uso da associação de morfina, cetamina, AINES e amitriptilina, como protocolo analgésico em equinos submetidos a procedimentos ortopédicos são escassos. Neste estudo, o escore de dor objetivo e baseado em escalas multifatoriais não foram avaliados por se tratar de um estudo retrospectivo, sendo necessários estudos posteriores com o uso do mesmo protocolo.

Além disso, a principal limitação do estudo foi a impossibilidade de informações em longo prazo dos animais, por se tratar de um estudo retrospectivo baseado em análises de prontuários.

5 DISCUSSÃO

Em estudo retrospectivo realizado na Inglaterra por Baker e Ellis (1981), o sistema músculo-esquelético foi o segundo mais afetado que levaram ao óbito de equinos, perdendo apenas para o sistema digestório. As afecções mais frequentes do sistema músculo-esquelético são as fraturas, que corresponderam a aproximadamente metade dos casos incluídos nesse sistema (PIEREZAN et al, 2009). Proporção semelhante à encontrada neste estudo, onde 35% dos animais foram diagnosticados com fratura, sendo necessário uma intervenção cirúrgica.

No caso específico de pacientes ortopédicos, Goodrich (2008) aponta para o risco de laminite no membro contralateral devido ao alívio insuficiente da dor perioperatória. Neste estudo, 20% dos animais apresentaram desconforto no membro contralateral, podendo indicar que o protocolo utilizado foi ineficaz nestes casos.

É primordial que a dor no pós-operatório, independente do grau, seja tratada. A analgesia é essencial para aliviar o desconforto associado a lesões ou procedimentos cirúrgicos, permitindo movimentos e carga no membro afetado precocemente (GAYNOR; MUIR, 2015). Também é vital que as terapias analgésicas não sejam realizadas isoladamente. A analgesia multimodal ou balanceada encontrou aplicação considerável na prática médica e pode aumentar o efeito ao usar doses mais baixas e menos tóxicas de cada agente (SABANATHAN, 1995). Corroborando com o presente estudo, onde todos os animais com dor intensa receberam o protocolo analgésico com associação de morfina, cetamina, amitriptilina e AINEs.

Todos os animais que receberam protocolo com opióides neste estudo, foram utilizados agonistas de μ . Segundo Van Loon et al. (2012) os opióides agonistas de μ (morfina, fentanil, meperidina) são considerados melhores para o controle de dor ortopédica quando comparado ao agonista de kappa.

Neste estudo, 90% dos equinos receberam morfina na dose de 0,1mg/kg em seu protocolo pós-operatório, sendo que somente dois animais não receberam opioides na associação. Guirro et al. (2010) citam doses de 0,04 a 0,1 mg/kg de morfina para equinos e concluem em seus estudos que a administração intravenosa de 0,1 mg/kg do fármaco foi segura e não promoveu alterações clínicas ou comportamentais severas em cavalos da raça Puro Sangue Árabe.

Outra opção de auxílio ao protocolo antiálgico é a utilização dos analgésicos pela via epidural, os opióides lipossolúveis, como alfentanil e fentanil, são transferidos para do espaço epidural para o espaço subaracnóideo e para o plasma de forma rápida (COUSINS; MATHER, 1984; SINATRA et al., 1992). O movimento cefálico dos opióides lipossolúveis é limitado pela captação na medula espinhal após a transferência para o espaço subaracnóideo (STOELTING, 1999).

A morfina é o único opioide epidural que demonstrou efeito analgésico em cavalos quando usado sozinho. Embora a analgesia profunda tenha um início de ação demorado, o que impede seu uso isolado em casos agudos sem combinação com analgésicos de ação mais rápida (GUIRRO, et al., 2011). No presente estudo 25% dos animais receberam opióides pela via epidural e em 40% dos casos foi necessário associação com fentanil.

Um estudo controlado mostrou que o intervalo entre 0,05 e 0,1mg/kg de morfina epidural produziram boa analgesia em equinos, sendo que a dose de 0,1mg/kg produziu um início mais rápido de analgesia, com duração mais longa (ROBINSON, 1994). Corroborando com o presente estudo, onde todos os animais que receberam o protocolo de analgesia pela via epidural foi utilizado a dose de 0,1mg/kg de morfina. Natalini e Robinson (2000) utilizou o fentanil na dose de 2mcg/kg administrado no espaço epidural caudal em equinos e produziu um efeito analgésico mensurável, mas insignificante quando utilizado isoladamente. No presente estudo 40% dos animais que receberam o protocolo de opioide pela via epidural foi necessário associação do fentanil nesta mesma dose.

