

## **TRAMADOL ADMINISTRADO POR SONDA NASOGÁSTRICA EM EQUINOS: EFEITOS FISIOLÓGICOS E ANALGÉSICO<sup>1</sup>**

**Fernando Silvério Ferreira Da Cruz<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Projeto de Pesquisa Docente

<sup>2</sup> Professor Doutor em Medicina Animal: Equinos - DEAg

### **Introdução**

O cloridrato de tramadol (cloridrato (1RS, 2RS)-2-[(di-metilamino)-metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol) é um analgésico de ação central (GIORGI et al., 2007), análogo sintético da codeína e morfina, sendo usado como analgésico há duas décadas em humanos (DE LEO, 2009). Entretanto, a biodisponibilidade do tramadol após a administração oral em equinos, tem demonstrado resultados discrepantes, o que poderia excluir esta via de administração na espécie. Essas diferenças sugerem um mecanismo limitante da absorção do tramadol por essa via, sendo relatado em humanos, de que o tramadol é substrato para a Glicoproteína P (Gp-P) (SLANAR, 2007), o que pode ser fator limitante na absorção do tramadol. A Gp-P funciona como uma bomba de efluxo celular, de maneira que, transporta ativamente xenobióticos do meio intracelular para o extracelular, sendo a energia proveniente da hidrólise do ATP permitindo o transporte contra gradiente de concentração (CORNWELL, 1991). O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do cloridrato de tramadol administrado por sonda nasogástrica em equinos submetidos a inibição da Gp-P entérica.

### **Material e Métodos**

Seis equinos adultos (3 fêmeas e 3 machos), sem raça definida, considerados clinicamente sadios após exame clínico e hemograma, pesando  $447,5 \pm 68,3$  foram divididos em três grupos tratamento, sendo dispostos em tratamento tramadol 1 (GT1), recebendo 1 mg/kg de cloridrato de tramadol, tratamento tramadol 4 (GT4) recebendo 4 mg/kg de cloridrato de tramadol e tratamento tramadol mais ivermectina (GT1+Ive), os quais receberam a dose de 1 mg/kg de cloridrato de tramadol acrescido da ivermectina na dose de 0,2 mg/kg administrada via oral na forma de pasta, 24 horas antes a realização do experimento. O tramadol foi administrado em cápsulas por sonda nasogástrica. Os animais foram dispostos nos grupos de modo aleatório e por sorteio, em um modelo "crossover". Foram determinadas FC (bpm), f, , temperatura retal (oC), motilidade intestinal e claudicação nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min, e posteriormente a cada 60 min até 360 min. A claudicação foi mensurada através do modelo de dor solar, onde os animais eram ferrados em um membro com ferradura modificada (Figura 1), de acordo com Schumacher et al. (2001), e no outro com ferradura normal. O grau de claudicação foi avaliado com escala numérica de acordo com a AAEP (2006), em graus de 0 a 5. Para as variáveis paramétricas FC, f, ToC, empregou-se análise de variância (ANOVA) para amostras repetidas, com posterior teste de Dunnet para comparações de médias dentro de cada grupo em relação ao tempo 0 minutos. Para comparações entre os grupos, em cada momento, realizou-se ANOVA, seguido de teste de Tukey. Para as variáveis não paramétricas foi

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XX Jornada de Pesquisa

utilizado ANOVA de duas vias para mensurações repetidas e posterior teste de Wilcoxon e Bonferroni para amostras pareadas. As diferenças foram consideradas significantes quando  $P < 0,05$ . O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal (no 006/2013)

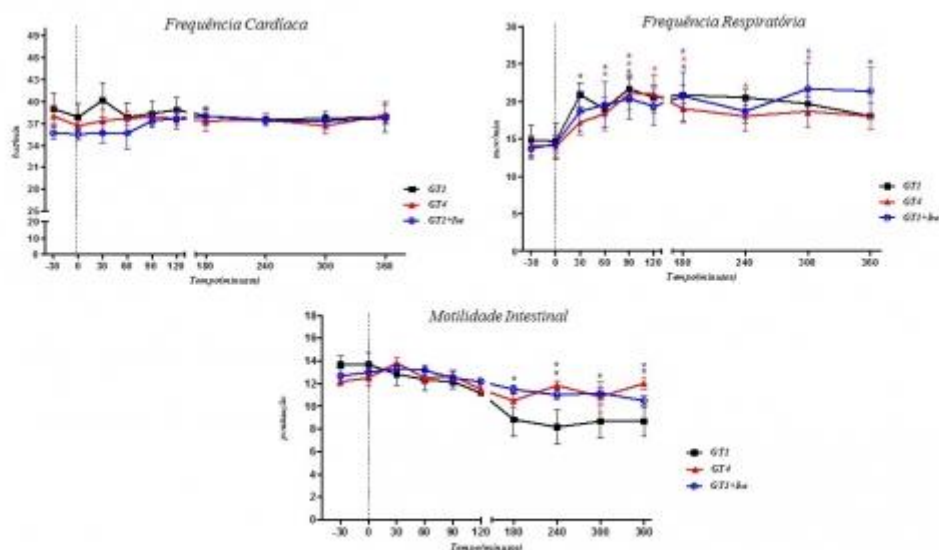


Ferradura modificada com barra fixa no bordo interior, possuindo dois orifícios com rosca para parafusos de 10 mm para compressão solar de equinos.

