

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

GUILHERME LESSA SANCHES

**EFEITOS CLÍNICOS E ANTINOCICEPTIVOS DO BLOQUEIO DO NERVO
MENTONIANO EM PÔNEIS COM TRAMADOL 5% OU LIDOCAÍNA 2%**

Campos dos Goytacazes

2022

GUILHERME LESSA SANCHES

**EFEITOS CLÍNICOS E ANTINOCICEPTIVOS DO BLOQUEIO DO NERVO
MENTONIANO EM PÔNEIS COM TRAMADOL 5% OU LIDOCAÍNA 2%**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal na área de concentração de Reprodução e Saúde Animal.

Orientadora: Prof^a Paula Alessandra Di Filippo

Campos dos Goytacazes

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

UENF - Bibliotecas

Elaborada com os dados fornecidos pelo autor.

S211 Sanches, Guilherme Lessa.

Efeitos clínicos e antinociceptivos do bloqueio do nervo mentoniano em pôneis com tramadol 5% ou lidocaína 2% / Guilherme Lessa Sanches. - Campos dos Goytacazes, RJ, 2022.

65 f. : il.
Inclui bibliografia.

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias, 2022.
Orientadora: Paula Alessandra Di Filippo.

1. antinocicepção. 2. anestesia regional. 3. equinos. I. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. II. Título.

CDD - 636

GUILHERME LESSA SANCHES

**EFEITOS CLÍNICOS E ANTINOCICEPTIVOS DO BLOQUEIO DO NERVO
MENTONIANO EM PÔNEIS COM TRAMADOL 5% OU LIDOCAÍNA 2%**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal na área de concentração de Reprodução e Saúde Animal.

Aprovada em 25 de fevereiro de 2022

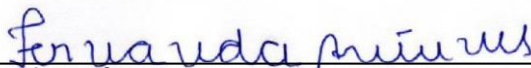
Banca Examinadora




Prof. Dr. Eutálio Luiz Mariani Vimenta – UFMG



Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno – UFPR



Prof. Dr. Fernanda Antunes – UENF



Prof. Dr. Paula Alessandra Di Filippo - UENF
(Orientadora)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois foi Ele que me permitiu chegar até aqui.

A meus pais por todo incentivo, mesmo que, muitas vezes, a distância. Sem vocês, eu jamais seria o que sou hoje.

À Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro e ao Setor de Grandes Animais do Hospital veterinário por toda a estrutura para a realização do experimento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

À minha orientadora professora Paula Alessandra Di Filippo pelo acolhimento, paciência e confiança durante todo esse percurso e por toda orientação na realização desse trabalho.

À professora Maristela de Cassia Seudo Lopes e ao professor Eutálio Luiz Mariani Pimenta por toda ajuda e disponibilidade.

Agradeço, também, às pós-graduandas do setor, Alessandra Pina, Andressa Alves, Francielli Gobbi, Laura Petrucci, Luiza Feitosa e Verônica Mendes, pela ajuda na realização deste experimento. Às residentes Ana Cláudia, Layanne Rocha, Caroline Fabres, Isadora Mathias e ao estagiário João. Sem vocês todos, seria impossível.

À professora Célia Quirino pela ajuda com a análise dos dados.

Aos proprietários Ângelo e Dante, que disponibilizaram os animais para a realização deste estudo.

À Claribel Silva, pelos conselhos e pelo seu bom-humor diário.

E não menos importante, às pôneis, Atasha, Ribalta, Cicareli, White, Rapadura, Biba do Catatau, Noiva e Safira, que foram peças fundamentais para a realização deste estudo.

RESUMO

SANCHES, G.L; Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Fevereiro, 2022. **Efeitos clínicos e antinociceptivos do bloqueio do nervo mentoniano em pôneis com tramadol 5% ou lidocaína 2%**. 2022. 65 p. Mestrado em Ciência Animal (dissertação), Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, 2022.

O tramadol é considerado um opioide atípico por ter ação em receptores opioides e por modular a recaptação de monoaminas. Além disso, apresenta ação na interrupção da condução nervosa em nervos periféricos de maneira reversível. Por via sistêmica a analgesia é limitada devido ao metabolismo do fármaco nos equinos, entretanto sua aplicação em nervos periféricos nessa espécie ainda é pouco explorada. Objetivou-se comparar os efeitos antinociceptivos do tramadol 5% e da lidocaína 2% no bloqueio do nervo mentoniano em equinos da raça Pônei Brasileiro. Foram avaliadas 8 éguas adultas ($6,4 \pm 2,3$ anos), não gestantes e com $142,2 \pm 25,5$ de peso corporal. Foram tranquilizadas com acepromazina 1% ($0,05 \text{mg/kg}$ de peso, IV) e, após 20 minutos, foi realizado o bloqueio com os tratamentos tramadol 5% (TT) ou lidocaína 2% (TL), ambos na dose total de 3 ml, em cada um dos forames mentonianos. Foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), temperatura retal (TR) e reações cutâneas (RC). A avaliação da nocicepção dos locais, lábio externo (LE), lábio interno (LI) e gengiva (GG) foi realizada com o Von Frey digital juntamente com a avaliação das reações do animal a cada estímulo e com isso foi determinado o tempo de latência (TDL) e o tempo de duração da antinocicepção (TDN). Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão e os resultados foram comparados pelo teste SNK. Para a variável tempo de duração foi realizada a análise de variância e as médias foram comparadas pelo teste T de student,, sendo as diferenças significativas se $p < 0,05$. Ocorreram alterações significativas nos valores de FC, FR, PAS, PAD e PAM entre os tempos de avaliação, sendo mais relacionados com os efeitos da acepromazina do que com os efeitos dos tratamentos. Não foram observadas RC. Não houve diferença significativa no TDL entre os tratamentos, entretanto houve diferenças entre o TDN entre as regiões LE e LI e entre os tratamentos TT e TL. O tempo de duração do tramadol 5% foi de $103,3 \pm 33,1$ minutos enquanto o da lidocaína foi de $69,0 \pm 32,7$ minutos. Assim, diante dos resultados conclui-se que o efeito antinociceptivo do tramadol 5% foi superior em relação a lidocaína 2% e as alteração dos parâmetros fisiológicos observadas foram transitórias e sem relevância clínica.

Palavras-chave: Antinocicepção, anestesia regional, equinos

ABSTRACT

SANCHES, G.L.; North Fluminense State University Darcy Ribeiro. February, 2022. **Clinical and antinociceptive effects of mental nerve block in ponies with 5% tramadol or 2% lidocaine**. 2022. 65 p. Master in Animal Science (dissertation), State University of Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes, 2022.

Tramadol is considered an atypical opioid because it acts on opioid receptors and modulates the reuptake of monoamines. In addition, it has action in reversibly interrupting nerve conduction in peripheral nerves. Systemically, analgesia is limited due to drug metabolism in horses, however its application in peripheral nerves in this species is still poorly explored. The objective was to compare the antinociceptive effects of 5% tramadol and 2% lidocaine on mental nerve block in Brazilian pony horses. Eight adult mares (6.4 ± 2.3 years), non-pregnant and with 142.2 ± 25.5 body weight were evaluated. They were tranquilized with 1% acepromazine (0.05 mg/kg of weight, IV) and after 20 minutes, the blockade was performed with the treatments 5% tramadol (TT) or 2% lidocaine (TL), both at a total dose of 3 ml, in each of the mental foramina. Heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (MAP) blood pressure, rectal temperature (RT), skin reactions (CR) were evaluated. The evaluation of nociception of the sites, external lip (LE), internal lip (LI) and gingiva (GG) was performed with the digital Von Frey together with the evaluation of the animal's reactions to each stimulus and with this the latency time was determined. (TDL) and duration of antinociception (TDN). Data were expressed as mean \pm standard deviation and results were compared using the SNK test. For the duration time variable, analysis of variance was performed and the means were compared by the student's T test, the differences were significant if $p < 0.05$. There were significant changes in the values of HR, RR, SBP, DBP and MAP between the evaluation times, being more related to the effects of acepromazine than to the effects of the treatments. No CR was observed. There was no significant difference in TDL between treatments, however there were differences between TDN between LE and LI regions and between TT and TL treatments. The duration of 5% tramadol was 103.3 ± 33.1 minutes while that of lidocaine was 69.0 ± 32.7 minutes. In view of the results, it is concluded that the antinociceptive effect of 5% tramadol was superior in relation to 2% lidocaine and the changes in physiological parameters observed were transient and without clinical relevance.

Keywords: Antinociception, regional anesthesia, horses

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Nervos cranianos periféricos da cabeça do equino. Ramos dos nervos facial (A) e trigêmeo (B): 1) nervo auriculopalpebral, 2) supraorbital, 3 e 4) nervos bucais dorsal e ventral. O nervo maxilar (5) entra no forame maxilar como nervo infraorbital (6), que envia ramos para os alvéolos dentais maxilares antes de emergir do forame infraorbital. O ramo mandibular do nervo trigêmeo entra no forame mandibular como nervo alveolar inferior (7) e supre a mandíbula e os alvéolos dentais inferiores antes que os ramos saiam pelo forame mental (8) como nervo mentoniano..... 21
- Figura 2.** (A) Crânio equino mostrando o nervo mentoniano emergindo do forame mentoniano (seta azul). (B) Paciente equino, mão superior demonstrando elevação do músculo depressor labial inferior com o polegar para facilitar a entrada da agulha no forame mentoniano (seta branca)..... 22
- Figura 3.** Azul - Região dessensibilizada após bloqueio perineural do nervo mentoniano. .. 42
- Figura 4.** Locais de avaliação: Parte interna do lábio inferior (amarelo); Pele do lábio inferior (verde); Região gengival abaixo do dente incisivo do canto (vermelho)..... 42
- Figura 5.** Fluxograma de coleta de dados 45
- Figura 6.** Período de latência em minutos do tratamento lidocaína (TL) e do tratamento tramadol (TT) aplicados no forame mentoniano de pôneis tranquilizados com acepromazina. 49
- Figura 7.** Tempo médio de duração em minutos dos efeitos antinociceptivos de todas as regiões avaliadas de pôneis tranquilizados com acepromazina e que receberam os tratamentos lidocaína (TL) e tramadol (TT) no forame mentoniano . LE- Lábio externo; LI – Lábio interno; GG – gengiva..... 50
- Figura 8.** Tempo médio de duração em minutos dos efeitos antinociceptivos do tratamento lidocaína (TL) e do tratamento tramadol (TT) aplicados no forame mentoniano de pôneis tranquilizados com acepromazina. 51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e temperatura retal (TR) de pôneis tranquilizados com acepromazina e submetidos à anestesia local do nervo mentoniano com lidocaína 2% e tramadol 5%. N= número de animais em avaliação de acordo com o tempo.....47

Tabela 2. Valores médios e desvios-padrão da estimulação mecânica com o Von Frey eletrônico (LNM) em cada tempo e por cada região de avaliação (LE, LI, GG) de pôneis tranquilizados com acepromazina e submetidos à anestesia local do nervo mentoniano com lidocaína 2%.52

Tabela 3. Valores médios e desvios-padrão da estimulação mecânica com o Von Frey eletrônico (LNM) em cada tempo e por cada região de avaliação (LE, LI, GG) e pôneis tranquilizados com acepromazina e submetidos à anestesia local do nervo mentoniano com tramadol 5%.53

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. OBJETIVO GERAL	13
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. JUSTIFICATIVA	13
4. REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1. Cloridrato de tramadol.....	14
4.1.1. Emprego do cloridrato de tramadol como anestésico local.....	15
4.1.2. Tramadol e seu uso local em procedimentos na cavidade oral	18
4.2 Cloridrato de lidocaína	19
4.3. Anatomofisiologia e anestesia locorregional na odontologia equina	19
4.4 Sedação e analgesia para procedimentos na região da cabeça em equinos ..	23
4.5. Testes de estímulo mecânico.....	24
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
CAPÍTULO I	36
1. INTRODUÇÃO	38
2.1 LOCAL	39
2.2 ANIMAIS	39
2.3 PREPARAÇÃO DOS ANIMAIS.....	39
2.4 VARIÁVEIS ANALISADAS.....	40
2.4.1 Frequência cardíaca (FC)	40
2.4.2 Frequência Respiratória (FR)	40
2.4.3 Pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD)	40
2.4.4 Temperatura Retal (TR).....	41
2.4.5 Avaliação do liminar nociceptivo mecânico (LNM).....	41
2.4.5.1 Regiões de avaliação da sensibilidade	41
2.4.6 Reação cutânea (RC)	43
2.4.7 Tempo de latência (TDL)	43
2.4.8 Tempo de duração da antinocicepção (TDN)	44
2.5 PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	44

2.7. MOMENTOS AVALIADOS.....	44
3. ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
4. RESULTADOS	46
5. DISCUSSÃO	54
6. CONCLUSÃO.....	59
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o censo agropecuário de 2017 (IBGE, 2018), no Brasil, há 4,2 milhões de equinos (*Equus caballus*), sendo o estado do Rio de Janeiro responsável por 82,9 mil animais. Sob o ponto de vista econômico, o complexo do agronegócio do cavalo no Brasil movimentava aproximadamente R\$ 16 bilhões de reais e gera aproximadamente 3 milhões de empregos anualmente. Em relação aos pôneis, estima-se que a criação nacional ultrapasse 40 mil animais em todo o país, com destaque para a região Sul, que concentra grande parte desse plantel (BRASIL, 2016).

A raça Pônei Brasileiro foi desenvolvida na região Sul do Brasil, após cruzamentos de pôneis da raça *Shetland*, da Escócia, com pôneis *Falabella*, da Argentina, podendo haver influências de animais do Uruguai e do Paraguai também. Não há, no entanto, informações detalhadas sobre o período em que ocorreu a formação da raça (ABCCPÔNEI, 2020). Já com o padrão racial apurado, o desejável para Pôneis Brasileiros é que a altura de cernelha não ultrapasse 100 cm para os machos e 110 cm para as fêmeas, sendo a estatura ideal 90 cm (QUIRINO et al, 2012). Um aspecto importante em relação à vitalidade, ao desempenho e à longevidade dos equinos é a saúde bucal (KERTESZ, 1993). Ainda assim e apesar de ser uma das especialidades mais antigas na medicina veterinária, a odontologia teve uma evolução lenta, devido à falta de conhecimento dos práticos e a falta de estudos científicos até o século XX (ROSCOE, 2007). A rotina de exames e tratamentos veterinários relacionados a cabeça são frequentes, principalmente procedimentos odontológicos, os quais são geralmente mal tolerados pelo cavalo e podem resultar em evasão potencialmente violenta, impedindo a conclusão segura das intervenções (TREMAINE, 2007).

Em razão do comportamento bastante variável, podendo ser determinado pelo manejo e influenciado pela raça do animal, a utilização de fármacos tranquilizantes e ansiolíticos torna-se essencial para realização de procedimentos relacionados à cavidade oral (AGUIAR, 2004). Em muitas situações, o emprego de técnicas de anestesia regional e/ou local juntamente à prévia sedação do animal tornam-se necessárias pois, além de produzirem analgesia satisfatória e permitirem a redução de analgésicos por via sistêmica, facilitam o manuseio do animal. (TREMAINE, 2007).

Uma alternativa aos anestésicos locais convencionais são os opioides exercendo efeitos anestésicos no local de aplicação, como meperidina, fentanil, morfina e o tramadol, este último vem demonstrando efeitos na interrupção da condução nervosa em humanos e animais de maneira reversível (POWER et al., 1991; ACALOVSKI, 1995; PANG, et al., 1998; SOUSA et al., 2012). Em animais, o uso do tramadol em bloqueios de nervos periféricos é descrito na anestesia do nervo ciático em ratos, na infiltração subcutânea para biópsia de pele em equinos e na anestesia do nervo infraorbitário, também em equinos (TSAI, CHANG e JOU, 2001; CASSU et al., 2006; FERRÃO, 2014). Seu possível mecanismo de ação de acordo com Mert et al. (2002) é que atuaria bloqueando os canais de Na^+ assim como os anestésicos locais. A maioria dos estudos envolvendo o uso do tramadol em equinos estão relacionados a avaliações farmacocinéticas e farmacodinâmicas sistêmicas deste fármaco (KNYCH et al., 2013; FRANCO et al., 2014).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi comparar os efeitos antinociceptivos do tramadol 5% e da lidocaína 2% no bloqueio perineural do nervo mentoniano em Pôneis Brasileiros e avaliar possíveis efeitos clínicos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos antinociceptivos e clínicos do tramadol como agente local no bloqueio perineural do nervo mentoniano em pôneis em comparação com a lidocaína.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a duração do bloqueio do nervo mentoniano com o tramadol por meio da estimulação mecânica com o Von Frey Eletrônico;
- Comparar o efeito antinociceptivo do tramadol com a lidocaína quando empregados no bloqueio do nervo mentoniano.
- Avaliar possíveis alterações na frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial e temperatura;
- Avaliar possíveis reações alérgicas locais após a aplicação do tramadol

3. JUSTIFICATIVA

Os bloqueios locorreionais em cabeça, com os anestésicos locais convencionais, já estão bem consagrados na literatura, porém alguns estudos demonstram que os opioides também são responsáveis pela interrupção da condução nervosa de forma reversível em humanos e em algumas espécies animais (SHRESTHA e BISTA, 2005; CASSU, 2006; KARGI, BABUCCU e ALTUNKAYA, 2008; KARGI, ISIKDEMIR E TOKGOZ, 2010; FERRÃO, 2014; JENDI e TALATHI, 2019). Dessa maneira, este estudo poderá contribuir como alternativa aos anestésicos locais convencionais nos bloqueios anestésicos realizados na odontologia equina, baseando-se nesta metodologia. Ampliando-se, dessa forma, a gama de possibilidades na escolha de fármacos, além de conferir uma nova característica para o uso do tramadol em equinos.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Cloridrato de tramadol

O cloridrato de tramadol é um fármaco com ação em receptores μ opioides e receptores não opioides, sendo considerado um opioide atípico. Promove ativação a nível central de mecanismos inibitórios da dor leve a moderada (MATTHEWS et al., 2009; YANARATES et al., 2010). Esse fármaco foi sintetizado em 1962 pela Grunenthal GmbH, uma empresa farmacêutica com sede em Aachen na Alemanha, e registrado no Reino Unido e nos EUA em 1994 e 1995, respectivamente, estando disponível para tratamento da dor desde 1977 (OMS, 2014).