Apesar do reconhecido potencial analgésico dos fármacos opióides e de suas indicações no controle da dor, o uso de tais fármacos em equinos é feito com cautela devido aos efeitos adversos que podem causar nesta espécie (ROBINSON; NATALINI, 2002).

Estudos demonstraram que há uma diferença muito pequena entre a dose recomendada para o controle da dor e a dose capaz de provocar os efeitos adversos (CLUTTON, 2010). Segundo Dobromysky (2000), os opióides podem causar excitação do sistema nervoso central, contrações musculares e ataxia, além da redução de motilidade gastrointestinal na referida espécie.

Melo Júnior et al. (2012) relatam que pode haver ligação entre as reações excitatórias e a diferença na distribuição e na densidade destes receptores no

sistema nervoso central dos equinos, quando comparado as outras espécies, mas a significância clínica desta informação ainda requer maiores esclarecimentos.

De Luca e Coupar (1996) relatam que a estimulação de receptores opióides em nível de sistema nervoso central induz analgesia, enquanto a estimulação dos mesmos receptores no trato gastrointestinal causa alterações na motilidade, secreção, absorção e fluxo sanguíneo, levando ao atraso do esvaziamento gástrico e diminuição da atividade peristáltica.

Combie et al. (1981) administrou 0,5mg/kg de morfina IV em equinos e observou que esta dose resultou em diminuição da atividade gastrointestinal por 6 horas com desconforto em 3 de 6 animais. Corroborando com este estudo retrospectivo, onde 85% dos animais que receberam o protocolo com morfina, mesmo que em dose inferior à utilizada por Combie et al., apresentaram redução na taxa de defecação, 75% dos animais apresentaram redução da motilidade e 25% manifestaram desconforto abdominal.

Fato semelhante ocorreu com o uso de sobredose de morfina em estudo piloto realizado por Boscan et al. (2006) para determinar a dose de morfina a ser aplicada em seu experimento, foi utilizado uma dose de 1mg/kg que desencadeou sinais graves de cólica após a terceira aplicação do medicamento em 1 de 2 cavalos, por este motivo optou-se por utilizar em seu estudo a dose de 0,5mg/kg a cada 12 horas que originou alterações consistentes no comportamento, número de movimentos intestinais, peso das fezes produzidas, teor de umidade nas fezes, tempo de trânsito gastrointestinal e borborigmos por 4 a 6 horas após a administração.

Portanto, é plausível supor que os opiáceos podem ter afetado diretamente a função do trato gastrointestinal e que tais mecanismos possam explicar a disfunção observada no presente estudo. Porém, também deve ser lembrado que todos os animais do presente estudo passaram por algum procedimento cirúrgico, sendo necessária a presença de jejum e restrição alimentar no período pós-operatório, fato que pode colaborar com a redução de motilidade e da taxa de defecação após as primeiras horas de introdução do protocolo.

Waldhoer et al. (2004) descrevem que após seis dias de exposição contínua a opióides podem resultar em tolerância ao medicamento no trato gastrointestinal. Podendo justificar o fato de redução de defecação somente nas primeiras horas após administração do medicamento observado neste estudo. Esse fato não foi

detectado por Margaritis et al. (1991) na análise da inibição de secreção de fluidos intestinais em ratos. Em um cenário clínico, a administração contínua de opioides em humanos também não alterou a gravidade da constipação induzida ao longo do tempo (YUAN et al., 1998). Em estudo realizado com equinos, não houve indicação de tolerância aos opióides no nível gastrointestinal em termos de número de evacuações, peso de fezes produzidas durante o tratamento ou teor de umidade (BOSCAN et al., 2006).

Após o fim do protocolo com opioides pode haver o efeito de abstinência, que consiste na motilidade intestinal de rebote, com diminuição do tempo de trânsito intestinal e possível diarreia (PUIG et al., 2000). Em nenhum equino do presente estudo foi relatado diarreia após a interrupção da administração de morfina.

Além disso, os opióides ainda têm sido associados à agitação e ao aumento da atividade locomotora, mas isso é menos comum em equinos com processos álgicos evidentes em comparação com os animais saudáveis e livres de dores (IDA et al., 2011). No presente estudo não foi descrito nenhum sinal de excitação e/ou ataxia com o uso do protocolo analgésico, porém todos os animais apresentavam um processo doloroso ativo.

