



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
DOUTORADO EM CIÊNCIA ANIMAL

ARIANA LOPES CORREIA DE PAIVA

**VARIAÇÃO DIURNA DAS RESPOSTAS FISIOLÓGICAS E EFICÁCIA
ANALGÉSICA DO TRAMADOL EM ASININOS**

MOSSORÓ

2016

ARIANA LOPES CORREIA DE PAIVA

**VARIAÇÃO DIURNA DAS RESPOSTAS FISIOLÓGICAS E EFICÁCIA
ANALGÉSICA DO TRAMADOL EM ASININOS**

Tese apresentada ao Doutorado em Ciência Animal do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: Morfofisiologia

Orientador: Valéria Veras de Paula, Prof^a. Dr^a.

MOSSORÓ

2016

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

L142v Lopes Correia de Paiva, Arianas.
 Variação diurna das respostas fisiológicas e
 eficácia analgésica do tramadol em asininos /
 Arianas Lopes Correia de Paiva. - 2016.
 82 f. : il.

 Orientador: Valéria Veras de Paula.
 Tese (Doutorado) - Universidade Federal Rural
 do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
 Ciência Animal, 2016.

 1. Adaptação. 2. Jumento nordestino. 3.
 Opioide. 4. Dor. I. Veras de Paula, Valéria,
 orient. II. Título.

**VARIAÇÃO DIURNA DAS RESPOSTAS FISIOLÓGICAS E EFICÁCIA
ANALGÉSICA DO TRAMADOL EM ASININOS**

Tese apresentada ao Doutorado em Ciência Animal do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: Morfofisiologia

Defendida em: 29 / 07 / 2016.

BANCA EXAMINADORA



Valéria Veras de Paula, Prof^a. Dr^a. (UFERSA)

Presidente



Raimundo Alves Barrêto Júnior, Prof. Dr. (UFERSA)

Membro Examinador



Débora Andrea Evangelista Façanha, Prof^a. Dr^a. (UFERSA)

Membro Examinador



Almir Pereira de Souza, Prof. Dr. (UFCG)

Membro Examinador



Luis Alberto Bermejo Asensio, Prof. Dr. (ULL)

Membro Examinador

Dedico à minha mãe, que sempre esteve ao meu lado, não só nesta, mas em qualquer nova empreitada a qual eu me dispus a fazer.

AGRADECIMENTOS

A Deus, criador inefável, fonte verdadeira da luz e da ciência, pelo dom da vida, da sapiência, da persistência e da paciência. Nele, tudo posso.

À minha Orientadora Valéria Veras de Paula por todos os ensinamentos nesses nossos anos de caminhada.

À Banca Examinadora pelas colocações e arguições feitas, colaborando grandemente para conclusão deste trabalho com êxito, e principalmente ao professor Raimundo Alves Barrêto Júnior por toda ajuda durante execução deste trabalho e ao professor Luís Alberto Bermejo Asensio pela colaboração na análise estatística de alguns dados.

À APA-APODI, na pessoa do seu presidente, por toda colaboração e atenção que teve comigo durante o experimento, atendendo prontamente às minhas demandas de animal. Meu muito obrigada.

À Polícia Rodoviária Federal, na pessoa de Carlos Kléber e de Aliatá Guibson, por ajudarem no transporte dos animais até a UFERSA.

Agradeço à família maravilhosa em que Deus me colocou, eles foram os responsáveis pela construção do meu caráter, e são a razão do meu viver.

Agradeço aos meus Amigos Talyta Lins Nunes, Naftali Silva Fernandes, Caio Lima Bessa, Jerson Cavalcante e Gilcier Fernandes, a ajuda de vocês foi fundamental para que eu pudesse chegar até aqui.

Agradeço às amigas Gislayne Peixoto, Talyta Lins, Rociene Abrantes, Gláucia Carlos, Isabella Barros e Maria Alice pelo apoio e convívio durante esses anos de pós-graduação. Foi tudo menos árduo ao lado de vocês.

Agradeço ao meu esposo Francisco de Queiroz Porto Neto por me apoiar, me ajudar, me amparar em todos os momentos. Por dividir comigo minhas tristezas e frustrações e multiplicar minhas alegrias durante todos os anos de pós-graduação e de vida conjugal.