Quando administrado em humanos, o tramadol é metabolizado no fígado em O-desmetil-tramadol (M1), conhecido por ser o principal metabólito ativo com afinidade 200 vezes maior no receptor μ -opioide do que o tramadol na forma inalterada, este último apresenta uma afinidade pelo receptor 6000 vezes menor que a morfina (GROND e SABLLOTZKI, 2004). Já em cavalos, por via oral, o metabólito M1 é produzido de maneira eficiente, porém é rapidamente conjugado com o ácido glicurônico, de modo que a fração de M1 conjugada no plasma é baixa (KNYCH et al., 2013).

Possui também efeitos sobre receptores monoaminérgicos, inibindo a recaptação da noradrenalina e serotonina, ativando as vias descendentes, suprimindo a transmissão nociceptiva na medula espinhal (DRIESSEN, REIMANN e GIERTZ, 1993; SCOTT & PERRY, 2000; BOZKURT, 2005). É comercializado como uma mistura racêmica e possui dois enantiômeros, o enantiômero (+) inibe a recaptação da serotonina, enquanto o enantiômero (-) inibe a recaptação da noradrenalina (GROND e SABLLOTZKI, 2004).

Todos os efeitos ocorrem de maneira sinérgica nas vias descendentes inibitórias do sistema nervoso central e promovem modulação nos neurônios de segunda ordem na medula espinhal (DOHERTY; VALVERDE, 2008). Tais vias têm origem em partes do tronco cerebral, como no núcleo da rafe, na substância cinzenta periaquedutal, no *locus ceruleus*, na porção ventromedial do bulbo e nas vias reticuloespinhais. Todas essas projetam-se sobre a medula espinhal e promovem redução da condução de estímulos dolorosos em humanos e animais (GOFFAUX et al., 2007).

Em equinos, o tramadol, quando administrado por via intramuscular, intravenosa ou oral não causou efeito antinociceptivo e nem analgésico em modelos experimentais (SHILO et al., 2008; CARREGARO et al., 2014). Entretanto Guedes e colaboradores (2012), utilizando cetamina na dose de 0,6mg/kg/h durante 6 horas associada a 5mg/kg de tramadol por via oral em cavalos com laminite, observaram redução das variáveis de pressão arterial e melhora do apoio ao solo no membro afetado. Outro estudo realizado por Guedes et al. (2016) sugeriu que a dose de 10mg/kg de tramadol produz níveis satisfatórios de M1 capazes de promover analgesia em cavalos com laminite crônica. Entretanto na dose de 10mg/kg Guedes et al. (2014) relataram episódio de cólica em cavalos que receberam o tratamento por dias consecutivos, sem alterações significativas nos parâmetros fisiológicos.

Pela via epidural, as doses de 0,5 a 1,0 mg/kg promoveu antinocicepção mecânica e elétrica por 3 a 6 horas (DEROSSI et al., 2013). Além disso, nesta via, não é comum a ocorrência de efeitos adversos como depressão respiratória, constipação ou sedação, efeitos esses que são característicos dos agonistas μ (NATALINI; ROBINSON, 2000; SHILO et al., 2008).

4.1.1. Emprego do cloridrato de tramadol como anestésico local

Os anestésicos locais convencionais são fármacos efetivos no controle e tratamento da dor nos períodos trans e pós-operatórios, desde que empregados de maneira correta (GARCIA, 2015). Promovem interrupção de forma reversível da condução de potenciais de ação nos neurônios a partir do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes na membrana nervosa. Desse modo, a permeabilidade da membrana neuronal ao sódio é alterada, evitando-se a despolarização e a condução do impulso. Nas concentrações ideais, bloqueiam a transmissão dos impulsos autonômicos, sensoriais e motores somáticos. (OTERO, 2005).

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que alguns opioides têm ação anestésica no local em que são aplicados (POWER et al., 1991; BRAU et al., 2000). Um desses opioides é o cloridrato de tramadol, que clinicamente tem sido usado por muitos anos no tratamento da dor leve a moderada, produzindo analgesia contra vários tipos de dor, incluindo pós-operatório obstétrico, câncer terminal e dor neuropática em humanos e algumas espécies animais (SCOTT & PERRY, 2000).

Na condução neural, o bloqueio produzido pelo tramadol pode ser resultado de mecanismos específicos mediados por receptores opioides ou de efeitos inespecíficos da membrana (JAFFE e ROWE, 1996). Em um estudo realizado por Tsai, Chang e Jou (2001), foram descartados quaisquer efeitos sistêmicos, pois, ao se utilizarem o tramadol diretamente sobre o nervo ciático de ratos e a solução salina no nervo contralateral, não houve alterações no membro tratado com solução salina. O efeito reversível do tramadol sobre o nervo ciático indica que a condução nervosa é interrompida temporariamente, semelhante ao efeito produzido pelos anestésicos locais (FERNANDEZ-GALINSKI et al., 1996).

Já Mert et al. (2002) propuseram que o tramadol pode seguir a via hidrofóbica como a benzocaína, passando através da membrana nervosa e bloqueando os canais de Na^+ . Em outro estudo realizado por Mert et al. (2001), sugeriu-se que o tramadol pode ter um efeito de anestésico local com um mecanismo diferente de ação da lidocaína, podendo ainda ser potencializado pela presença de Ca^+ . O mecanismo de ação também não está relacionado à presença de receptores opioides nos nervos, pois o tratamento com a naloxona (antagonista opioide) falhou ao antagonizar o efeito antinociceptivo produzido pelo tramadol (TSAI, CHANG e JOU, 2001; MERT et al., 2007). Este achado é consistente com estudos anteriores sobre fentanil, meperidina e sufentanil e sugere que tais efeitos são provavelmente mediados por um mecanismo não opioide (POWER et al., 1991).

A classificação como anestésico local requer não apenas anestesia local clínica, mas também bloqueio característico dos canais de Na^+ voltagem dependentes (TSAI, CHANG e JOU, 2001). Dalkilic et al. (2009) sugeriram que os canais de Na^+ em fibras de condução rápida são mais suscetíveis ao efeito do tramadol que os canais de Na^+ em fibras de condução lenta. Nesse sentido, pode-se considerar que, clinicamente, o tramadol pode ter propriedades de um anestésico local.

A eficácia do tramadol como anestésico local foi relatada pela primeira vez por Pang et al (1998). Nesse estudo descobriram que o tramadol produziu uma redução na sensação de picada, toque e frio quando era injetado por via intradérmica no antebraço. No ano seguinte, Pang et al (1999) demonstraram que o tramadol foi eficaz na redução da dor na injeção de propofol e identificaram que produzia uma atividade analgésica periférica em humanos. Desde então, têm sido relatados, na literatura, diversos estudos demonstrando a atividade anestésica do tramadol quando

administrado nos nervos periféricos, intradérmico e em mucosas, produzindo efeitos antinociceptivos. (SHRESTHA e BISTA, 2005; CASSU et al., 2006; KARGI, BABUCCU e ALTUNKAYA, 2008; KARGI, ISIKDEMIR E TOKGOZ, 2010; JENDI e TALATHI, 2019).

Como exemplo, quando associado a anestésicos locais, no bloqueio do nervo peniano dorsal em crianças submetidas a circuncisão, o tramadol prolongou a analgesia por até 18 horas (SHRESTHA e BISTA, 2005). Outro estudo com a mesma técnica de bloqueio local demonstrou que a associação de tramadol com adrenalina permitiu a realização do procedimento de circuncisão de forma satisfatória, reduzindo o consumo de analgésicos sistêmicos em até cinco vezes quando comparado ao outro grupo, que utilizou prilocaína associada à adrenalina (KARGI, ISIKDEMIR E TOKGOZ, 2010).

Da mesma maneira, quando comparado à prilocaína, o tramadol mostrou efeitos semelhantes na excisão de lesões cutâneas em humanos, não havendo diferença alguma no bloqueio sensitivo entre as duas substâncias (ALTUNKAYA et al., 2003). Em um outro estudo, realizado por Hanci e colaboradores (2012), na avaliação histológica e clínica de feridas de ratos que foram infiltradas com bupivacaína e lidocaína, observou-se redução da produção de colágeno e da resistência à ruptura da ferida. Também ocorreu aumento significativo nos escores de edema, vascularização e inflamação quando comparados à infiltração de tramadol, o que levou à conclusão de que o tramadol pode ser usado para anestesia infiltrativa de feridas sem efeito adverso no processo de cicatrização.

Entretanto, alguns autores relatam que o tramadol, quando injetado por via intradérmica, pode provocar uma reação alérgica local, provavelmente pela possível liberação de histamina (ACALOVSKI et al., 2001; ALTUNKAYA et al., 2003). O assunto não apresenta consenso entre os autores, uma vez que outros estudos demonstraram que o tramadol não provoca efeitos adversos ou indesejáveis quando administrados por via subcutânea (VAHABI et al., 2011; JENDI E TALATHI, 2019), não havendo diferença na reação local entre o tramadol e a lidocaína quando injetados no subcutâneo (KARGI, ISIKDEMIR E TOKGOZ, 2010; VAHABI et al., 2011).

4.1.2. Tramadol e seu uso local em procedimentos na cavidade oral

Como já foi abordado, o cloridrato de tramadol, há pelo menos duas décadas, demonstrou efeitos além de analgesia sistêmica, sendo comparado aos anestésicos locais por promover efeitos semelhantes aos da lidocaína por muitos pesquisadores. Tem sido utilizado também como único agente anestésico para excisão de tumores de tecidos moles, procedimentos de circuncisão e para cirurgia de reparação de tendão em lesões nas mãos (KARGI, BABUCCU e ALTUNKAYA, 2008; KARGI, ISIKDEMIR E TOKGOZ, 2010; VAHABI et al., 2011).

O primeiro estudo relacionado a cavidade bucal utilizando-se o tramadol como anestésico local foi realizado na extração dentária de molar superior em humanos. Um total de 50 pessoas, divididas em dois grupos, receberam tramadol ou tramadol associado a adrenalina. A aplicação foi realizada com a técnica de infiltração supraperiosteal. Os autores concluíram que a associação do tramadol com a adrenalina forneceu melhores efeitos antinociceptivos (AL-HAIDERI, 2013).

Da mesma forma, outro estudo realizado em humanos por Jendi e Talathi (2019) comparou os efeitos do tramadol com a lidocaína quando aplicados no tecido mole na altura do canino superior. Foi administrado um mesmo volume em cada um dos lados para a determinação do período de latência, duração e qualidade do bloqueio. Concluiu-se que o tramadol possui um efeito anestésico local semelhante à lidocaína quando injetado em tecidos moles da boca e que pode ser usado em cirurgias orais nesses tecidos.

A aplicação do tramadol no local cirúrgico para tratamento da dor aguda após a extração do terceiro dente molar foi objeto de pesquisa do Gonul et al. (2015), com um grupo de 60 pessoas. Os resultados demonstraram que a sua administração é eficaz, segura e confiável para reduzir a dor aguda no pós-operatório nessas condições, reduzindo o consumo de analgésicos sistêmicos nas primeiras 48 horas.

Por outro lado, em animais, o trabalho realizado por Ferrão (2014) em equinos, utilizou o tramadol como agente local no nervo infraorbitário e demonstrou efeito na interrupção da condução sensitiva e motora do nervo infraorbitário esquerdo, de forma reversível, utilizando estímulo com agulha e pinçamento da região como métodos de avaliação, com um efeito máximo de aproximadamente 140 minutos.

4.2 Cloridrato de lidocaína

Os anestésicos locais são fármacos que bloqueiam de forma reversível a condução do estímulo nervoso no local onde são aplicados, possuem ação nos canais iônicos na membrana celular neuronal, impedindo assim a neurotransmissão do potencial. Os fármacos ligam-se ao local hidrofílico do canal de sódio (Na^+) presente na superfície interna da membrana celular, bloqueando a ativação do canal (HOCKING et al., 2013).

Dentre os anestésicos locais, está a lidocaína, que é hidrossolúvel e possui pKa de 7,9, o mais próximo do pH fisiológico em comparação aos outros anestésicos locais. É comumente empregado na prática clínica na anestesia tópica, infiltrativa, perineural e intra-articular. Apresenta curto período de latência, que pode variar de 1 a 5 minutos por via subcutânea, intramuscular ou em bloqueios perineurais, além de moderada duração de ação que varia de 60 a 120 minutos (MASSONE e CORTOPASSI, 2010; LUNA e CARREGARO, 2019).

Em equinos, a dose vai depender do local de administração, sendo que doses acima de 7mg/kg podem causar intoxicação, entretanto, doses acima de 4mg/kg já podem desencadear convulsão em cavalos. Dentre os sinais de intoxicação podemos citar, tremores, movimentos intermitentes de piscar os olhos, ansiedade e alterações cardiorrespiratórias. Em nervos periféricos, não há relatos de toxicidade com a lidocaína e com nenhum dos anestésicos locais (LUNA e CARREGARO, 2019). No bloqueio perineural do nervo mentoniano em equinos, o volume de lidocaína recomendado pode variar de 3 a 5 ml (RICE, 2017).

4.3. Anatomofisiologia e anestesia locorregional na odontologia equina

A sedação com diferentes classes farmacológicas pode ser realizada como único método de imobilização em procedimentos pouco invasivos, entretanto nem sempre é o suficiente e o equino ainda pode sentir algum desconforto. Dessa maneira, levando-se em consideração o bem-estar animal, é altamente desejável buscar outros meios para promover maior conforto do animal durante o procedimento (TREMINE, 2007).

Assim o uso de técnicas de anestesia regional ou local produzem sedação mais segura, doses menores de sedativos e, conseqüentemente, redução do tempo para realização dos procedimentos. Dentre essas técnicas, pode-se citar a infiltração local, a aplicação tópica e a anestesia perineural de um ramo nervoso (TREMAINE, 2007). Especificamente para odontologia, os bloqueios regionais são realizados com a deposição de substâncias ao redor dos nervos infraorbital, pterigopalatino, mentoniano e alveolar inferior, além dos ramos do nervo maxilar e mandibular, de forma que a condução nervosa seja interrompida de maneira reversível (RICE, 2017).

O nervo maxilar é responsável pela parte sensorial da pálpebra inferior, da mucosa nasal, dos dentes superiores, do lábio superior e da narina. Já na fossa pterigopalatina, divide-se em: nervo zigomático, nervo pterigopalatino, nervo infraorbital. O nervo pterigopalatino emerge da face profunda do nervo maxilar e prossegue rostralmente pelo forame da maxila inervando áreas da cavidade nasal e palato. Pelo mesmo forame segue o nervo infraorbital que reaparece rostralmente na face através do forame infraorbital e projeta ramos alveolares para os dentes molares e ramos incisivos para os dentes incisivos ipsilaterais da maxila e inerva ainda a pele da narina, a pele e a mucosa do focinho e o lábio superior (KONIG; LIEBICH, 2016).

Já o nervo mandibular é tanto sensorial quanto motor e fornece a inervação motora para os músculos voltados para a apreensão e mastigação e propicia inervação sensorial para a cavidade bucal, a língua, os dentes mandibulares, o lábio inferior e partes da pele da face, por meio de diversos ramos nervosos que partem dele. O nervo mandibular termina ao se bifurcar nos nervos lingual e alveolar inferior. O nervo alveolar inferior passa entre os músculos pterigóideos medial e lateral. Antes de penetrar o canal mandibular na altura do forame da mandíbula, emite ainda alguns ramos motores. Ao penetrar no canal mandibular, fornece nervos sensoriais alveolares para os dentes mandibulares e reaparece no forame mentoniano como o nervo mentoniano, o qual inerva a pele e a mucosa do lábio inferior e do mento (figura 1) (KONIG; LIEBICH, 2016).