Ademais, as administrações de AINEs também podem levar a efeitos adversos importantes, incluindo nefrotoxicidade e colite dorsal direita (ROBERTSON; SANCHEZ, 2010). Neste estudo retrospectivo um animal foi há óbito por colite, porém a causa não foi descrita, podendo também estar associado ao quadro clínico do animal, além do mais, não foi avaliado a função renal neste estudo retrospectivo.

Assim, embora a terapia multimodal possa ser necessária em cavalos com dor intensa, deve-se monitorar cuidadosamente o débito fecal e reduzir ou alterar os medicamentos administrados caso a caso. Assim como realizado no presente estudo, onde as doses de morfina e cetamina poderiam variar de acordo com a resposta de cada paciente.

6 CONCLUSÕES

A associação de AINEs-morfina-cetamina-amitriptilina se apresentou eficaz e seguro como protocolo antiálgico em equinos submetidos a procedimentos ortopédicos com dor intensa.

Porém, o monitoramento adequado do paciente deve garantir que as modificações e a interrupção dos protocolos de analgesia sejam feitas rapidamente, e o cavalo seja mantido o mais confortável possível, com efeitos colaterais e complicações mínimas.

Contudo, as abordagens para o controle da dor em cavalos carecem de uma base de evidências mais desenvolvidas. Embora os relatórios de pesquisas sobre terapia antinociceptiva e analgésica em equinos tenha crescido, a maioria dos estudos envolvem modelos de cavalos saudáveis ou avaliação retrospectiva de casos clínicos, ficando explícito a necessidade de ensaios clínicos prospectivos.

7 REFERÊNCIAS

ANDERSON, D. E.; EDMONDSON, M. A. Prevention and Management of Surgical Pain in Cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 29, n. 1, p. 157-184, 2013.

ANDRADE, P; VISSER-VANDEWALLE, V; PHILLIPPENS, M et al. Tumor necrosis factor- α levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: Opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. **Pain**, v.152, n.11, p.2645-2652, 2011.

BAKER, J. R.; ELLIS, C. E. A survey of post mortem findings in 480 horses 1958 to 1980. I. Causes of death. **Equine Veterinary Journal**, v. 13, p. 43-46, 1981.

BARBIERI, M.;COLNGHI, E.; TOMMASINO, C.; ZANGRILLO, A.; GALLI, L.; TORRI, G. Efficacy of the NMDA antagonista ketamine im preemptive analgesia. In: **World Congress on Pain**, 8, 1997, Seattle: IASP, v. 8, p. 343-349, 1997.

BERETTA, C.; GARAVAGLIA, G.; CAVALLI, M. COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: An in vitro analysis. **Pharmacological Research**, v.52, n.4, p302-306, 2005.

BION, J. F. Intrathecal ketamine for war surgery: a preliminary study under field conditions. **Anaesthesia**, v. 39, p. 1023-1028, 1984.

BRIDGES, D.; THOMPSON, S. W. N.; RICE A. S. C. Mechanisms of neuropathic pain. **British Journal of Anaesthesia**, v. 87, p. 12–26, 2001.

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

BURNS, P. J.; MORROW, C.; GILLEY, R. M.; PAPICH, M. G. Evaluation of Pharmacokinetic- Pharmacodynamic Relationship for Biorelease Meloxicam

Formulation in Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.30, n.10, p.539-544, 2010.

CALIL, A. M.; PIMENTA, C. A. M. Intensidade da dor e adequação de analgesia. **Revista Latino-americana Enfermagem**, v. 13, n.5, p.692-699, 2005.

CASTRO, A. B. Anatomia das vias nociceptivas. In: SIMBIDOR – **Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional sobre Dor**, 8, 2007, São Paulo. ARQUIVOS. São Paulo: Office Editora, p. 23-28, 2007.

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

COETZEE, J. F. A review of analgesic compounds used in food animals in the United States. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 29, p. 11-28, 2013.

COMBIE, J.; SHULTS, T.; NUGENT, E. et al. The pharmacology of narcotic analgesics in the horse: Selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. **American Journal of Veterinary Research**, v.42, p. 716-721, 1981.

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

CRAVEN, R. Ketamine. **Anaesthesia**, v. 62, p. 48–53, 2007.