RESUMO

Objetivou-se avaliar se o cortisol e os parâmetros fisiológicos de asininos são influenciados pelas variáveis meteorológicas, e se o tramadol nas doses de 2,5 mg.kg⁻¹ e 4 mg.kg⁻¹IV promove analgesia pós-cirúrgica em asininos submetidos à orquiectomia. À priori, utilizaram-se 10 animais, nos quais avaliaram-se frequências cardíaca (FC) e respiratória (f_R), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), temperatura retal (TR) e cortisol. A estação meteorológica da UFERSA forneceu os dados de temperatura ambiente (TA), umidade relativa do ar (UR) e velocidade do vento (VV), a partir daí calculou-se o índice de temperatura e umidade (ITU) a cada 2h, durante 24 horas. À posteriori, 24 asininos, divididos em 3 grupos de 8 animais: GC (grupo controle, solução salina IV), GT2,5 (tramadol 2,5 mg.kg⁻¹ IV) e GT4,0 (tramadol 4,0 mg.kg⁻¹ IV) receberam ou não analgésico após castração. Os parâmetros fisiológicos acima citados foram reavaliados e inseridos em escala numérica multifatorial para avaliação da analgesia em 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h e 24h após a cirurgia. Diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento e entre momentos para cada grupo, foram testadas com Kruskal-Wallis e Friedman respectivamente, as relações existentes entre as variáveis fisiológicas e meteorológicas, correlação de Spearman. Para cortisol e parâmetros fisiológicos aplicou-se Análise de Componentes Principais (ACP). A FC não variou significativamente. A TR elevou-se das 6h até às 18h, a f_R até às 20h, e as pressões apresentaram picos às 2h e às 14h. A TA elevou-se significativamente das 6h até às 14h, a VV até às 12h, enquanto que a UR diminuiu até às 12h. De 8h às 24h o ITU estava na faixa de 71-78, a maior média ocorreu às 14h. Houve correlação significativa negativa entre f_R e a VV, e da TR com a VV; e positiva entre f_R e a UR. O cortisol apresentou elevação às 6h da manhã, com picos a cada 6h. As médias dos escores de dor dos grupos tramadol foram significativamente menores do que o GC em 4h após a cirurgia. No total, 87,5% dos animais do GT4,0 receberam analgesia resgate, contra 100% dos demais grupos. Concluiu-se que as variáveis meteorológicas influenciam os parâmetros fisiológicos de asininos do semiárido nordestino. O tramadol nas doses de 2,5 e 4,0 mg.kg⁻¹IV incrementaram a analgesia pós-cirúrgica pelo período de 4-6h em asininos submetidos à castração. As doses utilizadas não causaram alterações deletérias aos parâmetros cardiovasculares de asininos.

Palavras-chave: Jumento Nordestino. Adaptação climática. Castração. Opióide.

ABSTRACT

We aimed to assess whether cortisol and the physiological variables of asinine are influenced by meteorological variables, and if tramadol at doses of 2.5mg.kg^{-1} and 4mg.kg^{-1} IV promotes post-surgical analgesia in donkeys that have undergone orchiectomy. A priori, we used 10 north-eastern donkeys, in which we evaluated heart (HR) and respiratory (f_R) rates, systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (MBP) blood pressure, rectal temperature (RT) and cortisol. The weather station of UFERSA provided temperature of the environment (TE), relative humidity (RH) and wind speed (WS) values, from which we calculated the temperature and humidity index (THI) every 2 hours for 24 hours. Afterwards, 24 donkeys, divided into 3 groups of 8 animals each: CG (control group, saline IV), GT2.5 (2.5 mg.kg^{-1} of tramadol IV) and GT4.0 (4.0 mg.kg^{-1} of tramadol IV) either received or did not analgesic after castration. The physiological variables mentioned above were re-evaluated and inserted in a multifactorial numerical scale to assess the analgesia within 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h and 24h after surgery. Statistical differences between groups in each hour and between hours for each particular group were obtained through the Kruskal-Wallis and Friedman tests, respectively. The relationship between the physiological and meteorological variables were analysed through the Spearman correlation. In the cortisol and physiological variables applied Principal Component Analysis (PCA). HR did not change significantly. The RT rose from 6h until 18h, the f_R until 20h, and the blood pressures peaked at 2h and 14h. TE rose significantly from 6h to 14h, the WS until 12h, while the RH decreased until 12h. From 8h until 24h THI was in the range of 71-78, considered critical, its highest average occurred at 14h. There was significant negative correlation between f_R and WS, as well as between RT and WS; and positive between f_R and RH. Cortisol increased at 6h, peaking every 6h. The mean pain scores in the tramadol groups were significantly lower than those in the CG at 4h after surgery. In total, 87.5% of the GT4.0 animals received rescue analgesia, against 100% of the other groups. We concluded that the meteorological variables influence the physiological variables of donkeys in the north-eastern semi-arid. Tramadol at doses of 2.5 and 4.0 mg.kg^{-1} IV increased post-surgical analgesia for a period of 4-6h in donkeys that had undergone castration. The doses used did not cause deleterious changes to the cardiovascular parameters of the asinine.