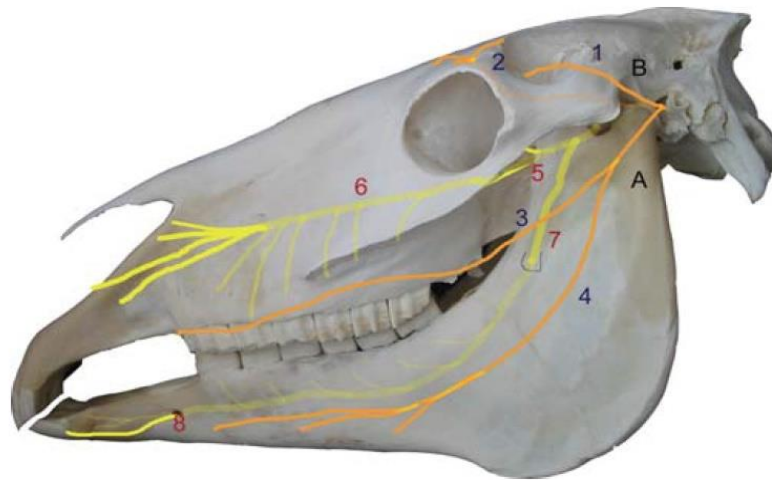


Figura 1. Nervos cranianos periféricos da cabeça do equino. Ramos dos nervos facial (A) e trigêmeo (B): 1) nervo auriculopalpebral, 2) supraorbital, 3 e 4) nervos bucais dorsal e ventral. O nervo maxilar (5) entra no forame maxilar como nervo infraorbital (6), que envia ramos para os alvéolos dentais maxilares antes de emergir do forame infraorbital. O ramo mandibular do nervo trigêmeo entra no forame mandibular como nervo alveolar inferior (7) e supre a mandíbula e os alvéolos dentais inferiores antes que os ramos saiam pelo forame mentual (8) como nervo mentoniano.

Fonte: Adaptado de Tremaine (2007)

Já na arcada inferior, o nervo mandibular se ramifica dando origem ao nervo alveolar inferior, que, uma vez bloqueado, permite procedimentos a nível mandibular em todo o corpo da mandíbula, tecidos moles e dentes ipsilaterais. Este último ainda se ramifica e dá origem ao nervo mentoniano, que emerge no forame mentoniano. Dessa forma, para fornecer anestesia aos dentes incisivos e caninos ipsilaterais o bloqueio deve ser feito com a introdução da agulha dentro do forame, pois, caso seja realizado fora do forame, a dessensibilização ocorrerá apenas na pele e mucosa do lábio inferior. (Figura 2) (RICE, 2017; LUNA e CARREGARO, 2019).

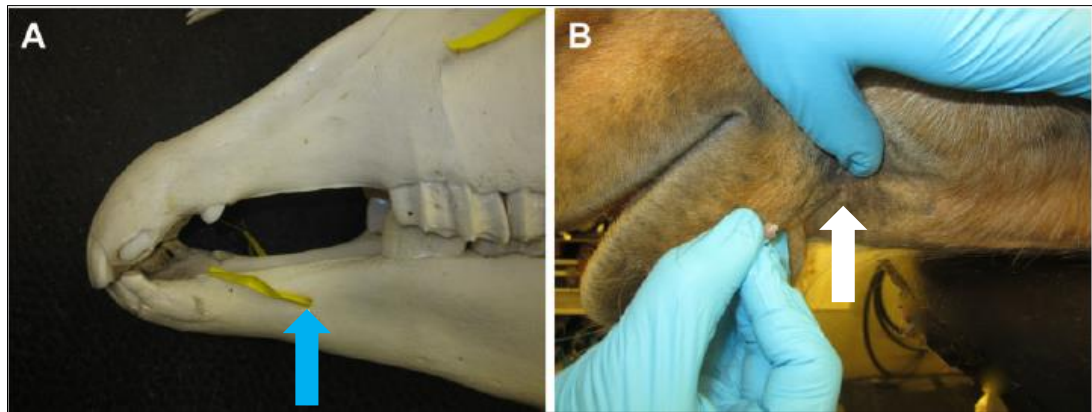


Figura 2. (A) Crânio equino mostrando o nervo mentoniano emergindo do forame mentoniano (seta azul). (B) Paciente equino, mão superior demonstrando elevação do músculo depressor labial inferior com o polegar para facilitar a entrada da agulha no forame mentoniano (seta branca).

Fonte: Adaptado de Rice (2017).

Em um estudo realizado por Cortes e colaboradores (2019), utilizou-se ultrassonografia com doppler para identificação de possíveis estruturas vasculares potencialmente capazes de causar hemorragia quando o bloqueio é realizado nos nervos maxilar, infraorbitário, alveolar inferior e mentoniano. Concluíram, assim, que, em relação aos nervos infraorbitário e mentoniano, as artérias e veias que os acompanham possuem um calibre muito reduzido. Dessa maneira, o bloqueio desses dois nervos tem menores chances de uma punção arterial ou venosa quando realizado às cegas, evitando possíveis complicações. Ressalta-se que todos os bloqueios nervosos devem ser realizados mediante prévia assepsia no local (TREMAINE, 2007; RICE, 2017).

Tanner e Hubbell (2019) realizaram um estudo retrospectivo avaliando a incidência de eventuais complicações relacionadas aos bloqueios regionais na odontologia equina. Em relação ao bloqueio do nervo mentoniano, apenas um animal desenvolveu um hematoma na entrada do forame, resolvido espontaneamente em 24 horas. De modo geral, para redução da taxa de complicações em qualquer bloqueio regional de cabeça são necessários: redução do volume anestésico, colocação precisa da agulha, familiaridade com a anatomia facial, sedação adequada, técnica asséptica e esterilidade da substância anestésica (TANNER e HUBBELL, 2019).

4.4 Sedação e analgesia para procedimentos na região da cabeça em equinos

Em procedimentos realizados com o equino sedado em posição quadrupedal, já é sabido que os riscos inerentes à anestesia geral serão reduzidos (JOHNSTON et al., 2002). Dentre as vantagens, tem-se maior facilidade em procedimentos essenciais de diagnóstico, como exame oral completo e estudos radiográficos. Diagnósticos mais avançados também podem ser realizados em um equino sedado, como a tomografia computadorizada, a cintilografia, a ultrassonografia e a sinoscopia. A coleta de amostras para análises histopatológicas, microbiológicas, virais e parasitárias também é possível. Grande parte dos procedimentos dentários pode ser realizada em um equino em pé sedado, como: odontoplásticos, periodontais, endodônticos, ortodônticos, ortopédicos, em tecidos moles e exodontia (MENZIES e EASLEY, 2014).

A sedação de boa qualidade para esses procedimentos é caracterizada por uma posição constante com ataxia mínima, sem mover a cabeça ou a língua, e sem resistir ao procedimento. O ideal é que ocorram efeitos cardiovasculares, renais e gastrointestinais mínimos e recuperação rápida. A sedação também deve ser realizada em um ambiente controlado, com boa iluminação, ausência de ruídos externos e com suporte de cabeça ajustável. Além disso, protetores para os olhos e ouvidos ajudam a reduzir os estímulos externos, evitando a necessidade de doses maiores e reduzindo os efeitos adversos (MENZIES e EASLEY, 2014).

Muitos fármacos podem ser utilizados na sedação de equinos, porém a maioria dos agentes existentes proporcionam algum grau de efeitos indesejáveis (FANTONI et al., 1999). Os fármacos agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos têm sido relatados como o grupo farmacológico mais empregado para procedimentos odontológicos que requerem sedação e analgesia (LOVE et al., 2011). Os principais agentes desta classe utilizados em equinos são a xilazina, a detomidina, a romifidina e a dexmedetomidina (CARREGARO e FREITAS, 2019).

Outra classe utilizada é a dos fenotiazínicos, com destaque especial para a acepromazina que é o segundo mais utilizado na sedação de equinos, ficando atrás apenas da xilazina (WOHLFENDER et al., 2015). A acepromazina facilita o manejo do animal em posição quadrupedal por causar diminuição a estímulos do ambiente sem a perda de consciência. A depressão central das fenotiazinas é causada por interações com as vias dopaminérgicas do cérebro, onde ocorre o bloqueio primário

dos receptores pós-sinápticos de dopamina (D2) no gânglio basal, no sistema límbico e no sistema de ativação reticular (GROSS, 2001; DRIESSEN et al., 2011).

Em comparação com os alfa-2 agonistas, tem a vantagem de promover tranquilização, sem causar intensa ataxia, o que favorece seu uso em muitas situações. As doses comumente utilizadas para equinos são 0,03 mg/kg a 0,1 mg/kg, por via intramuscular ou intravenosa, tendo um período de latência de 10 a 20 minutos, com pico do efeito entre 60 e 90 minutos e efeito residual de até 6 horas, dada a lenta biotransformação desse fármaco na espécie (CARREGARO e FREITAS, 2019).

Ademais, promove ação antagonista dos receptores alfa 1 adrenérgicos presentes nos vasos sanguíneos, causando vasodilatação e hipotensão, podendo a pressão ser reduzida em até 30%. Com isso, pode ocorrer taquicardia compensatória em razão da redução da pressão arterial, porém essa redução nem sempre é observada já que a depressão central e o bloqueio simpático podem evitar o estímulo do coração pelo sistema simpático. Outro efeito dessa classe de fármaco, apesar de raro, é a exposição peniana, sendo associada a doses superiores a 0,4mg/Kg, muito além da recomendada (CARREGARO e FREITAS, 2019).

4.5. Testes de estímulo mecânico

A estimulação com a ponta de agulha é a técnica mais simples para avaliar uma resposta de retirada a um estímulo cutâneo e foi muito utilizada na avaliação analgésica de diversas substâncias em várias espécies. Porém a estimulação repetitiva pode acabar produzindo lesões ao tecido e em algumas situações piorar o processo inflamatório, além de não ser um método objetivo de avaliação (Matthews, 1992).

A realização dos testes nociceptivos com utilização do estímulo mecânico requer necessariamente o auxílio de alguns equipamentos específicos para avaliação da nocicepção. Um deles é o *Topcat Metrolgy Ltd, UK*, o qual consiste em um dispositivo pneumático adaptado a cães e gatos com um pino pontiagudo fixado normalmente em contato com a pele. Ao acionar um botão remotamente, inicia-se um estímulo mecânico de forma gradual até que ocorra uma resposta aversiva ou até que um valor de corte seja atingido, normalmente de 20 Newtons (LUNA et al., 2015).

Outros dispositivos são os filamentos de Von Frey, utilizados para determinar parâmetros de origem mecânica, tátil, avaliar processos nociceptivos e “wind-up”, uma vez que suas hastes podem ser transformadas em valores de unidades de força em gramas (g). Com isso, a avaliação passa a ter um caráter mais objetivo. Esse método permite obter dados sobre a força mecânica exercida sobre a pele sem provocar lesão tecidual, o que representa vantagem em relação a outros métodos (VALADÃO, MAZZEI e OLESKOVICZ, 2002).

Os filamentos são feitos de nylon e apresentam diferentes espessuras, são pressionados perpendicularmente à pele e, dependendo da força aplicada, podem estimular fibras do tipo A β e A δ , entretanto não estimulam fibras do tipo C, exceto em condições de hiperalgesia e alodinia (KEIZER et al., 2008). Em cavalos, foram utilizados para testar a sensibilidade da ferida na pele suturada (RÉDUA et al. 2002), avaliar a sensibilidade sensorial (LANSADE, PICHARD E LECONTE, 2008) e avaliar a sensação tátil após aplicação tópica de anestésicos locais (SÖBBELER e KÄSTNER, 2018).

Como alternativa ao modelo tradicional dos filamentos de von frey, os modelos eletrônicos estão sendo desenvolvidos e testados em diferentes espécies (CUNHA et al., 2004; FRANCO et al., 2014). Os modelos eletrônicos apresentam várias vantagens quando comparados ao método clássico, como a redução do número de tentativas requeridas para avaliar o limiar nociceptivo; a eliminação de problemas na padronização dos filamentos; a possibilidade de gravação automática da força aplicada no teste e a estimulação de uma mesma área na região avaliada. (VIVANCOS et al., 2004; CUNHA et al., 2004, FRANCO et al., 2014).

Na avaliação do potencial antinociceptivo do tramadol envolvendo seu uso por via intravenosa Franco et al., (2014) através de estímulos mecânicos com o von frey eletrônico não observou nenhum efeito sobre o LNM de equinos saudáveis, isso pode ser explicado considerando que o método de von Frey, quando aplicado sobre tecidos saudáveis, atua sobre fibras do tipo A preferencialmente (LE BARS et al., 2001) e que doses clínicas de opioides agonistas μ deprimiriam a atividade de fibras do tipo C em maioria (Jurna e Heinz 1979). Dhanjal et al (2009) também obtiveram resultado parecido ao avaliarem os efeitos de diferentes doses de tramadol por via intravenosa por meio do teste de estimulação térmica, não observando nenhum efeito antinociceptivo.

Além desses, um outro equipamento é o algômetro ou dinamômetro, que pode ser usado para avaliar a eficácia dos medicamentos administrados por via intravenosa (GRIMSRUD et al., 2012; REZENDE et al., 2015), por via peridural (VAN LOON et al., 2012) e para o exame de claudicação após anestesia regional e local em cavalos (JORDANA et al., 2014, PAZ et al., 2016).

A algometria de pressão é uma técnica em que um examinador aplica, de forma gradual, uma pressão sobre determinada área do corpo com o objetivo de estabelecer o limiar nociceptivo mecânico (MNT). Este limiar é definido como a menor pressão aplicada capaz de causar uma resposta à dor. Valores de MNT mais altos são associados à dor reduzida e valores mais baixos a um aumento de dor ou sensibilidade (HAUSSLER et al., 2007). A algometria de pressão mostrou ser um método confiável e válido para avaliar objetivamente a dor musculoesquelética em humanos (MELIA et al., 2015). No início do século, entrou no campo da pesquisa equina e tornou-se uma técnica potencialmente objetiva para avaliar nocicepção em cavalos (HAUSSLER e ERB, 2006).

Nesse animais, a algometria de pressão foi considerada uma ferramenta objetiva e não invasiva para avaliar os limiares nociceptivos mecânicos (HAUSSLER e ERB, 2006) em várias áreas do corpo (LOVE, MURREL e WHAY, 2011). Apesar disso, na área da face em equinos, apenas um trabalho, realizado por Veres-Nyéki et al. (2020), avaliou o MNT utilizando um algômetro de pressão, chegando à conclusão de que sua aplicação fornece medições confiáveis em cavalos saudáveis

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABCCPÔNEI. **Associação Brasileira dos Criadores de Cavalos Pônei**. Disponível em <<https://site.ponei.org.br/histoacuteria.html>>: Acesso em 22/04/2020.
- ACALOVSKI, I.; CRISTEA, T. Intravenous regional anesthesia with meperidine. **Anesthesia and Analgesia**, v. 81, p. 539-543, 1995.
- ACALOVSKI, I.; CRISTEA, T.; MARGARIT, S.; GAVRUS, R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, p. 209-223, 2001.
- AGUIAR, A. Contenção química de equinos e ruminantes. In: FEITOSA, FLF **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2004.
- AL-HAIDERI, Y.A. Comparison of local anesthetic efficacy of tramadol hydrochloride (with adrenaline) versus plain tramadol hydrochloride in the extraction of upper molar teeth. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, v. 71, n. 12, p. 2035-2038, 2013.
- ALTUNKAYA, H.; OZER, Y.; KARGI, E.; BABUCCU, O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. **British Journal of Pharmacology**, v. 90, n. 3, p. 320-322, 2003.
- BOZKURT, P. Use of tramadol in children. **Pediatric Anesthesia**, v.15, n. 12, p. 1041-1047, 2005.
- BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Mobilidade Social, do Produtor Rural e do Cooperativismo - Revisão do Estudo do Complexo do Agronegócio do cavalo. Brasília, DF, 2016.
- BRAU, M.E.; KOCH, E.D.; VOGEL, W.; GUNTER, H. Tonic blocking action of meperidine on Na⁺ and K⁺ channels in amphibian peripheral nerves. **Anesthesiology**, v. 92, 147, 2000.
- CARREGARO, A. B; FREITAS, G.C; RIBEIRO, M. H; XAVIER, N.V; DORIA, R.G.S. Physiological and analgesic effects of continuous-rate infusion of morphine, butorphanol, tramadol or methadone in horses with lipopolysaccharide (LPS)-induced carpal synovitis. **BMC Veterinary Research**, v.10, 966, 2014.
- CARREGARO, A.B; FREITAS, G.C. Sedativos e cuidados perianestésicos em equinos. In: LUNA, S.P.L; CARREGARO, A.B. **Anestesia e Analgesia em equídeos, ruminantes e suínos**. 1ª ed. São Paulo: Medvep, p.247-280, 2019.
- CASSU, R. N; BARBÚGLIO, F. R; DUARTE, R. R; AZEVEDO, L. F. F; SANCHES, O. C. Comparação do efeito anestésico local do tramadol ao da lidocaína para biópsia de pele em equinos. **ARS VETERINARIA**, v. 22, n. 1, p.8-15, 2006.