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

DHARMSHAKTU, P.; TAYAL, V.; KALRA, B. S. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 17, 2011.

DOBROMYSKYJ, P. Management of postoperative and other acute pain. In: FLECKNELL, P.; WATERMAN-PEARSON, A. **Pain management in animals**. Philadelphia: W. B. Saunders, p.81-145, 2000.

FANTONI, D.T.; GODOI, D.A. Princípios básicos de farmacocinética e farmacodinâmica dos analgésicos para o tratamento da dor. In: FANTONI, D.T. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. 1.ed. São Paulo: Elsevier, p.11-28, 2011.

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

FURLAN, A. D.; SANDOVAL, J. A.; MAILIS-GAGNON, A.; TUNKS, E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. **Canadian Medical Association Journal**, v. 174, n. 11, p. 1589-1594, 2006.

GAYNOR, J. S. Is postoperative pain management important in dogs and cats? **Veterinary Medicine**, v. 3, p. 254-258, 1999.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2015.

GÓMEZ DE SEGURA, I. A.; ROSSI, R.; SANTOS, M.; SAN-ROMAN, J. L.; TENDILLO, F. J. Epidural Injection of Ketamine for Perineal Analgesia in the Horse. **Veterinary Surgery**, v. 27, p. 384-391, 1998.

GOODRICH, L. R. Strategies for reducing the complication of orthopedic pain perioperatively. **Veterinary Clinics of North American: Equine Practice**, v. 24, n. 3, p. 611-620, 2008.

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

GRAUW, J. C.; VAN LOON, J. P. A. M. Systematic pain assessment in horses. **The Veterinary Journal**, v. 209, p. 14-22, 2016.

GUIRRO, E. C. B. P.; PEROTTA, J. H.; VALADÃO, C. A. A. Efeitos clínicos e comportamentais promovidos pela injeção intravenosa de morfina em equinos Puro Sangue Árabe. **Ciência Animal Brasileira**, v. 11, n. 4, p. 853-859, 2010

GUIRRO, E. C. B. P.; SOBRINHO, G. R.; FERREIRA, I. M. M.; VALADÃO, C. A. A. Efeitos comportamental, clínico e analgésico promovidos pela injeção epidural preventiva de morfina, xilazina ou clonidina, em equinos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 41, n. 10, p. 17901796, 2011.

GUO, H.; HUANG, L. Y. Alteration in the voltage dependence of NMDA receptor channels in rat dorsal horn neurones following peripheral inflammation. **The Journal of Physiology**, v. 537, p. 115–123, 2001.

HANSON, P. D.; MADDISON, J. E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotective agents. In: MADDISON, J. E; PAGE, S.; CHURCH, D. **Small Animal Clinical Pharmacology**. 2º ed. Philadelphia: Sunders Elsevier, p. 287-308, 2008.

HELLEBREKERS, L. J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: ____ **Dor em animais**. 1.ed. São Paulo: Manole, cap. 5, p. 69-79, 2002.

HELLYER, P.; RODAN, L.; BRUNT, J.; DOWNING, R.; HAGEDORN, J. E.; ROBERTSON, S. A. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 9, n. 6, p. 466-480, 2007.

HIMMELSEHER, S.; DURUEUX, M. E. Ketamine for perioperative pain management. **Anesthesiology**, v. 102, p. 211–220, 2005.

HIROTA, K., LAMBERT, D. G. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. **British Journal of Anaesthesia**, v. 77, n. 6, p. 441-444, 1996.

HOCKING, G.; COUSINS, M. J. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. **Anesthesia & Analgesia**, v. 97, p. 1730–1739, 2003.

HOPSTER, K.; VAN, A. W. Review Article Pain management for laminitis. **Equine Veterinary Education**, v. 31, n. 7, p. 384-392, 2019.

IDA, K. K.; MARUCIO, R. L.; GODOI, D. A. et al. Manejo da dor em equinos. **Brazilian Journal of Equine Medicine**, v.37, p.24-26, 2011.

JALES JUNIOR, L. H.; TEIXEIRA, M. J. Antidepressivos no tratamento da dor. In: TEIXEIRA, M. J.; BRAUM, F. H. O. J. L.; MARQUEZ, J. O.; LIN, T. Y. **Dor contexto interdisciplinar**. Curitiba: Maio, p. 613-31, 2003.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n. 1, p. 01-12, 2008.