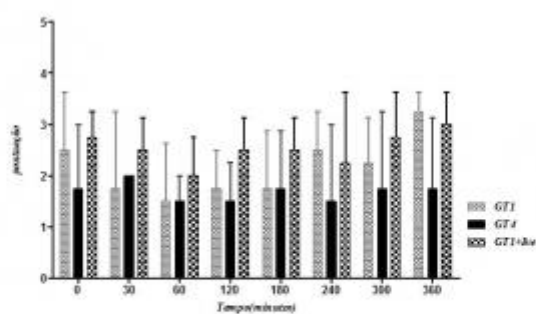
### Resultados

Não foram observados efeitos colaterais, como excitação, sedação ou aumento da atividade locomotora, produzidos pela administração do tramadol. A frequência cardíaca permaneceu inalterada por todo o período de avaliação, não apresentando diferenças. Entretanto para frequência respiratória, foram observadas diferenças estatísticas em todos os grupos, ocorrendo um leve aumento nos valores, quando comparados ao basal. Os sons gastrointestinais reduziram caracterizando hipomotilidade em GT1 e GT4, sendo observado em GT1 dos 180 aos 360 min e em GT1+Ive aos 240 e 360min, quando comparados ao basal. Não houve alterações significativas na análise da claudicação, não sendo observada diferença estatística. Quanto a avaliação da temperatura corpórea não houve variações significantes, permanecendo estável e dentro da variação fisiológica da espécie por todo o período de avaliação.

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico  
**Evento:** XX Jornada de Pesquisa



Avaliação de parâmetros fisiológicos de equinos submetidos a administração de cloridrato de tramadol por sonda nasogástrica nas doses de 1mg/kg (GT1), 4mg/kg (GT4) ou de 1mg/kg associado a 0,2 mg/kg de ivermectina (GT1+Ive). Valores dispostos em média e erro padrão.



**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XX Jornada de Pesquisa

Avaliação do grau de claudicação de equinos submetidos a administração de cloridrato de tramadol por sonda nasogástrica nas doses de 1mg/kg (GT1), 4mg/kg (GT4) ou de 1mg/kg associado a 0,2 mg/kg de ivermectina (GT1+Ive). Valores dispostos em média e erro padrão.

## Discussão

O tramadol por ser um analgésico de estrutura química similar a morfina e codeína, poderia provocar estimulação do sistema nervoso central (SNC), efeito comumente observado em equinos quando do uso da morfina (CLUTTON, 2010) ou de outros opióides, como buprenorfina (CARREGARO et al., 2006) e metadona (OLIVEIRA et al., 2014). Em outros estudos onde empregou-se o tramadol, foram observados efeitos colaterais como tremores musculares, agitação e taquicardia (GIORGI et al., 2007), sendo esses efeitos atribuídos a alta concentração do fármaco em receptores opióides centrais após administração intravenosa rápida.

Neste estudo, não foi observado nenhum efeito colateral relacionado a excitação ou aumento da atividade locomotora, resultado provavelmente da administração oral, uma vez que esta via permite um aumento gradual na concentração plasmática ou ausência de níveis plasmáticos que possam produzir efeitos excitatórios do SNC. Essa característica, pode ter contribuído também na ausência de efeitos sobre a frequência cardíaca e respiratória, pois com a utilização de opióides observa-se na maioria das espécies depressão do sistema cardiovascular, com hipotensão, bradicardia e diminuição do débito cardíaco, decorrentes da liberação de histamina, aumento do tônus vagal e redução do tônus simpático (GUEDES et al., 2006).

Em equinos, taquicardia, hipertensão e aumento do débito cardíaco são alterações encontradas, resultantes da estimulação central (CARREGARO et al., 2006). A ausência de efeitos excitatórios e de alterações cardiorrespiratórias, pode estar relacionado à baixa afinidade do tramadol ao receptor OP3 e da via de administração, visto que em outros estudos, os efeitos excitatórios foram observados imediatamente após a administração intravenosa, e quando se fez a administração em infusão lenta não ocorreu efeito estimulante (SHILO et al., 2007).

De Luca & Coupar (1996), relatam que os opióides induzem hiperpolarização e redução na liberação de acetilcolina e outros neurotransmissores pela ativação dos canais de K<sup>+</sup> ou inibição dos canais de Ca<sup>+</sup> tipo N, mediados pelos receptores pré-sinápticos nos neurônios intrínsecos no plexo mioentérico, ou por mecanismos monoaminérgicos.