- CORTES, S.S; CANO, F.G; CLEMENTE, I.L; GARCÍA, C.M. Estudio de las técnicas de bloqueo anestésico utilizadas en odontología equina para evitar lesiones vasculares. **Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Veterinarios**, p. 69-70, 2019.
- CUNHA, T. M.; VERRI JUNIOR, W. A.; VIVANCOS, G. G.; MOREIRA I. F.; REIS, S.; CUNHA F. Q.; FERREIRA S. H. An electronic pressure meter nociception paw test for mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 401-407, 2004.
- DALKILIC, N.; TUNCER, S.; BARISKANER, H.; KIZILTAN, E. Effect of tramadol on the rat sciatic nerve conduction: a numerical analysis and conduction velocity distribution study. **Yakugaku Zasshi**, v. 129, n. 4, p. 485-493, 2009.
- DEROSSI, R.; MÓDOLO, T.J.C.; MACIEL, F.B.; PAGLIOSA, R.C. Epidural lidocaine combined with tramadol or neostigmine in horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, p. 497-502, 2013.
- DHANJAL, J.K.; WILSON, D.V.; ROBINSON, E.; TOBIN, T.T.; DIRIKOLU, L.; DIROKULU, L. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 36, p. 581-590, 2009.
- DOHERTY, T.; VALVERDE, A. **Manual de anestesia & analgesia em equinos**. São Paulo: Roca, 334p, 2008.
- DRIESSEN, B.; REIMANN, W.; GIERTZ, H. Effects of the central analgesic tramadol on the uptake and release of noradrenaline and dopamine in vitro. **British Journal of Pharmacology**, v.108, p.806-811, 1993.
- DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L.; KALIR, B.; BERTOLOTTI, L. Contemporary use of acepromazine in the anaesthetic management of male horses and ponies: a retrospective study and opinion poll. **Equine veterinary journal**, v. 43, n. 1, p. 88-98, 2011.
- FANTONI, D.T.; FUTEMA, F.; CARTOPASSI, S.R.G.; SILVA, L.C.L.C.; VERENGER, M.; MIRANDOLA, R.; FERREIRA, M.A. Avaliação comparativa entre acepromazina, detomidina e romifidina em equinos. **Ciência Rural**, v. 29, n. 1, p. 45-50, 1999.
- FERNANDEZ-GALINSKI, S.M.; MONELLS, J.; ESPADALER, J.M.; POL, O.; PUIG, M.M. Effects of subarachnoid lidocaine, meperidine and fentanyl on somatosensory and motor evoked responses in awake humans. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 40, p.39-46, 1996.

FERRÃO, S.M.N. Bloqueio Loco-regional no Nervo Infraorbitário Equino com Tramadol 5%. 2014. **Dissertação** (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal), Universidade Federal do Pampa, Uruguiana, 2014.

FRANCO, L.G.; MORENO, J.C.D.; TEIXEIRA NETO, A.R.; CAETANO e SOUZA, M.; SILVA, L.A.F. Tramadol effects on clinical variables and the mechanical nociceptive threshold in horses. **Ciência Rural**, v. 44, n. 3, p. 517-523, 2014.

GARCIA, E. R. Local anesthetics. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J; GREENE, S.A.; ROBERTSON, S.A. **Veterinary anesthesia and analgesia: the fifty edition of Lumb and Jones**. 5^a ed. Ames, Iowa, p. 332 - 354, 2015.

GOFFAUX, P.; REDMOND, W.J.; RAINVILLE, P.; MARCHAND, S. Descending analgesia--when the spine echoes what the brain expects. **Pain**, v. 130, p. 137-143, 2007.

GONUL. O.; SATILMIŞ, T.; BAYRAM, F.; GÖÇMEN, G.; SIPAHI, A.; GÖKER, K. Effect of submucosal application of tramadol on postoperative pain after third molar surgery. **Head & Face Medicine**, v. 11, n. 35, 2015.

GOZALO-MARCILLA, M.; LUNA, S.P.L.; GASTHUYS, F.; SCHAULIEGE, S. Thermal, mechanical and electrical stimuli in antinociceptive studies in standing horses: an update. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 47, n. 1, p. 15-27, 2020.

GRIMSRUD, K.N.; MAMA, K.R.; STEFFEY, E.P.; STANLEY, S.D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous medetomidine in the horse. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 39, p. 38-48, 2012.

GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical Pharmacology of Tramadol. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, p. 879–923, 2004.

GROSS, M.E. Tranquilizers, α 2-Adrenergic agonists, and related agents. 8^o ed. Iowa State University Press, 2001.

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

GUEDES, A. G; KNYCH, H. K; SOARES, J. H; BROSNAN, R. J. Pharmacokinetics and physiological effects of repeated oral administrations of tramadol in horses. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 37, n. 3, p. 269–278, 2014.

GUEDES, A; KNYCH, H; HOOD, D. Plasma concentrations, analgesic and physiological assessments in horses with chronic laminitis treated with two doses of oral tramadol. **Equine Veterinary Journal**, n. 48, v. 4, p. 528-531, 2016.

HANCI, V.; HAKIMOĞLU, S.; ÖZAÇMAK, H.; BEKTAŞ, S.; ÖZAÇMAK, H.S.; ÖZDAMAR, S.O.; YURTLU, S.; TURAN, I.O. Comparison of the effects of bupivacaine, lidocaine, and tramadol infiltration on wound healing in rats. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 6, p. 804-810, 2012.

HAUSSLER, K.K.; ERB, H.N. Mechanical nociceptive thresholds in the axial skeleton of horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 38, p. 70-75, 2006.

HAUSSLER, K.K.; HILL, A.E.; FRISBIE, D.D.; MCILWRAITH, C.W. Determination and use of mechanical nociceptive thresholds of the thoracic limb to assess pain associated with induced osteoarthritis of the middle carpal joint in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 11, p. 1167-1176, 2007.

HOCKING, G; EDGCOMBE, H. Farmacologia dos anestésicos locais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Tutorial de anestesia da semana. p.1-6, 2013.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo agropecuário – 2017: resultados definitivos, Rio de Janeiro, 2018.

JAFFE, R.A.; ROWE, M.A. A comparison of the local anesthetic effects of meperidine, fentanyl, and sufentanil on dorsal root axons. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, p. 776-781, 1996.

JENDI, S.K.; TALATHI, A. Tramadol hydrochloride: An alternative to conventional local anaesthetics for intraoral procedures- a preliminary study. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 9, n. 1, p. 114-114, 2019.

JOHNSTON, G.M.; EASTMENT, J.K.; WOOD, J.L.N.; TAYLOR, P.M. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 29, n. 4, p. 159-170, 2002.

JORDANA, M.; MARTENS, A.; DUCHATEAU, L.; VANDERPERREN, K.; SAUNDERS, J.; OOSTERLINCK, M.; PILLE, F. Distal limb desensitisation following analgesia of the digital flexor tendon sheath in horses using four different techniques. **Equine Veterinary Journal**, v.46, p. 488-493, 2014.

JURNA, I; HEINZ, G. Differential effects of morphine and opioid analgesics on A and C fibre-evoked activity in ascending axons of the rat spinal cord. **Brain Research**, Amsterdam, v. 171, p. 573–576, 1979.

KARGI E., BABUCCU O., ALTUNKAYA H. Tramadol as a local anaesthetic in tendon repair surgery of the hand. **Journal of International Medical Research**, v. 36, n. 5, p. 971-978, 2008.

KARGI, E.; ISIKDEMIR, A.; TOKGOZ H. Comparison of local anesthetic effects of tramadol with prilocaine during circumcision procedure. **Urology**, v. 75, n. 3, p. 672-675, 2010.

KEIZER, D.; FAEL, D.; WIERDA, J.M.; MARTEN, V. W. Quantitative sensory testing with von Frey mono filaments in patients with allodynia: what are we quantifying? **The Clinical Journal of Pain**, v. 24, p. 463-466, 2008.

KERTESZ, P. A. Concise history of the oral and dental treatment of animals. In: _____ **A colours atlas of veterinary dentistry and oral surgery**. Londres: Wolfe Publishing, p.15 – 26, 1993.

KNYCH, H.K.; CORADO, C.R.; MCKEMIE, D.S.; SCHOLTZ, E.; SAMS, R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol in horses following oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 4, p. 389-398, 2013.

KONIG, H. E.; LIEBICH, H. G. **Anatomia dos Animais Domésticos**. 6ª. ed. Artmed. p. 495-568, 2016.

LANSADE, L.; PICHARD, G.; LECONTE, M. Sensory sensitivities: components of a horse's temperament dimension. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 114, p. 534-553, 2008.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal models of nociception. **Pharmacological Reviews**, v. 53, p. 597-652, 2001.

LOVE, E.; TAYLOR, P.; MURRELL, J.; WHAY, H.R.; WATERMAN-PEARSON, A.R. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10 µg/kg detomidine in horses. **The Veterinary Record**, v.168, n. 14, p. 379-379, 2011.

LOVE, E.J.; MURRELL, J.; WHAY, H.R. Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 38, p. 3-14, 2011.

LUNA, S. P. L.; LOPES, C.; ROSA, A. C.; OLIVEIRA, F. A.; CROSIGNANI, N.; TAYLOR, P. M.; PANTOJA, J. C. Validation of mechanical, electrical and thermal nociceptive stimulation methods in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, n. 5, p. 609-614, 2015.

LUNA, S.P.L; CARREGARO, A.B. Bloqueios locorregionais em equinos. In: LUNA, S.P.L; CARREGARO, A.B. **Anestesia e Analgesia em equídeos, ruminantes e suínos**. 1ª ed. São Paulo: Medvep, p.247-280, 2019.

MATTHEWS, N. S. Pain control in horses. In: Animal Pain. Churchill Livingstone, New York, USA, p.403-433, 1992.

MATTHEWS, N.S. Equine analgesics: What do we have and what do we need? in: Annual convention of the American Association of Equine Practitioners. **AAEP PROCEEDINGS**, p. 13-17, 2009.

MASSONE, F., CORTOPASSI, S.R.G. Anestésicos Locais. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em Cães e Gatos**. 2 ed. São Paulo: Ed. Roca, p. 298-309, 2010.

MELIA, M.; SCHMIDT, M.; GEISLER, B.; KÖNIG, J.; KRAHN, U.; OTTERSBUCH, H.J.; LETZEL, S.; MUTTRAY, A. Measuring mechanical pain: the refinement and standardization of pressure pain threshold measurements. **Behavior Research Methods**, v. 47, p. 216-227, 2015.

MENZIES, R. A.; EASLEY, J. Standing equine dental surgery. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 30, n. 1, p. 63-90, 2014.

MERT, T.; GUNES, Y.; GUNAY, I. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection. **European Journal of Pharmacology**, v. 558, p. 68–72, 2007.

MERT, T.; GUNES, Y.; GUVEN, M.; GUNAY, I.; OZCENGIZ, D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anaesthetic. **European Journal of Pharmacology**, v. 439, p. 77-81, 2002.

MERT, T.; GUNES, Y.; GUVEN, M.; GUNAY, I.; OZCENGIZ, D. Blocking action of tramadol on nerve conduction. **The Internet Journal of Pharmacology**, v. 1, n. 2, 2001.

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

OMS - World Health Organization. Tramadol update review report. 2014. Disponível em <www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf>

OTERO, P. E. Administração epidural e espinhal de analgésicos. In: OTERO, P. E. **Dor avaliação e tratamento em pequenos animais**. São Caetano do Sul: Interbook, 2005.

PANG, W.; MOK, M.S.; CHANG, D.; HUANG, M. Local Anesthetic Effect of Tramadol, Metoclopramide, and Lidocaine Following Intradermal Injection. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 23, p. 580-583, 1998.

- PANG, W.W.; HUANG, P.Y.; CHANG, D.P.; HUANG, M.H. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 24, n. 3, p. 246–249, 1999.
- PAZ, C.F.; MAGALHÃES, J.F.; MENDES, H.M.; ROCHA JUNIOR, S.S.; BELKNAP, J.K.; ALVES, G.E.S.; FALEIROS, R.R. Mechanical nociceptive thresholds of dorsal laminae in horses after local anaesthesia of the palmar digital nerves or dorsal branches of the digital nerve. **The Veterinary Journal**, v. 214, p. 102-108, 2016.
- POWER, I.; HONS, B.S.C.; BROWN, D.T.; WILD SMITH, J.A.W. The effect of fentanyl, meperidine and diamorphine on nerve conduction in vitro. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 16, p. 204-208, 1991.
- QUIRINO, C. R.; MATOS, L.F.; BARTHOLAZZI JUNIOR, A.; CASTRO, T.; SILVA, C.; SILVA, L.L. Caracterização de pôneis da raça brasileira através de medidas lineares. **Actas Iberoamericanas de Conservación Animal**, v. 2, p. 71-74, 2012.
- RÉDUA, M. A.; VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; BALESTRERO, I. T. The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 29, p.1-7, 2002.
- REZENDE, M.L.; GRIMSRUD, K.N.; STANLEY, S.D.; STEEFY, E.P.; MAMA, K.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, p. 15-23, 2015.
- RICE, M.K. Regional Nerve Blocks for Equine Dentistry. **Journal Of Veterinary Dentistry**, v. 34, n. 2, p. 106-109, 2017.
- ROSCOE, M. P. Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos. 2007. **Dissertação** (Programa de Pós-Graduação em Veterinária), Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária da UFMG, Belo Horizonte, 2007.
- SCOTT, L.J.; PERRY, C.M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v. 60, n.1, p.139-176, 2000.
- SHILO, Y.; BRITZI, M.; EYTAN, B.; LIFSCHITZ, T.; SOBACK, S.; STEINMAN, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics**, v. 31, p. 60-65, 2008.
- SHRESTHA, B.R.; BISTA, B. Tramadol along with local anaesthetics in the penile block for the children undergoing circumcision. **Kathmandu University Medical Journal**, v. 3, n. 1, p. 26-29, 2005.

SOUSA, A.M.; ASHMAWI, H.A.; COSTA, L.S.; POSSO, I.P.; SLULLITEL, A. Percutaneous sciatic nerve block with tramadol induces analgesia and motor blockade in two animal pain models. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, p. 147-152, 2012.

SÖBBELER, F. J., KÄSTNER, S. B. Effects of transdermal lidocaine or lidocaine with prilocaine or tetracaine on mechanical superficial sensation and nociceptive thermal thresholds in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 45, n.2, p. 227–233, 2018.

TANNER, R. B.; HUBBELL, J. A. E. A Retrospective Study of the Incidence and Management of Complications Associated With Regional Nerve Blocks in Equine Dental Patients. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 36, n. 1, p. 40-45, 2019

TREMAINE, W. Local analgesic techniques for the equine head. **Equine Veterinary Education**, v.19, n. 9, p.495-503, 2007.

TSAI, Y.C.; CHANG, P.J.; JOU, I.M. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, n. 6, p. 1547-1551, 2001.

VAHABI, S.; HEIDARI, M.; AHMEDINEJAD, M.; AKHLAGHI, J.; BIRJANDI, M. Comparison of local anesthetic effects of tramadol and lidocaine used subcutaneously in minor surgeries with local anesthesia. **Middle East Journal of Anesthesiology**, v. 21, n. 1, p. 9-14, 2011.

VALADÃO, C.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de Von Frey. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 4, 2002.

VAN LOON, J.P.; MENKE, E.S.; DOORNENBAL, A.; BACK, W.; HELLEBREKERS, L.J. Antinociceptive effects of low dose lumbosacral epidural ropivacaine in healthy ponies. **The Veterinary Journal**, v. 193, p. 240-245, 2012.

VERES-NYÉKI, K.O.; NYÉKI, J.; BODO, G.; SPADAVECCHIA, C. Quantitative sensory testing of the equine face. **Equine Veterinary Journal**, 2020. Disponível em < <https://beva.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/evj.13270>>

VIVANCOS, G. G.; VERRI JUNIOR, W. A.; CUNHA, T. M.; SCHIVO, I. R.; PARADA, C. A.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S. H. An electronic pressure- meter nociception paw test for rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 391–399, 2004.

WOHLFENDER, F.D.; DOHERR, M.G.; DRIESSEN, B.; HARTNACK, S.; JOHNSTON, G.M.; BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. International online survey to assess current practice in equine anaesthesia. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, p. 65–71,

2015.