KOLLIAS-BAKER, C.; COX, K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: BERTONE, J. J.; HORSPOOL, L. J. I. **Equine clinical pharmacology**, 1.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, cap.14, p.247-266, 2004.

KUSHIRO, T.; YAMASHITA, K.; UMAR, M. A.; MAEHARA, S.; WAKAIKI, S.; ABE, R.; SENO, T.; TSUZUKI, K.; IZUMISAWA, Y.; MUIR, W. W. Anesthetic and cardiovascular effects of balanced anesthesia using constant rate infusion of midazolam-ketamine detomidine with inhalation of oxygen-sevoflurane (MKM-OS anesthesia) in horses. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.67, n. 4, p. 379-384, 2005.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th ed. Ames: Blackwell Publishing; 2007. p. 241-72.

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

MACALLISTER, C.G.; MORGAN, S.J.; BORNE, A.T.; POLLET, R.A. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. **Journal of the American Veterinary Medicine Association**, v.202, n.1, p.71-77, 1993.

MARGARITIS, J.; COUPAR, I. M.; BENTLEY, G. A. Studies to determine whether there is tolerance or cross-tolerance to the antisecretory effect of morphine and clonidine in the rat intestine. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 43, p. 655–658, 1991.

MAX, M. B.; CULNANE, M.; SCHAFER, S. C.; GRACEY, R. H.; WALTHER, D. J.; SMOLLER, B; DUBNER, R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. **Neurology**, v. 37, p. 589-596, 1987.

McDONALD, J. F.; MILJKOVIC, Z.; PENNEFATHER, P. Use-dependent block of excitatory amino acid currents in cultured neurons by ketamine. **Journal of Neurophysiology**, v. 58, p. 251–266, 1987.

MELO JÚNIOR, J.; MATTOS JÚNIOR, E.; WILGES, C. H. M.; FRANCO, L. G. Controle da dor em animais de grande porte: Perspectivas para o uso do tramadol. **Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v. 8, n. 15, p. 502-516, 2012.

MUIR, W. W. Pain: Mechanisms and Management in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 467-480, 2010.

NATALINI, C. C.; ROBINSON, E.P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61,n. 12, p. 1579–1586, 2000.

NICHOLSON, A.; CHRISTIE, M. Opioid Analgesics. In: MADDISON, J.E; PAGE, S.; CHURCH, D. **Small Animal Clinical Pharmacology**. London: W B Saunders, p.251-269, 2002.

O'HAGAN, B. J. Neuropathic pain in a cat post-amputation. **Australian Veterinary Journal**, v. 84, p. 83– 86, 2006.

OLIVEIRA, A. P. L.; PAZ, C. F. R.; MALACARNE, B. D.; COTA, L. O.; WINTER, I.; FONSECA, I. M. C.; FERREIRA, A. L. P.; BORGES, J. H. S.; FALEIROS, R. R. Bota ortopédica de silicone de condensação no tratamento de laminite crônica. *Revista Acadêmica de Ciência Animal*, v. 15, n. 1, p. 239-240, 2017.

OLIVEIRA, I. R.; LIMA, P. A. P. Depressão e transtornos bipolares. In: STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas**. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi; p. 130-89, 2002.

OLSON, M. E.; FIERHELLER, E.; BURWASH, L.; RALSTON, B.; SCHATZ, C.; MATHESON-BIRD, H. The efficacy of meloxicam oral suspension for controlling pain and inflammation after castration in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, p. 724-730, 2015.

PIEREZAN, F.; RISSI, D. R.; RECH, R. R.; FIGHERA, R. A.; BRUM, J. S.; BARROS, C. S. L. Necropsy findings related to the cause of death in 335 horses: 1968-2007. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 3, p. 275-280, 2009.

POLYDORO, A. S. Estudo "in vitro" e "in vivo" da administração subaracnóide de opióides hiperbáricos em cavalos. Santa Maria, UFSM, 2006. 79p. Tese (Doutorado em Cirurgia Veterinária), Universidade Federal de Santa Maria, 2006.

PRICHETT, L. C.; ULIBARI, C.; ROBERTS, M. C.; SCHINEIDER, R. K.; SELLON, D. C. Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. **Applied Animal Behaviour Science**, v.80, n.1, p.31-43, 2003.