Na literatura existem diferenças quanto ao efeito analgésico do tramadol, onde Natalini & Robinson (2000) observaram efeito analgésico em equinos quando da administração por via epidural, enquanto Guedes et al. (2012), demonstraram efeito analgésico limitado do tramadol quando administrado por via oral, quando em associação a cetamina, não sendo efetivo quando administrado isoladamente. Ademais, há estudos mostrando que o tramadol não promove analgesia quando administrado por via intravenosa (DHANJAL et al., 2009). Os dados encontrados no presente estudo, sugerem que o tramadol não seja substrato da Gp-P, indicando que os resultados encontrados em outros estudos, são decorrentes principalmente da sua biotransformação.

## Conclusão

Conclui-se que a inibição da Gp-P entérica pela ivermectina não alterou a ação analgésica do tramadol, sugerindo que o mesmo não é substrato para Gp-P.

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico  
**Evento:** XX Jornada de Pesquisa

## Palavras-Chave

Analgesia; Ivermectina; Claudicação

## Referências

- AAEP. Guide for Veterinary Service and Judging of Equestrian Events (ed 4). American Association of Equine Practitioners, Lexington, KY, p. 19, 2006.
- CARREGARO, A.B.; TEIXEIRA-NETO, F.J.; BEIER, S.L.; LUNA, S.P.L. Cardiopulmonary effects of buprenorphine in horses. *American Journal of Veterinary Medicine*, v.67, n.10, p.1675-1680, 2006.
- CLUTTON, R.E. Opioid analgesia in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 26, n.3, p. 493-514, 2010.
- CORNWELL, M. M. Molecular Biology of P-glycoprotein. *Cancer Treatment and Research*, 57, p. 37-56, 1991.
- DE LEO, M.; GIORGI, M.; SACCOMANNI, G.; MANERA, C. & BRACA, A. Evaluation of tramadol and its main metabolites in horse plasma by high-performance liquid chromatography/fluorescence and liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry techniques. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, v. 23, n. 2, p. 228-236, 2009.
- DE LUCA, A.; COUPAR, I.M. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacology and Therapeutics*. v.69, n. 2, p. 103-115, 1996.
- DHANJAL, J.K.; WILSON, D.V.; ROBINSON, E.; TOBIN, T.T.; DIROKULU, L. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties and pharmacokinetics in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 36, p. 581-590, 2009.
- GIORGI, M.; SOLDANI, G.; MANERA, C.; FERRARINI, PL.; SGORBINI, M. & SACCOMANNI, G. Pharmacokinetics of Tramadol and its Metabolites M1, M2 and M5 in Horses following Intravenous, Immediate Release (Fasted/Fed) and Sustained Release Single Dose Administration. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 27, n. 11, p. 481 – 488, 2007.
- GUEDES, A.G.P.; MATTHEWS, N.S.; HOOD, D.M. Effect of ketamine on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis-associated pain. *American Journal of Veterinary Research*. v. 73, n.5, p. 610-619, 2012.
- NATALINI, C.C; ROBINSON, E.P. Comparative evaluation of the analgesic effects of epidural morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v.61, p.1579-1586, 2000.
- OLIVEIRA, F.A.; PIGNATON, W.; TEIXEIRA-NETO, F.J.; QUEIROZ-NETO, A.; PUOLIFILHO, J.N.P.; SCOGNAMILLO, M.V.R.; VIVEIROS, B.M.; LUNA, S.P.L. Antinociceptive and Behavioral Effects of Methadone Alone or in Combination with Detomidine in Conscious Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. v. 34, p. 380 – 386, 2014.
- SCHUMACHER, JOHN.; SCHUMACHER, JIM.; DEGRAVES, F.; STEIGER, R.; SCHRAMME, M.; SMITH, R. & COKER, M. A comparison of the effects of two volumes of local anesthetic in the distal interphalangeal joint of horses with lameness caused by solar toe or solar heel pain. *Equine Veterinary Journal*, v. 33, p. 265-268, 2001.

**Modalidade do trabalho:** Relatório técnico-científico

**Evento:** XX Jornada de Pesquisa

SLANAR, O.; NOBILIS, M.; KVÉTINA, J.; MATOUSKOVÁ, O.; IDLLE, J.R.; PERLÍK, F. Pharmacokinetics of tramadol is affected by MDR1 polymorphism C3435T. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 63, n. 4, p. 419-421, 2007.

TEIXEIRA NETO, F.J.; MCDONELL, W.N.; BLACK, W.D.; DURONGHPHONGTORN, S. Effects of glycopyrrolate on cardiorespiratory function in horses anesthetized with halothane and xylazine. *Am. J. Vet. Res*, v.65, p.456-63, 2004.