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

CAPÍTULO I

EFEITOS CLÍNICOS E ANTINOCICEPTIVOS DO BLOQUEIO DO NERVO MENTONIANO EM PÔNEIS COM TRAMADOL 5% OU LIDOCAÍNA 2%

RESUMO

O tramadol é considerado um opioide atípico por ter ação em receptores opioides e por modular a recaptção de monoaminas. Além disso, apresenta ação na interrupção da condução nervosa em nervos periféricos de maneira reversível. Por via sistêmica a analgesia é limitada devido ao metabolismo do fármaco nos equinos, entretanto sua aplicação em nervos periféricos nessa espécie ainda é pouco explorada. Objetivou-se comparar os efeitos antinociceptivos do tramadol 5% e da lidocaína 2% no bloqueio do nervo mentoniano em equinos da raça Pônei Brasileiro. Foram avaliadas 8 éguas adultas ($6,4 \pm 2,3$ anos), não gestantes e com $142,2 \pm 25,5$ de peso corporal. Foram tranquilizadas com acepromazina 1% ($0,05 \text{ mg/kg}$ de peso, IV) e, após 20 minutos, foi realizado o bloqueio com os tratamentos tramadol 5% (TT) ou lidocaína 2% (TL), ambos na dose total de 3 ml, em cada um dos forames mentonianos. Foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), temperatura retal (TR) e reações cutâneas (RC). A avaliação da nocicepção dos locais, lábio externo (LE), lábio interno (LI) e gengiva (GG) foi realizada com o Von Frey digital juntamente com a avaliação das reações do animal a cada estímulo e com isso foi determinado o tempo de latência (TDL) e o tempo de duração da antinocicepção (TDN). Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão e os resultados foram comparados pelo teste SNK. Para a variável tempo de duração foi realizada a análise de variância e as médias foram comparadas pelo teste T de student, sendo as diferenças significativas se $p < 0,05$. Ocorreram alterações significativas nos valores de FC, FR, PAS, PAD e PAM entre os tempos de avaliação, sendo mais relacionados com os efeitos da acepromazina do que com os efeitos dos tratamentos. Não foram observadas RC. Não houve diferença significativa no TDL entre os tratamentos, entretanto houve diferenças entre o TDN entre as regiões LE e LI e entre os tratamentos TT e TL. O tempo de duração do tramadol 5% foi de $103,3 \pm 33,1$ minutos enquanto o da lidocaína foi de $69,0 \pm 32,7$ minutos. Assim, diante dos resultados, conclui-se que o efeito antinociceptivo do tramadol 5% foi superior em relação à lidocaína 2% e que as alteração dos parâmetros fisiológicos observadas foram transitórias e sem relevância clínica.

Palavras-chave: Antinocicepção, anestesia regional, equinos

ABSTRACT

Tramadol is considered an atypical opioid because it acts on opioid receptors and modulates the reuptake of monoamines. In addition, it has action in reversibly interrupting nerve conduction in peripheral nerves. Systemically, analgesia is limited due to drug metabolism in horses, however its application in peripheral nerves in this species is still poorly explored. The objective was to compare the antinociceptive effects of 5% tramadol and 2% lidocaine on mental nerve block in Brazilian pony horses. Eight adult mares (6.4 ± 2.3 years), non-pregnant and with 142.2 ± 25.5 body weight were evaluated. They were tranquilized with 1% acepromazine (0.05 mg/kg of weight, IV) and after 20 minutes, the blockade was performed with the treatments 5% tramadol (TT) or 2% lidocaine (TL), both at a total dose of 3 ml, in each of the mental foramina. Heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (MAP) blood pressure, rectal temperature (RT), skin reactions (CR) were evaluated. The evaluation of nociception of the sites, external lip (LE), internal lip (LI) and gingiva (GG) was performed with the digital Von Frey together with the evaluation of the animal's reactions to each stimulus and with this the latency time was determined. (TDL) and duration of antinociception (TDN). Data were expressed as mean \pm standard deviation and results were compared using the SNK test. For the duration time variable, analysis of variance was performed and the means were compared by the student's T test, the differences were significant if $p < 0.05$. There were significant changes in the values of HR, RR, SBP, DBP and MAP between the evaluation times, being more related to the effects of acepromazine than to the effects of the treatments. No CR was observed. There was no significant difference in TDL between treatments, however there were differences between TDN between LE and LI regions and between TT and TL treatments. The duration of 5% tramadol was 103.3 ± 33.1 minutes while that of lidocaine was 69.0 ± 32.7 minutes. In view of the results, it is concluded that the antinociceptive effect of 5% tramadol was superior in relation to 2% lidocaine and the changes in physiological parameters observed were transient and without clinical relevance.

Keywords: Antinociception, regional anesthesia, horses

1. INTRODUÇÃO

A anestesia regional para procedimentos relacionados à cabeça associada à prévia sedação facilita o manuseio do equino, produz analgesia satisfatória e permite a redução de analgésicos administrados por via sistêmica, além de fornecer o controle da dor pós-procedimento por períodos variados, dependendo do agente anestésico local utilizado (MENZIES & EASLEY 2014; TANNER & HUBBELL 2019). Em procedimentos odontológicos comuns em equinos, o bloqueio dos nervos infraorbitário, maxilar, mentoniano e mandibular com anestésicos locais são frequentemente empregados e as técnicas para executá-los estão bem documentadas na literatura (RICE 2017; LUNA & CARREGARO 2019; CAMPOY & SEDGWICK 2020).

Como alternativa aos anestésicos locais convencionais, os opioides, em especial o tramadol, vêm demonstrando ação na interrupção da condução nervosa de maneira reversível em nervos periféricos de humanos e animais (CASSU 2006; SOUSA et al. 2012; FERRÃO 2014; GONUL et al. 2015). Em equinos, a maioria dos estudos envolvendo o tramadol estão relacionados ao seu uso por via oral (KNYCH et al. 2013, GUEDES et al. 2014), intravenosa (FRANCO et al. 2014) ou peridural (DEROSSI et al. 2013).

Acredita-se que o tramadol pode seguir a via hidrofóbica como os anestésicos locais e bloquear os canais de Na^+ (MERT et al. 2002). Além disso, a presença de Ca^+ extracelular melhoraria o efeito antinociceptivo do tramadol (MERT et al. 2007). Sua aplicação como anestésico local além do espaço epidural em equinos foi descrita apenas na infiltração subcutânea para biópsia de pele (CASSU et al. 2006) e na anestesia do nervo infraorbitário (FERRÃO 2014).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi comparar o efeito antinociceptivo do tramadol 5% com o da lidocaína 2% no bloqueio perineural do nervo mentoniano em pôneis brasileiros com o auxílio do Von Frey eletrônico e avaliar os possíveis efeitos clínicos. A hipótese é que o tramadol teria efeito antinociceptivo semelhante ou superior ao da lidocaína.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 LOCAL

O estudo foi desenvolvido no setor de grandes animais do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF, localizado no município de Campos dos Goytacazes, RJ. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UENF), sob número de protocolo 493/2021-ID: 174040.

2.2 ANIMAIS

Foram utilizados 8 animais da raça Pônei Brasileiro, fêmeas, com idade de $6,4 \pm 2,3$ anos, $142,2 \pm 25,5$ kg de peso. Todos os animais selecionados apresentaram exames clínico e laboratorial (hemograma, bioquímica sérica e perfil parasitológico), dentro dos valores de normalidade. O n amostral foi calculado com base nos resultados do trabalho de Cassu et al (2006), que comparou o efeito anestésico local do tramadol e da lidocaína para biópsia de pele em equinos. Foi usado um delta de 2,6% da média utilizando a frequência cardíaca como a variável mais instável, sendo que $CV = \frac{S}{\text{media}} \times 100$. Utilizando S de 1,4 e média de 38. $\Delta = t_{\alpha, gl} * \frac{s}{\sqrt{n}}$. O valor de Δ foi calculado com 2,6 % da média da FC, sendo o ideal até 10% (SAMPAIO, 2015), logo 0,98. Substituindo na fórmula, temos: $0,98 = 2 \times 1,4 \cdot \sqrt{n} - 1$. Resultando em 8,16 animais, ou seja, 8 animais.

2.3 PREPARAÇÃO DOS ANIMAIS

Antes do experimento, os animais foram condicionados, diariamente à manipulação da região oral durante 20 dias, uma vez que não seria realizada a contenção química. Entretanto, apesar da contenção manual, os animais não permitiram que fosse realizado o bloqueio e nem mesmo as avaliações. Por isso foi necessário utilizar a contenção química para melhor condução deste estudo.

Durante o ensaio, os animais foram alojados em baias individuais e se alimentavam de feno de tifton (*Cynodon spp.*) e água “ad libitum”. Além disso, foram submetidos a jejum alimentar pelas 12 horas antecedentes ao experimento. A região do forame mentoniano de ambos os lados da face e a base da cauda foram tricotomizadas na altura de 0,5mm com uso de máquina de tricotomia elétrica, em torno de 4 horas que antecederiam a etapa experimental.

Os animais receberam, na veia jugular, acepromazina¹ na dose de 0,05 mg kg⁻¹, administrada por punção percutânea, aguardavam-se 20 minutos e então eram conduzidos ao tronco de contenção, onde permaneceram em posição quadrupedal. Foram fixados eletrodos do tipo jacaré na pele e, além disso, foi posicionado o manguito para mensuração da pressão arterial na base da cauda e conectados ao monitor multiparamétrico (Digicare LifeWindow LW9x Vet, Estados Unidos).

2.4 VARIÁVEIS ANALISADAS

2.4.1 Frequência cardíaca (FC)

Os valores de FC (bat/min) foram obtidos pelo traçado eletrocardiográfico (DII), segundo derivação base-ápice, com eletrodos do tipo jacaré posicionados na goteira jugular direita, axila esquerda e goteira jugular esquerda.

2.4.2 Frequência Respiratória (FR)

Os valores de FR (resp/min) foram obtidos a partir da contagem dos movimentos do gradil costal durante um minuto.

2.4.3 Pressões arteriais sistólica, média e diastólica (PAS, PAM e PAD)

Os valores PAS, PAD e PAM (mmHg) foram obtidos pelo método oscilométrico, com manguito posicionado na base da cauda e conectado ao monitor multiparamétrico. A escolha do manguito levou em consideração 40% da

¹ Acepran 1%; VETNIL Indústria e comércio de produtos veterinários LTD, SP, Brasil

circunferência da base da cauda. Os valores foram corrigidos pela altura do coração até a altura da base da cauda.

2.4.4 Temperatura Retal (TR)

A temperatura retal (°C) foi mensurada por meio de termômetro digital inserido na ampola retal.

2.4.5 Avaliação do liminar nociceptivo mecânico (LNM)

Para avaliação da nocicepção, foi utilizado o Von Frey eletrônico em cada um dos pontos pré-definidos.

2.4.5.1 Regiões de avaliação da sensibilidade

Para avaliação da nocicepção, foram definidas as regiões: Gengiva (GG) esquerda e direita: 1 cm abaixo dos dentes incisivos do canto (303 e 403) da hemi-arcada inferior esquerda e direita; Parte interna dos lábios (LI) esquerdo e direito: 1 cm da comissura labial na direção correspondente à avaliação gengival; Lábio externo (LE) esquerdo e direito: 1 cm da comissura labial na direção correspondente à avaliação do lábio interno. (figura 4 e 5).

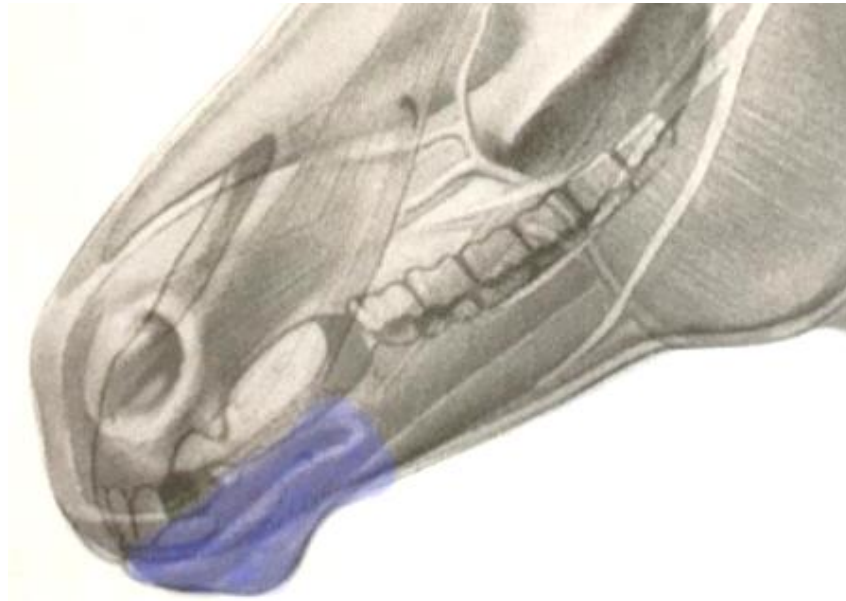


Figura 3. Azul - Região dessensibilizada após bloqueio perineural do nervo mentoniano.

Fonte: Adaptado de Luna e Carregaro (2019)



Figura 4. Locais de avaliação: Parte interna do lábio inferior (amarelo); Pele do lábio inferior (verde); Região gengival abaixo do dente incisivo do canto (vermelho).

Fonte: Arquivo pessoal

Todas as avaliações de sensibilidade foram realizadas com analgesímetro digital (Analgesímetro digital, Insight, Ribeirão Preto, SP, Brasil), equipamento correspondente ao von Frey filamentar. O aparelho é composto por um braço transdutor, que tem a capacidade de registrar a força de 0,1 a 1000 gramas. Os valores eram marcados em um monitor conectado ao transdutor que registrava o valor máximo da força aplicada em cada região.

Ao transdutor foi conectada uma ponteira de polipropileno descartável de 1mm de diâmetro, a qual era substituída sempre que era danificada ou a cada animal. Cada local pré-determinado era avaliado sempre na seguinte ordem, lábio externo (LE), lábio interno (LI) e gengiva (GG). Para reduzir as variações entre as medidas do Von Frey foram realizadas cinco avaliações para cada região, sendo excluídos o menor e o maior valor, e então calculada a média dos 3 valores. As avaliações eram realizadas a cada 10 minutos.

Foi determinado um valor máximo de corte de 450 gramas para cada estimulação com o Von Frey, caso o estímulo em cada uma das regiões chegasse a esse valor, considerava-se ausência de nocicepção. Caso o animal demonstrasse alguma reação aversiva (RA) (movimento de cabeça, mímica facial, contração muscular e/ou se esquivar dos estímulos), o valor em gramas obtido pelo Von Frey era registrado. O transdutor era pressionado contra a região em uma velocidade média de 150g/seg. Quando ocorria alguma RA, registrava-se como positivo (S) e, caso não ocorresse nenhuma reação, registrava-se como negativo (N).

2.4.6 Reação cutânea (RC)

As reações cutâneas (eritema, edema e prurido) foram avaliadas de forma macroscópica, por observação direta da pele na região do forame mentoniano após a administração dos tratamentos.

2.4.7 Tempo de latência (TDL)

O TDL em minutos foi obtido através do tempo em minutos no qual o animal apresentou resposta negativa aos estímulo após a realização do bloqueio.

2.4.8 Tempo de duração da antinocicepção (TDN)

O TDN foi obtido através do tempo em minutos até o animal voltar a apresentar resposta positiva ao estímulo, independentemente do valor obtido com o equipamento de Von Frey eletrônico.

2.5 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Neste estudo, cada animal foi seu próprio controle, conforme adaptado de Cassu et al. (2006) e Ferrão (2014). A solução foi aplicada de forma aleatória em cada um dos forames esquerdo e direito. Ressalta-se que o avaliador desconhecia o tratamento que foi administrado em cada um dos lados. 1) Tratamento Tramadol (TT): Tramadol² na concentração de 50mg/ml (5%), com um volume total de 3ml; 2) Tratamento Lidocaína (TL): Lidocaína³ 20mg/ml (2%), com um volume total de 3 ml.

Após prévia preparação da região dos forames mentonianos, localizados nas superfícies laterais dos ramos horizontais das bordas interalveolares da mandíbula, no espaço interdentário, aproximadamente a metade da distância entre o canino e o primeiro pré-molar, ventral a dobra labial, foi introduzida, no interior de cada forame, uma agulha (25x7) em toda sua extensão no interior de cada forame em direção rostrocaudal e, em seguida, o tratamento foi injetado conforme distribuição aleatória.

2.7. MOMENTOS AVALIADOS

Decorrido 20 minutos da administração da acepromazina, os parâmetros fisiológicos basais eram determinados (T0). Além disso eram determinados os valores do Limiar nociceptivo mecânico (LNM) basais das regiões LE, LI, GG, esquerda e direita, com o Von Frey eletrônico (T0).

Após a determinação dos valores basais foram administrados os tratamentos (TT) e (TL). As seringas com os fármacos foram preparadas por um indivíduo que não participava da avaliação e entregues para o responsável pela administração do tratamento em cada um dos forames mentonianos.

² Cloridrato de tramadol 50mg/ml / 1ml (Laboratório Teuto Brasileiro S/A, Anápolis, GO, Brasil)

³ Cloridrato de lidocaína 20mg/ml / 20ml (Hypocaína), (Hypofarma - Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda, Ribeirão das Neves, MG, Brasil).

Imediatamente após, iniciava-se a avaliação, com o Von Frey Eletrônico, de cada local previamente definido, tanto do lado esquerdo, como do lado direito e logo depois eram registrados os parâmetros clínicos (T5). Esse processo foi repetido a cada 10 minutos, até que os valores retornassem próximos dos registrados antes do bloqueio (T0). (Figura 3).