Keywords: North-eastern donkey. Climate adaptation. Castration. Opioid.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	–	Variação diurna da frequência respiratória f_R (média $\pm$ desvio padrão) de asininos (<i>Equus asinus</i>) do semiárido nordestino, no período de 24h. Mossoró-RN.....	47
Figura 2	–	Variação diurna da temperatura retal TR (média $\pm$ desvio padrão) de asininos (<i>Equus asinus</i>) do semiárido nordestino, no período de 24h. Mossoró-RN.....	47
Figura 3	–	Variação diurna das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) (média $\pm$ desvio padrão) de asininos (<i>Equus asinus</i>) do semiárido nordestino, no período de 24h. Mossoró-RN.....	48
Figura 4	-	Variação diurna velocidade dos ventos, da umidade relativa do ar e da temperatura ambiente na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, no período de 24h, nos meses de maio a julho de 2014.....	49
Figura 5	-	Variação diurna da temperatura retal e da frequência respiratória de asininos (<i>Equus asinus</i>) em função da temperatura do ar ambiente na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, no período de 24h, nos meses de maio a julho de 2014.....	50
Figura 6	-	Variação diurna da frequência respiratória de asininos (<i>Equus asinus</i>) em função da velocidade dos ventos e da umidade relativa do ar ambiente na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, no período de 24h, nos meses maio a julho de 2014.....	51
Figura 7	-	Variação diurna da temperatura retal e da frequência respiratória de asininos (<i>Equus asinus</i>) em função da variação do índice de temperatura e umidade (ITU), no período de 24h, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, nos meses de maio a julho de 2014.....	52
Figura 8	-	Variação diurna do cortisol sérico (média $\pm$ desvio padrão) de asininos (<i>Equus asinus</i>) do semiárido nordestino, no período de 24h. Mossoró-RN.....	53
Figura 9	-	Análise de componente principal (ACP) de cortisol, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, pressões arteriais sistólica, diastólica e média de asininos (<i>Equus asinus</i>) do semiárido nordestino, Mossoró-RN. (a)	

Distribuição de amostras. (b) Distribuição de variáveis. Variância explicada:
Fator 1 = 43,8%. Fator 2 = 24,5%. Total de variância explicada:
68,3%.....54

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

- Tabela 1 – Coeficiente de correlação entre os parâmetros fisiológicos de asininos e as condições meteorológicas do semiárido nordestino. Mossoró-RN.....50
- Tabela 2 - Índice de temperatura e umidade do ar (ITU) (média $\pm$ desvio padrão), no período de 24h, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido-UFERSA, Mossoró-RN, nos meses de maio a julho de 2014.....52

CAPÍTULO 3

- Tabela 1 – Classificação numérica multifatorial da escala de dor para equinos.....64
- Tabela 2 – Valores de média $\pm$ desvio padrão do somatório dos escores de dor ao longo do tempo de avaliação pós-operatória em asininos (*Equus asinus*) submetidos à orquiectomia, após administração de solução fisiológica IV (GC), tramadol 2,5 mg.kg⁻¹IV (GT2,5) ou tramadol 4,0 mg.kg⁻¹IV (GT4,0).....67
- Tabela 3 – Número de asininos (*Equus asinus*), submetidos à orquiectomia, que receberam analgesia resgate ao longo do tempo de avaliação pós-operatória, após administração de solução fisiológica IV (GC), tramadol 2,5 mg.kg⁻¹IV (T2,5) ou tramadol 4,0 mg.kg⁻¹IV (T4,0).....68

LISTA DE SÍMBOLOS

f_R	Frequência respiratória
$^{\circ}\text{C}$	Grau Celsius
®	Marca registrada
mg.kg^{-1}	Miligrama por quilo de peso vivo
n°	Número
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS	14
1.1	INTRODUÇÃO.....	14
1.2	referencial teórico.....	17
1.2.1	Biologia da termorregulação em mamíferos.....	17
1.2.2	Os asininos (<i>Equus asinus</i>)	20
1.2.3	Dor: reconhecimento e avaliação	22
1.2.4	Analgesia em equídeos	25
1.3	HIPÓTESES CIENTÍFICAS.....	31
1.4	OBJETIVOS.....	32
1.4.1	Objetivos Gerais	32
1.4.2	Objetivos Específicos	32
1.5	REFERÊNCIAS	33
2	CAPÍTULO 2 – INFLUÊNCIA METEOROLÓGICA SOBRE A variação DIURNA DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS DE ASININOS (<i>Equus asinus</i>) DO SEMIÁRIDO NORDESTINO.....	41
2.1	INTRODUÇÃO.....	43
2.2	MATERIAL E MÉTODOS.....	44
2.2.1	Local do experimento	44
2.2.2	Animais.....	44
2.2.3	Manejo dos animais	44
2.2.4	Variáveis meteorológicas	45
2.2.5	Avaliação do conforto térmico das instalações	45
2.2.6	Avaliação dos parâmetros fisiológicos.....	45
2.2.7	Mensuração do cortisol sérico	46
2.2.8	Análise estatística	46
2.3	RESULTADOS	46
2.4	DISCUSSÃO	54
2.5	CONCLUSÃO.....	56
2.6	REFERÊNCIAS	56
3	CAPÍTULO 3 – EFEITO ANALGÉSICO DO TRAMADOL EM ASININOS (<i>Equus asinus</i>) APÓS CASTRAÇÃO	59