PUIG, M. M.; WARNER, W.; POL, O. Intestinal inflammation and morphine tolerance alter the interaction between morphine and clonidine on gastrointestinal transit in mice. **Anesthesiology**, v. 93, p. 219–230, 2000.

RAEKALLIO, M.; TAYLOR, P. M.; BENNETT, R. C. Preliminary investigations of pain and analgesia assessment in horses administered phenylbutazone or placebo after arthroscopic surgery. **Veterinary Surgery**, v. 26, n. 2, p. 150-155, 1997.

ROBERTSON, S. A.; SANCHEZ, L. C. Treatment of Visceral Pain in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 603-617, 2010.

ROBINSON, E. P. Preferential dermatomal analgesic effects of epidurally-administered morphine in horses. In: BRYDEN, D. I. **Animal pain and its control**. Sydney: University of Sydney; p. 417–21, 1994.

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

RUSBRIDGE, C.; JEFFERY, N. D. Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. **Veterinary Journal**, v. 175, p. 164–172, 2008.

SABANATHAN, S. Has postoperative pain been eradicated? **Annals of the Royal College of Surgeons of England**, v. 77, p. 202-209, 1995.

SAKATA, R. K. Tratamento da dor. In: YAMASHITA, A. M.; TAKAOKA, F.; AULER JUNIOR, J. O. C.; IWATA, N. M. **Anestesiologia-SAESP**, 5nd. ed. São Paulo: Atheuneu; p. 1165-1182, 2001.

SANTOS JUNIOR, MARCELO LAURENTINO. Miopatia pós-anestésica em equinos. Patos, UFCG. 2014, 53p. (Monografia submetida ao curso de Medicina Veterinária como requisito parcial para a obtenção do grau de Médico Veterinário), 2014.

SAWYNOK, J.; ESSER, M. J.; REID, A. R.; Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. **Journal Psychiatry e Neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 21-29, 2001.

SILVA JÚNIOR, J. R. Efeitos do tramadol isolado ou associado à xilazina em equinos. Jaboticabal, UNESP, 2009. 85p. Tese (Doutorado em Clínica Médica Veterinária), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 2009.

SINATRA, R. S.; HORD, A. H.; GINSBERG, B.; PREBLE, L. M. **Acute pain: mechanisms and management**. St Louis : Mosby-Year Book. p. 102–111, 1992.

STOELTING, R. K. **Pharmacology and physiology in anesthetic practice**, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; p. 77–112, 1999.

STOELTING, R. K.; MILLER, R. D. **Basics of anesthesia**, ed 5, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007.

SUBRAMANIAM, K.; SUBRAMANIAM, B.; STEINBROOK, R. A. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. **Anesthesia & Analgesia**, v. 99, p. 482-495, 2004.

TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. **Handbook of equine anaesthesia**. 1. Ed. London: W. B. Saunders, 1999.

TAYLOR, P. M.; PASCOE, P. J.; MAMA, K. R. Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today?. **The Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 18, p. 1-9, 2002.

TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. **Handbook of equine anaesthesia**. 3. Ed. London: W. B. Saunders, 2007

TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da Nocicepção e da Supressão da Dor. **Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial**, v. 1, n. 4, p. 329-334, 2001.

TEIXEIRA, F. M. Avaliação comparativa do efeito de fármacos anti-inflamatórios com a acupuntura no modelo de dor pós-incisional em ratos. Seropédica, UFRRJ, 2010. 77p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias), Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2010.

TOUTAIN, P. L.; AUTEFAGE, A.; LEGRAND, C. et al. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.17, p.459-469, 1994.

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

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

VIÑUELA-FERNÁNDEZ, I.; JONES, E.; WELSH, E. M.; FLEETWOOD-WALK, S. M. Pain mechanisms and implication for the management of pain in farm and companion animals. **The Veterinary Journal**, v.174, n.2, p.227-239, 2007.

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

WAGNER, A. E. Effects of stress on pain in horses and incorporating pain scales for equine practice. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 481-492, 2010.

WALDHOER, M.; BARTLETT, S. E.; WHISTLER, J. L. Opioid receptors. **Annual Review Biochemistry**, v. 73, p. 953–990, 2004.

WOOLF, C. J.; MANNION, R. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. **The Lancet**, v. 353, p. 1959–1964, 1999.

YUAN, C. S.; FOSS, J. F.; O'CONNOR, M, et al. Gut motility and transit changes in patients receiving long-term methadone maintenance. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 38, p. 931–935, 1998.