Após retorno da sensibilidade cutânea aos valores basais, era finalizada a etapa experimental, e o animal levado para baia, onde tinha disponível água e alimento, sendo acompanhado até sua completa recuperação

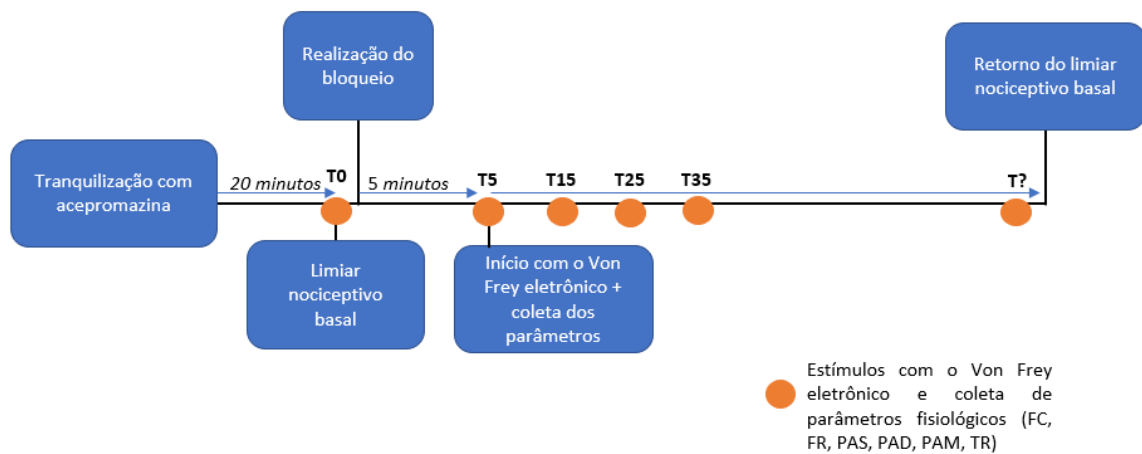


Figura 5. Fluxograma de coleta de dados

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a consistência dos dados e teste de normalidade das variáveis pelo teste Shapiro-Wilk (PROC UNIVARIATE, SAS University Edition), foi realizada a análise descritiva (média, desvio padrão, valores max e min e coeficiente de variação.) das variáveis associadas à estimulação mecânica em gramas, FC, FR, PAS, PAD, PAM e TR (PROC MEANS, SAS) Na análise de variância de todas as variáveis, foram testados os efeitos fixos de tratamento e de tempo, e a interação entre tratamento e tempo. As médias foram comparadas pelo teste “SNK” (PROC GLM, SAS). Também foi feita a análise de variância do tempo de duração do bloqueio em cada região, testando-se o efeito do tratamento. As médias foram comparadas pelo teste T de student e as diferenças foram consideradas significativas, com $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

Os resultados detalhados referente as médias e desvios-padrão das variáveis FC, FR, PAS, PAM, PAD e TR estão apresentados na tabela 1.

O valor de FC reduziu significativamente do valor basal no tempo 25, 20 minutos após a administração dos tratamentos, onde foi registrada a menor média de (30.0 ± 5.2) , e no tempo 155, foi registrada a maior média (36.8 ± 5.9) .

A FR reduziu significativamente do valor basal no tempo 55, 50 minutos após a administração dos tratamentos. A partir do tempo 145, foram registrados os menores valores de média nesta variável, chegando a (8 ± 0) , entretanto nos tempos 195 e 225 foram registrados os valores de média de (12.0 ± 0) . Em nenhum tempo, houve valores iguais ou superior ao valor basal

Os valores de PAS, PAD e PAM, respectivamente $(112,3 \pm 12,8)$, $(70,8 \pm 7,6)$ e $(84,7 \pm 8,7)$, tiveram maior redução no tempo 0 em relação aos outros tempos, 20 minutos após a administração da acepromazina. Entretanto houve aumento significativo dos valores de PAS, PAD e PAM em relação ao basal no tempo 185 e 225.

A TR não teve diferença significativa. Todas as médias ficaram abaixo de valor basal de $(37,7 \pm 0,5)$ e acima de $(37,1 \pm 0,5)$, que foi a menor média registrada.

Em relação à reação cutânea após a aplicação dos tratamentos, não foram observados nos animais quaisquer sinais de eritema, prurido e edema em nenhum dos tempos de avaliação.

Tabela 1. Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e temperatura retal (TR) de pôneis tranquilizados com acepromazina e submetidos à anestesia local do nervo mentoniano com lidocaína 2% e tramadol 5%.

TEMPO	N	FC	FR	PAS	PAD	PAM	TEMP
0	8	35,5 ± 4,8 ^{a,b}	14±5,3 ^a	112,3±12,8 ^e	70,8±7,6 ^f	84,7±8,7 ^g	37,5±0,3 ^a
5	8	32,1 ± 5,7 ^{a,b}	12±5 ^{a,b}	118,9±9,4 ^{d,e}	78,2±7,4 ^{c,d,e}	91,75±7,6 ^{d,e,f,g}	37,3±0,4 ^a
15	8	33,1±7,4 ^{a,b}	10±2,9 ^{b,c}	116,4±7,6 ^{d,e}	80,17±6,2 ^{c,d}	92,1±6,1 ^{d,e,f}	37,2±0,4 ^a
25	8	30,6±5,2 ^b	9,5±2,0 ^{b,c}	115,3±8,5 ^{d,e}	77±8,1 ^{c,d,e,f}	89,6±7,6 ^{d,e,f,g}	37,2±0,5 ^a
35	8	30,8±4,7 ^{a,b}	10±2,0 ^{b,c}	119,7±7,7 ^{c,d,e}	78,4±5,4 ^{c,d,e}	92,1±6,1 ^{d,e,f}	37,1±0,5 ^a
45	8	32,1±4,7 ^{a,b}	10±2,0 ^{b,c}	118,8±5,6 ^{d,e}	77,2±3,2 ^{c,d,e,f}	91,1±3,2 ^{d,e,f,g}	37,1±0,5 ^a
55	8	32,2±5,9 ^{a,b}	9±2,7 ^c	116,9±3,6 ^{d,e}	79,7±8,5 ^{c,d,e}	92,1±6,2 ^{d,e,f}	37,1±0,5 ^a
65	8	33±5,1 ^{a,b}	10±2 ^{b,c}	116,5±9,1 ^{d,e}	76,9±3,9 ^{c,d,e,f}	90,2±5,2 ^{d,e,f,g}	37,1±0,5 ^a
75	8	32,1±4,6 ^{a,b}	8,5±2,4 ^c	112,9±7,2 ^e	73,9±4,6 ^{d,e,f}	86,9±4,6 ^{f,g}	37,1±0,5 ^a
85	8	32,2±4,1 ^{a,b}	9,5±2,8 ^{b,c}	114,8±8,2 ^e	76,2±5,3 ^{c,d,e,f}	88,9±6,0 ^{d,e,f,g}	37,1±0,5 ^a
95	8	32,1±4,0 ^{a,b}	8,75±2,0 ^c	115,4±10,2 ^{d,e}	76,4±6,5 ^{c,d,e,f}	89,4±7,4 ^{d,e,f,g}	37,1±0,5 ^a
105	8	33,5±5,6 ^{a,b}	9,5±2,0 ^{b,c}	117,3±11,8 ^{d,e}	76,3±8,1 ^{c,d,e,f}	89,9±9,0 ^{d,e,f,g}	37,1±0,5 ^a
115	8	33,7±3,6 ^{a,b}	9±1,8 ^c	115,9±13,7 ^{d,e}	73,7±7,3 ^{d,e,f}	87,7±8,4 ^{e,f,g}	37,2±0,4 ^a
125	8	33,1±6,4 ^{a,b}	8,75±1,4 ^c	113,6±7,7 ^e	72,8±6,5 ^{d,e,f}	86,5±6,1 ^{f,g}	37,2±0,4 ^a
135	8	33,9±5,4 ^{a,b}	9,5±2,8 ^{b,c}	113,8±9,2 ^e	74,4±6,3 ^{d,e,f}	87,75±6,62 ^{e,f,g}	37,2±0,4 ^a
145	4	35±4,7 ^{a,b}	8,0±0 ^c	115,2±1,5 ^{d,e}	74,5±3,0 ^{d,e,f}	88,0±1,9 ^{e,f,g}	37,3±0,3 ^a
155	4	36,7±5,8 ^a	9,0±1,8 ^c	121,7±3,9 ^{c,d,e}	74,7±6,0 ^{d,e,f}	90,2±5,1 ^{d,e,f,g}	37,3±0,4 ^a
165	4	35,7±5,0 ^{a,b}	8,0±0 ^c	124,7±4,7 ^{b,c,d}	78,7±6,5 ^{c,d,e}	94,2±5,6 ^{d,e,f}	37,3±0,3 ^a
175	3	33,7±3,0 ^{a,b}	8,0±0 ^c	127,8±9 ^{b,c}	79,5±8,4 ^{c,d,e}	95,6±8,4 ^{b,c,d}	37,2±0,1 ^a
185	2	32,5±2,6 ^{a,b}	8,0±0 ^c	129±2,9 ^b	85,8±1,3 ^b	100±2,08 ^b	37,3±0,2 ^a
195	1	32,0±0 ^{a,b}	12,0±0 ^{a,b}	120,3±0 ^{c,d,e}	81,3±0 ^{b,c}	94,0±0 ^{b,c,d}	37,5±0 ^a
205	1	33,0±0 ^{a,b}	8,0±0 ^c	119,3±0 ^{c,d,e}	80,3±0 ^{b,c}	93,0±0 ^{c,d,e}	37,5±0 ^a
215	1	34,0±0 ^{a,b}	12,0±0 ^{a,b}	126,3±0 ^{b,c}	84,3±0 ^b	98,0±0 ^{b,c}	37,5±0 ^a
225	1	34,0±0 ^{a,b}	8,0±0 ^c	140,3±0 ^a	89,3±0 ^a	106,0±0 ^a	37,6±0 ^a

N= número de animais em avaliação de acordo com o tempo. Médias seguidas por letras iguais não tiveram diferenças significativas entre si. Teste SNK (p<0,05).

A interpretação dos resultados do limiar nociceptivo mecânico (LNM) em cada um dos tempos de avaliação foi realizada com a avaliação das respostas positivas e negativas à estimulação de cada um dos animais (tabela 2 e 3).

Com o tratamento TL, em relação a sensibilidade do local LE, o início da antinocicepção ocorreu logo após a realização do bloqueio, no tempo 5, em 7 dos 8 animais, e perdurou até o tempo 55 com média de $415,7 \pm 92,8$ g, um aumento de 103,5% em relação à média do valor basal de $204,3 \pm 59,9$ g. Apenas em um animal, não houve perda da nocicepção em nenhum momento. Apesar de alguns animais já estarem apresentando retorno da nocicepção a partir do tempo 55, as avaliações continuaram até que os valores registrados fossem próximos do LNM basais, chegando até o tempo 165.

Já no local LI, o início da antinocicepção ocorreu logo após a realização do bloqueio, no tempo 5, e durou até o tempo 35 em 7 dos 8 animais com média de $422,3 \pm 74,8$ um aumento de 156,1% em relação ao valor basal de $164,9 \pm 58,1$ g. Em apenas um animal, a antinocicepção desta variável não foi observada. A partir do tempo 45, a nocicepção começou a retornar em alguns dos animais, entretanto as avaliações continuaram sendo realizadas até que os valores se aproximassem dos LNM basais, chegando até o tempo 155

Em relação a GG, o início da antinocicepção ocorreu no tempo 5 em 6 animais, durando até o tempo 65, com média de $398,9 \pm 128,3$ g, um aumento de 332,2% em relação à média do valor basal de $92,3 \pm 21,4$ g. A partir desse tempo a nocicepção começou a retornar em alguns dos animais, entretanto as avaliações continuaram sendo realizadas até que os valores se aproximassem dos LNM basais, chegando até o tempo 165. Ainda nesta variável, em um animal não foi observada a perda da sensibilidade em nenhum momento e nesse mesmo animal também não foi observada a perda da sensibilidade no local LI, e em outro animal o efeito antinociceptivo só foi observado no tempo 25 que durou até o tempo 55.

Com o tratamento TT, na variável de sensibilidade LE, o início da antinocicepção aconteceu no tempo 5, em 7 dos 8 animais, permanecendo até o tempo 85 com média de $430,7 \pm 55,0$ g, um aumento de 115,02% em relação ao valor basal de $200,3 \pm 58,9$ g. A partir desse tempo, a nocicepção começou a retornar em alguns dos animais, entretanto as avaliações continuaram sendo realizadas até que

os valores se aproximassem dos LNM basais, chegando até o tempo 195. Em um animal, a antinocicepção não ocorreu em nenhum momento.

Já na variável LI, o início da antinocicepção ocorreu no tempo 5, em 6 dos 8 animais, permanecendo até o tempo 75 com média de $450,0 \pm 0$ g, um aumento de 186,4% em relação à média do valor basal $157,1 \pm 59,2$ g. A partir desse tempo, a nocicepção começou a retornar em alguns dos animais, entretanto as avaliações continuaram sendo realizadas até que os valores se aproximassem dos LNM basais, chegando até o tempo 195. Nos dois outros animais a antinocicepção só deu início no tempo 15, um deles permaneceu até o tempo 75, e no outro até o tempo 185.

Já no local GG, o início da antinocicepção ocorreu no tempo 5 em 7 dos 8 animais, permanecendo até o tempo 85, com média de $402,7 \pm 85,5$ g, um aumento de 348,9% em relação ao valor basal $89,7 \pm 25,9$ g. Em um desses 7 animais, a antinocicepção durou até o tempo 65. A partir desse tempo a nocicepção começou a retornar em alguns dos animais, entretanto as avaliações continuaram sendo realizadas até que os valores se aproximassem dos LNM basais, chegando até o tempo 225. Em um animal, a antinocicepção não foi observada.

Considerando-se a média dos locais LE, LI e GG, o período de latência do tratamento lidocaína foi de $5,0 \pm 0$ minutos, enquanto para o tratamento tramadol foi de $6,8 \pm 5,0$ minutos ($p=0,1036$) (Figura 6).

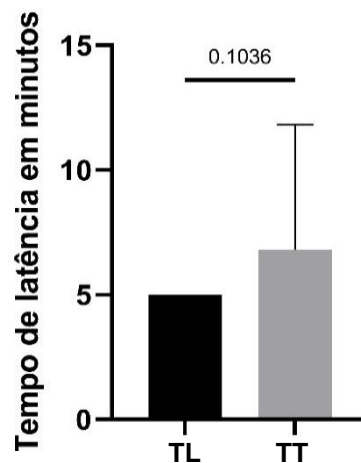


Figura 6. Período de latência em minutos do tratamento lidocaína (TL) e do tratamento tramadol (TT) aplicados no forame mentoniano de pôneis tranquilizados com acepromazina.

Na comparação entre o tempo de bloqueio sensitivo de cada local entre os dois tratamentos, a média do local LE foi de $71,4 \pm 23,4$ minutos para a lidocaína, enquanto para o tramadol foi $104,3 \pm 14,0$, um aumento de 46,1% ($p=0,008$). Em relação ao local LI a média de duração foi de $51,4 \pm 32,4$ minutos para a lidocaína, enquanto para o tramadol foi de 100 ± 33 , um aumento de 94,5% ($p<0,0001$). Já o local GG a média de duração foi de $84,3 \pm 36,4$ minutos para a lidocaína, enquanto para o tramadol foi de $105,7 \pm 48,9$, um aumento de 25,4% ($p=0,1099$) (Figura 7).

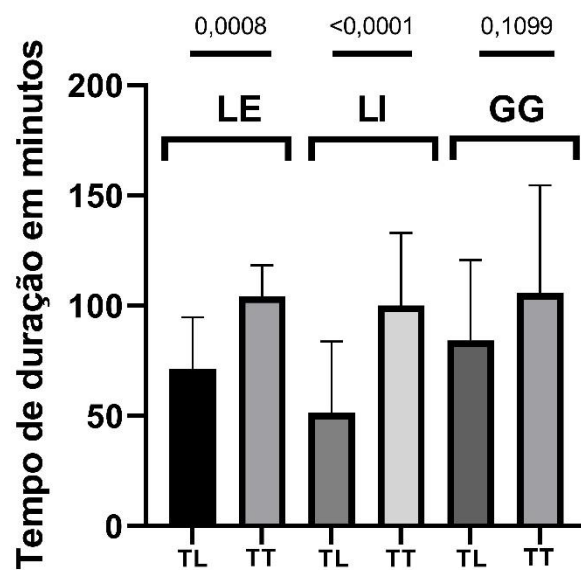


Figura 7. Tempo médio de duração em minutos dos efeitos antinociceptivos de todas as regiões avaliadas de pôneis tranquilizados com acepromazina e que receberam os tratamentos lidocaína (TL) e tramadol (TT) no forame mentoniano . LE- Lábio externo; LI – Lábio interno; GG – gengiva.

O tempo médio de duração do bloqueio sensitivo do nervo mentoniano utilizando a média dos locais LE, LI e GG com o tratamento lidocaína, foi de $69,0 \pm 32,7$ minutos e com o tratamento tramadol o tempo médio de duração dos locais LE, LI e GG foi $103,3 \pm 33,3$ minutos. Um aumento de 71,3% de duração do tratamento tramadol em relação à lidocaína ($p < 0,0001$) (Figura 8).

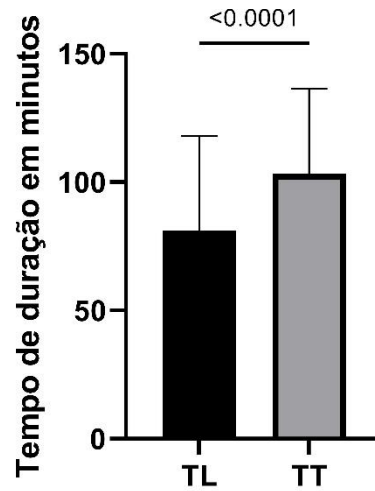


Figura 8. Tempo médio de duração em minutos dos efeitos antinociceptivos do tratamento lidocaína (TL) do tratamento tramadol (TT) aplicados no forame mentoniano de pôneis tranquilizados com acepromazina.

Tabela 2. Valores médios e desvios-padrão da estimulação mecânica com o Von Frey eletrônico (LNM) em cada tempo e por cada região de avaliação (LE, LI, GG) de pôneis tranquilizados com acepromazina e submetidos à anestesia local do nervo mentoniano com lidocaína 2%.

T	NA	LE	NA	LI	NA	GG
0	8	204,3±59,9 ^{b,c}	8	164,9±58,1 ^{c,d}	8	92,3±21,4 ^e
5	8	352,5±136,9 ^{a,b}	8	331,8±159,1 ^{a,b,c}	8	390,1±125,4 ^{a,b}
15	8	412,6±104,1 ^a	8	393,7±109,0 ^{a,b}	8	391,2±123,7 ^{a,b}
25	8	405,2±121,0 ^a	8	434,1±45,0 ^a	8	442,1±21,0 ^a
35	8	405,5±120,5 ^a	8	422,3±74,8 ^a	8	433,1±51,9 ^{a,b}
45	8	420,1±81,0 ^{1a}	8	348,02±115,9 ^{a,b,c}	8	421,8±76,6 ^{a,b}
55	8	415,7±92,8 ^a	8	301,64±133,6 ^{a,b,c,d}	8	406,1±118,9 ^{a,b}
65	8	363,65±136,1 ^{a,b}	7	282,7±124,0 ^{a,b,c,d}	7	398,9±128,3 ^{a,b}
75	7	409,95±72,8 ^a	6	272,9±92,0 ^{a,b,c,d}	7	359,9±149,6 ^{a,b,c}
85	7	292,5±103,8 ^{a,b,c}	6	195,9±121,2 ^{c,d}	7	352,8±158,9 ^{a,b,c}
95	7	266,9±115,9 ^{a,b,c}	3	181,4±142,9 ^{c,d}	6	380,2±103,7 ^{a,b}
105	5	214,7±126,4 ^{b,c}	2	224,0±172,7 ^{b,c,d}	6	228,9±125,7 ^d
115	1	450,0±0 ^a	1	450,0±0 ^a	6	193,2±135,5 ^d
125	1	450,0±0 ^a	1	450,0±0 ^a	4	220,8±141,9 ^d
135	1	314,6±24,6 ^{a,b}	1	271,8±49,3 ^{a,b,c,d}	3	244,7±159,3 ^{c,d}
145	1	331,9±20,2 ^{a,b}	1	137,7±26,4 ^d	2	295,63±169,15 ^{b,c,d}
155	1	303,1±69,1 ^{a,b,c}	1	124,1±24,5 ^d	2	295,63±169,15 ^{b,c,d}
165	1	144,6±28,3 ^c			2	50,6±24,3 ^e

T: Tempos de avaliação, NA- Número de animais em avaliação de acordo com o tempo. LE- Lábio externo; LI – Lábio interno; GG – gengiva. Médias seguidas por letras iguais não tiveram diferenças significativas entre si. Teste SNK ($p < 0,05$)

Tabela 3. Valores médios e desvios-padrão da estimulação mecânica com o Von Frey eletrônico (LNM) em cada tempo e por cada região de avaliação (LE, LI, GG) e pôneis tranquilizados com acepromazina e submetidos à anestesia local do nervo mentoniano com tramadol 5%.

T	NA	LE	NA	LI	NA	GG
0	8	200,3±58,9 ^{d,e}	8	157,1±59,2 ^e	8	89,7±25,9 ^e
5	8	345,3±121,3 ^{a,b}	8	330,0±129,4 ^{a,b,c}	8	428,9±58,9 ^a
15	8	400,1±91,9 ^a	8	409,8±108,6 ^{a,b}	8	435,6±40,6 ^a
25	8	437,1±35,6 ^a	8	450,0±0 ^a	8	433,1±52,8 ^a
35	8	438,3±36,7 ^a	8	450,0±0 ^a	8	429,4±57,3 ^a
45	8	421,9±78,5 ^a	8	437,4±34,2 ^a	8	439,9±27,3 ^a
55	8	425,8±65,5 ^a	8	450,0±0 ^a	8	438,7±31,9 ^a
65	8	438,7±36,3 ^a	8	450,0±0 ^a	8	438,0±34,9 ^a
75	8	442,1±23,3 ^a	8	450,0±0 ^a	8	421,8±56,2 ^a
85	8	430,7±55,0 ^a	8	404,82±81,2 ^{a,b}	8	402,7±85,5 ^{a,b}
95	8	416,8±69,6 ^a	8	391,6±105,9 ^{a,b,c}	8	366,7±119,9 ^{a,b,c}
105	8	412,5±72,4 ^a	7	409,4±102,3 ^{a,b}	8	318,6±115,3 ^{a,b,c}
115	8	354,0±90,4 ^{a,b}	6	372,1±108,5 ^{a,b,c}	8	264,1±135,5 ^{c,d}
125	8	321,8±99,6 ^b	6	294,6±138,2 ^{b,c,d}	6	287,0±153,0 ^{b,c,d}
135	8	218,6±74,65 ^{c,d,e}	5	295,9±143,8 ^{b,c,d}	4	366,9±88,2 ^{a,b,c}
145	3	272,4±102,9 ^{b,c,d}	4	215,0±154,2 ^{d,e}	4	326,9±136,5 ^{a,b,c}
155	2	297,8±78,7 ^b	2	280,7±187,2 ^{c,d}	4	257,8±130,9 ^{c,d}
165	2	187,2±61,9 ^e	1	450,0±0 ^a	4	185,5±161,3 ^d
175	2	281,3±95,3 ^{b,c}	1	450,0±0 ^a	2	259,8±208,9 ^{c,d}
185	2	198,4±114,1 ^{d,e}	1	450,0±0 ^a	1	450,0±0 ^a
195	1	141,4±25,6 ^e	1	94,2±7,4 ^e	1	309,0±77,13 ^{a,b,c,d}
205					1	365,2±25,1 ^{a,b,c}
215					1	288,3±33,1 ^{b,c,d}
225					1	79,8±25,6 ^e

T: Tempos de avaliação, NA- Número de animais em avaliação de acordo com o tempo. LE- Lábio externo; LI – Lábio interno; GG – gengiva. Médias seguidas por letras iguais não tiveram diferenças significativas entre si. Teste SNK ($p < 0,05$)

5. DISCUSSÃO

Existem diversos estudos utilizando o tramadol em modelos experimentais com o objetivo de avaliar seu efeito no bloqueio de nervos periféricos, principalmente em ratos e rãs (MERT et al., 2002; DALKILIC et al., 2009; SOUSA et al., 2012) já em humanos, na medicina e odontologia, existem estudos aplicados em diversos procedimentos (SHRESTHA e BISTA, 2005; CASSU et al., 2006; KARGI, BABUCCU e ALTUNKAYA, 2008; KARGI, ISIKDEMIR E TOKGOZ, 2010; AL-HAIDERI, 2013; GONUL et al., 2015; JENDI e TALATHI, 2019). Entretanto há escassos estudos que mimetizem o cenário clínico real em animais, principalmente em equinos quando se trata do uso do tramadol como agente anestésico local.

A acepromazina foi escolhida em razão da ausência de ação analgésica a afim de evitar interferências na avaliação da sensibilidade após os bloqueios. Ao avaliar os limiares nociceptivos térmicos e mecânicos após o uso do butorfanol e da buprenorfina em diferentes doses em cavalos pré-medicados com acepromazina 1% na dose de 0,05mg/kg, Love et al., (2012), observaram que, no grupo placebo, que recebeu glicose 5% intravenosa, houve ausência de antinocicepção somática.

O uso da acepromazina 1% na dose de 0,05mg/kg intravenosa proporcionou tranquilização e permitiu a realização das avaliações neste estudo, pois não foi possível realizar o bloqueio e nem as avaliações sem a sua aplicação. No estudo realizado por Kalhoro (2006) ao se avaliarem os efeitos da acepromazina na dose de 0,05mg/kg por via intravenosa, observou tranquilização leve a moderada em cavalos, com período de latência médio de 20 minutos e duração máxima de 90 minutos.

No entanto, o período de avaliação foi superior ao tempo de tranquilização da acepromazina, apesar disso os animais permitiram as avaliações até o retorno dos valores basais do LNM. Isso pode ser explicado devido à lenta biotransformação deste fármaco nos equinos, podendo perdurar os efeitos depressores por até 8 horas (BALLARD, 1982). A duração da tranquilização varia consideravelmente após a administração, alguns cavalos demonstram efeitos mínimos ou tornam-se ansiosos e inquietos, enquanto outros permanecem calmos e até mesmo atáxicos por períodos superiores a 6 horas (MUIR; HUBBELL, 2008).

Apesar de a FC ter variado em alguns dos tempos de avaliação, se manteve dentro dos limites de normalidade para a espécie (MUIR; HUBBELL, 2008), não

havendo influência dos tratamentos sobre tal parâmetro, independentemente do tempo. A ausência de alteração na FC também foi observada por Franco et al., (2014) ao administrar por via intravenosa as doses de 1, 2 e 3mg/kg de tramadol em cavalos. Essas alterações também não foram observadas por Cassu et al (2006) na administração de 4ml de tramadol 5% e 4ml de lidocaína 2% no bloqueio local subcutâneo para biópsia incisional em cavalos. Apesar de haver a possibilidade de taquicardia compensatória com o objetivo de manter o débito cardíaco após hipotensão induzida pela acepromazina, esse efeito não foi observado (BUHL et al., 2007).

Houve variação dos valores de FR entre os tempos de avaliação neste estudo, contudo dentro do esperado para a espécie (MUIR; HUBBELL, 2008). Em alguns dos tempos ocorreu queda dos valores de FR em relação ao basal, esse efeito pode ter sido mediado pela depressão do centro respiratório causada pela acepromazina (CARREGARO e FREITAS, 2019). Entretanto Ferrão (2014) observou que equinos tranquilizados com acepromazina e que receberam 5 ml de tramadol 5% no forame infraorbitário também apresentaram variação dos valores de FR em diferentes momentos do estudo, entretanto se mantiveram dentro do esperado para a espécie. Já Dhanjal et al (2009) ao utilizarem doses crescentes de tramadol por via intravenosa observou aumento da FR, podendo ter sido secundária a estimulação do sistema nervo central. Esse efeito de elevação da FR também foi observado por Franco et al., (2014) com o tramadol na dose de 3mg/kg por via intravenosa, entretanto com as doses de 1 ou 2 mg/kg IV, esse efeito não foi observado. Já Cassu et al (2006), verificaram redução da FR apenas nos primeiros 15 minutos após a aplicação local do tramadol para realização de biópsia incisional de pele, nos demais tempos não houve variação em relação ao valor basal.

Ocorreu variação dos valores de pressão arterial (PAS, PAD e PAM) entre os tempos de avaliação, entretanto a maior redução foi observada no tempo 0, 20 minutos após a administração da acepromazina. A ação da acepromazina em equinos pode causar redução de até 30% dos valores de pressão arterial devido ao bloqueio dos receptores alfa 1 adrenérgicos presentes nos vasos (PARRY, ANDERSON, GAY, 1982). No trabalho realizado por Ferrão (2014), também foi observada maior redução dos valores de PAM nos primeiros 20 minutos após a aplicação da acepromazina. Neste estudo, constatou-se aumento dos valores de PAS, PAD e PAM logo após a

administração do tramadol no forame mentoniano, permanecendo elevados em relação ao valor basal até o final das avaliações, provavelmente pela manipulação do animal durante a realização dos bloqueios e pelas avaliações durante os tempos. Ou até mesmo pelo efeito do tramadol que, em baixa dose, pode causar aumento transitório da pressão arterial, pelo aumento das concentrações de noradrenalina (NAGOAKA et al., 2002). Considerando-se o peso médio dos animais deste estudo e a concentração total administrada, a dose administrada de tramadol ficou em torno de 1mg/kg, essa mesma dose elevou os valores de PAS, PAD e PAM após 5 minutos da aplicação do tramadol por via intravenosa no estudo realizado por Franco et al., (2014) que avaliou os efeitos clínicos e antinociceptivos do tramadol em diferentes doses por via intravenosa em cavalos, atribuindo esse efeito a estimulação simpática causada pela inibição da recaptção de noradrenalina.

Já na avaliação da TR não ocorreram variações entre os tempos de avaliação, apesar de Geiser (1990) relatar diminuição da temperatura corporal com o uso da acepromazina, pela atuação do fármaco no sistema termorregulador, esse efeito não foi observado. No estudo de Cassu et al (2006), também não foram observadas alterações na temperatura em cavalos que receberam infiltração subcutânea de 5 ml de tramadol 5% para biópsia local.

Não foram verificadas reação cutâneas locais nos animais avaliados, uma possível explicação é o local onde foi depositado o tramadol, dentro do forame mentoniano e não no subcutâneo ou intradérmico. Além disso, de acordo com Sellon (2015) a acepromazina atua em receptores histaminérgicos, modulando a liberação de histamina, o que poderia ter evitado o aparecimento de possíveis reações locais. Em humanos, existem relatos de reações como sensação de ardor, eritema e prurido após a aplicação local de tramadol 5% (ACALOVSKI et al., 2001, ALTUNKAYA et al., 2003, PANG et al., 1998). Contudo, no estudo de Cassu et al., (2006) também não foram observadas reações cutâneas com a infiltração de tramadol 2,5% no subcutâneo de equinos.

Na literatura, não existe, até o momento, nenhum trabalho que avalie de maneira objetiva e quantitativa o bloqueio com tramadol em nervos periféricos de equinos. Os estudos disponíveis avaliaram de maneira subjetiva os efeitos do tramadol na sensibilidade cutânea e no bloqueio do nervo infraorbitário, utilizando como método de avaliação pinças hemostáticas e picada de agulha para verificar a

ausência ou presença de nocicepção (CASSU et al., 2006, FERRÃO, 2014). Neste estudo a escolha do método de analgesiometria digital considerou a repetibilidade e confiabilidade dos resultados de estudos anteriores que foram realizados com equinos utilizando os filamentos de von Frey (RÉDUA et al., 2002; OLESKOVICZ et al., 2006) e o von Frey digital (FRANCO et al., 2014; YANG et al., 2021). O tramadol em nervos periféricos atua de maneira eficiente em fibras A δ (TSAI, CHANG e JOU, 2001), o que justifica a utilização do método de von Frey, que quando empregado em tecidos saudáveis, atua preferencialmente em fibras do tipo A δ (LE BARS et al., 2001).

Neste estudo foi observado efeito anestésico local do tramadol 5% quando aplicado no nervo mentoniano. Estudos realizados no homem têm demonstrado ação anestésica local do tramadol 5% associado a adrenalina semelhante a prilocaína 2% no bloqueio do nervo peniano dorsal em crianças submetidas a circuncisão (KARGI, ISIKDEMIR E TOKGOZ, 2010). Da mesma maneira, quando comparado à prilocaína 2%, o tramadol 5% mostrou efeitos semelhantes na excisão de lesões cutâneas em humanos (ALTUNKAYA et al., 2003). Assim como Jendi e Talathi (2019), comparando o tramadol 5% com a lidocaína 2%, quando aplicados no tecido mole na altura do canino superior em humanos, constataram efeito anestésico local semelhante entre as substâncias. O mecanismo de ação do tramadol sobre a condução nervosa de nervos periféricos não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que ele pode atuar nos canais de sódio como a lidocaína (MERT et al., 2002) e que a presença de Ca⁺ extracelular poderia potencializar seu efeito (MERT et al. 2001). Além disso, sabe-se que sua ação é por um mecanismo não opioide, e que a aplicação da naloxona não reverte seus efeitos em nervos periféricos (POWER et al., 1991; TSAI, CHANG e JOU, 2001; MERT et al., 2007, SOUSA et a.,2012).

Em animais, Cassu et al (2006) constataram efeito anestésico local do tramadol 2,5% semelhante a lidocaína 1% através de estímulos com pinça hemostática e incisão cirúrgica na biópsia de pele em equinos com período de duração de 60 minutos para a lidocaína e 57 minutos para o tramadol. Os resultados obtidos divergem dos de Cassu et al (2006), onde o efeito da lidocaína na concentração de 2% teve tempo de duração médio parecido, em torno de 69 minutos, entretanto o tramadol 5% teve duração de 103 minutos em média. O tempo médio de duração do efeito do tramadol neste estudo aproxima-se do observado por Ferrão (2014), que avaliou o efeito do tramadol 5% no nervo infraorbitário de equinos através de estímulos mecânicos com

picada de agulha e pinça hemostática, constatando um tempo de duração médio de 110 minutos.

Uma característica observada foi a diferença entre o tempo de duração dos efeitos antinociceptivos dentro das três regiões avaliadas em ambos os tratamentos. Além disso, dentro do mesmo tratamento em alguns animais, ocorreu ausência de efeito em determinada região de avaliação, mesmo com a deposição de ambas as substâncias dentro de cada um dos forames mentonianos. Entretanto Tremaine (2007) e Rice (2017), ao descreverem a técnica do bloqueio, afirmam que, quando a agulha é introduzida rostrocaudal dentro do forame mentoniano e o volume de 3 a 5 ml de anestésico local é depositado, ocorre bloqueio dos nervos alveolar inferior e mentoniano e por consequência ocorre anestesia do lábio inferior ipsilateral e as estruturas dentárias (mucosa alveolar, mucosa bucal, pele, gengiva, dentes incisivos e caninos) rostral ao forame mentoniano.

Essas características observadas podem ser explicadas pelo envolvimento da substância anestésica ao nervo, bloqueando ou não diferentes fibras nervosas (KLUGH, 2004). Em um estudo realizado por Rawlinson et al (2018), ao se injetarem 3 ml ou 5 ml de azul de metileno, avaliou-se a progressão do anestésico local e a coloração do nervo mentoniano de equinos, observando-se que os testes realizados em cadáveres e *in vivo* sugerem que apenas 30 a 60% dos bloqueios de nervos mentonianos seriam eficazes, uma vez que neste mesmo estudo nenhum dos dois volumes alcançou o comprimento mínimo circunferencial maior que 1 cm do nervo de forma repetida e confiável. Essa característica variável de eficácia também já foi relatada em outros estudos com anestésicos locais em cães e gatos (EVANGELISTA et al, 2017; SHILO-BENJAMIM et al, 2017).

No presente estudo, o período de latência do tramadol foi superior ao da lidocaína, entretanto sem diferença significativa, isso pode ser explicado por conta da diferença do pka de cada um dos fármacos. Quanto maior o pka, maior é o período de latência, pois a porcentagem da forma ionizada da substância será superior (KLAUMANN; OTERO, 2013). Como o pka do tramadol é 9,41 (GROND e SABLITZKI, 2004) e o da lidocaína é 7,86 (KLAUMANN; OTERO, 2013), o período de latência do tramadol foi superior. No estudo de Cassu et al (2006) também observaram período de latência superior do tramadol e relação à lidocaína, mas sem

diferença estatística. Já Ferrão (2014) observou período médio de latência do tramadol igual a 5 minutos.

Outro fator que afeta a duração do bloqueio é o grau de ligação do anestésico local as proteínas plasmáticas, quanto maior a ligação, maior a duração do bloqueio nervoso. (KLAUMANN; OTERO, 2013). O grau de ligação do tramadol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 20% (GROND e SABLITZKI, 2004), já a lidocaína, fica em torno de 66% (BUCKENMAIER e BLECKNER, 2005). Neste estudo ocorreu aumento da duração do tramadol em relação à lidocaína, discordando do estudo realizado por Cassu et al., (2006), que não observou diferença na duração do tramadol em relação a lidocaína no bloqueio infiltrativo de pele em equinos. Apesar do grau de ligação do tramadol às proteínas ser inferior ao da lidocaína, a concentração do tramadol foi superior, o que pode ter contribuído na duração prolongada do seu efeito (MCCLURE e RUBIN, 2005). Entretanto outro estudo realizado por Ferrão (2014) observou duração máxima de 140 minutos do tramadol. Já neste estudo o efeito antinociceptivo máximo do tramadol no forame mentoniano chegou a 200 minutos em um animal na região da gengiva direita.

O efeito de hiperalgesia que poderia ter se desenvolvido por conta da estimulação repetitiva em cada região foi descartado durante o estudo, pois os valores do limiar mecânico retornaram próximos aos dos basais e não inferiores a este em todos os animais deste estudo. Uma limitação deste estudo foi não utilizar um valor de corte superior a 450 gramas, pois, no estudo piloto, forças muito elevadas causavam lesões na mucosa oral quando eram aplicadas de forma repetida no mesmo local, o que poderia lesionar o animal e afetar as avaliações.

6. CONCLUSÃO

Tanto o tramadol quanto a lidocaína alteraram os liminares nociceptivos mecânicos, entretanto o tempo de duração do efeito antinociceptivo do tramadol 5% foi superior ao da lidocaína 2% no bloqueio perineural do nervo alveolar distal em pôneis brasileiros. As alterações que ocorreram nos parâmetros fisiológicos foram transitórias e sem relevância clínica. Além disso, não foram observadas reações cutâneas locais.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do tramadol em equinos vem sendo descrito há aproximadamente 20 anos, e diversos estudos estão relacionados a sua farmacodinâmica e farmacocinética. Entretanto, nessa espécie, a maior parte dos estudos avaliam seus efeitos por via intravenosa, oral ou peridural.

Os estudos com o tramadol por via oral, intramuscular ou intravenosa em equinos trazem resultados desanimadores em relação ao potencial analgésico, justificado pelo metabolismo do fármaco nessa espécie. O que, por ora, limita seu uso em diversas situações. Entretanto a experiência clínica de muitos profissionais ainda considera seu uso na rotina para o tratamento da dor.

Em bloqueios periféricos, o tramadol é descrito em humanos e cobaias, já em equinos são escassos os estudos sobre essa forma de utilização. Os únicos estudos disponíveis demonstram resultados promissores, entretanto as avaliações antinociceptivas realizadas foram subjetivas. Por conta disso, acredito que esse estudo possa contribuir na avaliação da quantificação do potencial antinociceptivo desse fármaco em bloqueios periféricos de maneira objetiva, trazendo, quem sabe, uma nova aplicação do fármaco na espécie equina.

E, para isso, novos estudos devem ser realizados utilizando o tramadol em situações reais de desconforto, como, por exemplo, em extrações dentárias, orquiectomias, bloqueios para diagnóstico de claudicação e em locais com processo inflamatório instalado.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACALOVSKI, I.; CRISTEA, T.; MARGARIT, S.; GAVRUS, R. Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, p. 209-223, 2001.
- AL-HAIDERI, Y.A. Comparison of local anesthetic efficacy of tramadol hydrochloride (with adrenaline) versus plain tramadol hydrochloride in the extraction of upper molar teeth. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, v. 71, n. 12, p. 2035-2038, 2013.
- ALTUNKAYA, H.; OZER, Y.; KARGI, E.; BABUCCU, O. Comparison of local anaesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. **British Journal of Pharmacology**, v. 90, n. 3, p. 320-322, 2003.
- BALLARD, S; SHULTS, T; KOWNACKI, A.A; BLAKE, J.W; TOBIN, T. The pharmacokinetics, pharmacological responses and behavioral effects of acepromazine in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 5. N. 1, p. 21-31, 1982.
- BUCKENMAIER, C.C. 3RD, BLECKNER. L.L. Anaesthetic agents for advanced regional anaesthesia: a North American perspective. **Drugs**, v.65, n.6, p.745-59, 2005.
- BUHL, R.; ERSBØLL, A. K; LARSEN, N. H; ERIKSEN, L.; KOCH, J. The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurements and cardiac function in normal horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v.34, n.1, p.1-8, 2007.
- CAMPOY, L; SEDGWICK, S.R. Standing Sedation and Iocoregional Analgesia in Equine Dental Surgery. **The Veterinary clinics of North America. Equine practice**, v. 36, n. 3, p. 477–499, 2020.
- CARREGARO, A.B; FREITAS, G.C. Sedativos e cuidados perianestésicos em equinos. In: LUNA, S.P.L; CARREGARO, A.B. **Anestesia e Analgesia em equídeos, ruminantes e suínos**. 1ª ed. São Paulo: Medvep, p.247-280, 2019.
- CASSU, R. N; BARBÚGLIO, F. R; DUARTE, R. R; AZEVEDO, L. F. F; SANCHES, O. C. Comparação do efeito anestésico local do tramadol ao da lidocaína para biópsia de pele em equinos. **ARS VETERINARIA**, v. 22, n. 1, p.8-15, 2006.
- DALKILIC, N.; TUNCER, S.; BARISKANER, H.; KIZILTAN, E. Effect of tramadol on the rat sciatic nerve conduction: a numerical analysis and conduction velocity distribution study. **Yakugaku Zasshi**, v. 129, n. 4, p. 485-493, 2009.

DEROSSI, R.; MÓDOLO, T.J.C.; MACIEL, F.B.; PAGLIOSA, R.C. Epidural lidocaine combined with tramadol or neostigmine in horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, p. 497-502, 2013.

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

EVANGELISTA, M. C; DE LASSALLE, J; CHEVRIER, C; CARMEL, E. N; FANTONI, D. T; STEAGALL, P. Distribution of bupivacaine hydrochloride after sciatic and femoral nerve blocks in cats: A magnetic resonance imaging study. **Research in veterinary science**, v. 115, p. 61–65, 2017.

FERRÃO, S.M.N. Bloqueio Loco-regional no Nervo Infraorbitário Equino com Tramadol 5%. 2014. **Dissertação** (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal), Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, 2014.

FRANCO, L.G.; MORENO, J.C.D.; TEIXEIRA NETO, A.R.; CAETANO e SOUZA, M.; SILVA, L.A.F. Tramadol effects on clinical variables and the mechanical nociceptive threshold in horses. **Ciência Rural**, v. 44, n. 3, p. 517-523, 2014.

GEISER, D.R. Chemical restraint and analgesia in the horse. **The Veterinary clinics of North America. Equine practice**, v.6, n.3, p. 495–512, 1990.

GONUL. O.; SATILMIŞ, T.; BAYRAM, F.; GÖÇMEN, G.; SIPAHI, A.; GÖKER, K. Effect of submucosal application of tramadol on postoperative pain after third molar surgery. **Head & Face Medicine**, v. 11, n. 35, 2015.

GROND, S.; SABLITZKI, A. Clinical Pharmacology of Tramadol. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 43, p. 879–923, 2004.

GUEDES, A. G; KNYCH, H. K; SOARES, J. H; BROSANAN, R. J. Pharmacokinetics and physiological effects of repeated oral administrations of tramadol in horses. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 37, n. 3, p. 269–278, 2014.

JENDI, S.K.; TALATHI, A. Tramadol hydrochloride: An alternative to conventional local anaesthetics for intraoral procedures- a preliminary study. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 9, n. 1, p. 114-114, 2019.

KARGI E., BABUCCU O., ALTUNKAYA H. Tramadol as a local anaesthetic in tendon repair surgery of the hand. **Journal of International Medical Research**, v. 36, n. 5, p. 971-978, 2008.

KARGI, E.; ISIKDEMIR, A.; TOKGOZ H. Comparison of local anesthetic effects of tramadol with prilocaine during circumcision procedure. **Urology**, v. 75, n. 3, p. 672-675, 2010.

KALHORO, A.B. Sedative Effects of Acepromazine and Xylazine in Horses: A Comparative Study. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 9, p. 72-75, 2006.

KLAUMANN, P. R.; OTERO, P. E. **Anestesia locorregional em pequenos animais**. São Paulo: Roca, p. 288, 2013.

KLUGH, D, O. Infiltration anesthesia in equine dentistry. **Compedium Continued Education For Veterinarians**, v. 26, p.625-628, 2004.

KNYCH, H.K.; CORADO, C.R.; MCKEMIE, D.S.; SCHOLTZ, E.; SAMS, R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol in horses following oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 4, p. 389-398, 2013.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal models of nociception. **Pharmacological Reviews**, v. 53, p. 597-652, 2001.

LOVE, E.; TAYLOR, P.; MURREL, J.; WHAY, H.R.; WATERMAN-PEARSON, A.R. Assessment of the sedative effects of buprenorphine administered with 10 µg/kg detomidine in horses. **The Veterinary Record**, v.168, n. 14, p. 379-379, 2011.

LOVE, E.J; TAYLOR, P.M; MURRELL, J; WHAY, H. R. Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 44, p. 221-225, 2012.

LUNA, S.P.L; CARREGARO, A.B. Bloqueios locorregionais em equinos. In: LUNA, S.P.L; CARREGARO, A.B. **Anestesia e Analgesia em equídeos, ruminantes e suínos**. 1ª ed. São Paulo: Medvep, p.247-280, 2019.

MCCLURE, H. A; RUBIN, A. P. Review of local anaesthetic agents. **Minerva Anestesiologica**, v. 71, n. 3, p. 59-74, 2005.

MENZIES, R. A.; EASLEY, J. Standing equine dental surgery. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 30, n. 1, p. 63-90, 2014.

MERT, T.; GUNES, Y.; GUVEN, M.; GUNAY, I.; OZCENGIZ, D. Blocking action of tramadol on nerve conduction. **The Internet Journal of Pharmacology**, v. 1, n. 2, 2001.

MERT, T.; GUNES, Y.; GUVEN, M.; GUNAY, I.; OZCENGIZ, D. Comparison of nerve conduction blocks by an opioid and a local anaesthetic. **European Journal of Pharmacology**, v. 439, p. 77-81, 2002.

MERT, T.; GUNES, Y.; GUNAY, I. Local analgesic efficacy of tramadol following intraplantar injection. **European Journal of Pharmacology**, v. 558, p. 68–72, 2007.

MUIR, W.W; HUBBELL, J.A.E. **Equine Anesthesia**. 2^a ed, Saint Louis: Missouri, p.121-130, 2008.

NAGAOKA, E; MINAMI, K; SHIGA, Y; UEZONO, Y; SHIRAISHI, M; AOYAMA, K; SHIGEMATSU, A. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow-despite increased serum catecholamine levels-in anesthetized rats: implications for analgesia in renal insufficiency. **Anesthesia and Analgesia**, v.94, p.619-625, 2002.

OLESKOVICZ, N., VALADÃO, C. A. A., M, J. C. D., & FARIAS, A. Preemptive effects of epidural s (+) - ketamine or ketamine in the horse's postincisional pain. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 43. n. 1, p.24-32, 2006.

PANG, W.; MOK, M.S.; CHANG, D.; HUANG, M. Local Anesthetic Effect of Tramadol, Metoclopramide, and Lidocaine Following Intradermal Injection. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 23, p. 580-583, 1998.

PARRY, B. W; ANDERSON, G. A; GAY, C. C. Hypotension in the horse induced by acepromazine maleate. **Australian veterinary journal**, v. 59, n.5, p. 148-152, 1982.

POWER, I.; HONS, B.S.C.; BROWN, D.T.; WILD SMITH, J.A.W. The effect of fentanyl, meperidine and diamorphine on nerve conduction in vitro. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 16, p. 204-208, 1991.

RAWLINSON, J.E; BASS, L; CAMPOY, L; LESSES, C; PRYTHERCH, B. Evaluation of the equine mental foramen block: cadaveric and in vivo injectate diffusion. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v.45, n.6, p.839–848, 2018.

RÉDUA, M. A.; VALADÃO, C. A. A.; DUQUE, J. C.; BALESTRERO, I. T. The preemptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 29, p.1-7, 2002.

RICE, M.K. Regional Nerve Blocks for Equine Dentistry. **Journal Of Veterinary Dentistry**, v. 34, n. 2, p. 106-109, 2017.

ROSCOE, M. P. Avaliação de seis protocolos de sedação para procedimentos odontológicos em equinos. 2007. **Dissertação** (Programa de Pós-Graduação em Veterinária), Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária da UFMG, Belo Horizonte, 2007.

SAMPAIO, I. B. M. Estatística Aplicada a Experimentação Animal. 4. ed. Belo Horizonte: FEPMVZ, 2015.

SELLON, D.C. Pain Management in the Trauma Patient. In: SPRAYBERRY, K.A; ROBINSON, E. **Robinson's Current Therapy in Equine Medicine**. 7ª ed. W.B. Saunders, p. 6-10, 2015.

SHILO-BENJAMINI, Y; PASCOE, P. J; WISNER, E. R; KAHANE, N; KASS, P. H; MAGGS, D. J. A comparison of retrobulbar and two peribulbar regional anesthetic techniques in dog cadavers. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 4, p. 925–932, 2017.

SHRESTHA, B.R.; BISTA, B. Tramadol along with local anaesthetics in the penile block for the children undergoing circumcision. **Kathmandu University Medical Journal**, v. 3, n. 1, p. 26-29, 2005.

SOUSA, A.M.; ASHMAWI, H.A.; COSTA, L.S.; POSSO, I.P.; SLULLITEL, A. Percutaneous sciatic nerve block with tramadol induces analgesia and motor blockade in two animal pain models. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, p. 147-152, 2012.

TANNER, R. B.; HUBBELL, J. A. E. A Retrospective Study of the Incidence and Management of Complications Associated With Regional Nerve Blocks in Equine Dental Patients. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 36, n. 1, p. 40-45, 2019.

TREMAINE, W. Local analgesic techniques for the equine head. **Equine Veterinary Education**, v.19, n. 9, p.495-503, 2007.

TSAI, Y.C.; CHANG, P.J.; JOU, I.M. Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, n. 6, p. 1547-1551, 2001.

YANG, V. Y; EATON, J. S; HARMELINK, K; HETZEL, S. J; SANCHEZ, A., LUND, J. R; SMITH, L. J. Retrobulbar lidocaine injection via the supraorbital fossa is safe in adult horses but produces regionally variable periocular anaesthesia. **Equine veterinary journal**, p.1-13, 2021.