3.1	INTRODUÇÃO.....	61
3.2	MATERIAL E MÉTODOS.....	62
3.2.1	Animais.....	62
3.2.2	Tratamentos	63
3.2.3	Anestesia e cirurgia	63
3.2.4	Avaliação das variáveis fisiológicas.....	64
3.2.5	Avaliação da analgesia	64
3.2.6	Analgesia resgate	66
3.2.7	Delineamento experimental.....	66
3.2.8	Análise estatística	66
3.3	RESULTADOS	66
3.4	DISCUSSÃO.....	68
3.5	CONCLUSÃO.....	70
3.6	REFERÊNCIAS	71
4	CONCLUSÃO.....	73

1 CAPÍTULO 1 - CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 INTRODUÇÃO

Os asininos são animais utilizados em todo o mundo, servem como meio de transporte, animais de tração e carga, no auxílio do trabalho rural e na agricultura (BARZEV, 2004; BURDEN; THIEMANN, 2015), principalmente nos países subdesenvolvidos. Em algumas culturas, servem como fonte de alimento, cujo leite e carne apresentam inúmeras vantagens comparado ao leite bovino e à carne vermelha para o consumo humano (ALI et al., 2014).

O rebanho equino brasileiro é o terceiro maior do mundo e o primeiro da América Latina. Somando equinos, muares e asininos, o rebanho equídeo nacional é constituído por 8 milhões de cabeças (MAPA, 2016), constituído por mais de 5 milhões de equinos (IBGE, 2014), 1,3 milhões de muares e 1 milhão de asininos (IBGE, 2009).

Os asininos são animais de fácil manejo, de comportamento mais dócil do que as mulas e muito mais resistentes do que os cavalos, sendo dessa forma mais utilizados nos trabalhos de tração (PRITCHARD et al., 2005). São animais que podem sobreviver com poucos recursos, pastagem de baixa qualidade e privação de água, são tolerantes ao calor e à sede, com capacidade de se reidratar rapidamente sem perder o apetite (SMITH; PEARSON, 2005), fazendo deles animais extremamente adaptados ao clima semiárido, às condições de seca ou regiões com poucos recursos alimentares, como é o caso de algumas regiões do nordeste Brasileiro. Devido a essas várias características, o jumento é o animal que acompanha o nordestino como fonte de renda no trabalho que executam. Subjugados, e muitas vezes maltratados, são frequentemente submetidos a extensas jornadas de trabalho e privação de água e comida.

É lastimável que, apesar da grande contribuição do asno no sustento dos pobres, pouca atenção científica tenha sido dada para identificar o estresse e as condições de bem-estar nesses animais (KATARIA; KATARIA, 2010). Os trabalhos mais recentes abordam a importância econômica na utilização dos asininos no trabalho rural (ZEGEYE et al., 2015), mas reconhecem também a necessidade de avaliar melhor o comportamento da espécie e as condições de trabalho a qual são submetidos, dando ênfase à preocupação com o bem-estar desses animais (MINEROA et al., 2016).

Segundo Broom (1986), o conceito de bem-estar diz respeito ao estado de um indivíduo mediante suas tentativas bem-sucedidas em lidar com o ambiente. Um dos fatores que está intimamente relacionado ao bem-estar animal é a dor. A condição dolorosa é um fenômeno biopsico-social que se relaciona ao ambiente em que o animal vive e às condições de tratamento ao qual são submetidos (LUNA, 2008). A preocupação com o bem-estar e reconhecimento da dor animal ganha mais ênfase a cada dia, e a utilização de analgésicos para prevenção e tratamento da dor faz-se necessário para promoção desse bem-estar.

A terapia analgésica nos equídeos constitui-se principalmente no uso fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos e de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), pois um dos fatores que limitam o uso de analgésicos opioides nessas espécies é que eles estão frequentemente associados ao desenvolvimento de efeitos colaterais indesejados. Dos últimos anos para cá, opioides como butorfanol e tramadol vem sendo avaliados em equinos com a finalidade de se obter doses analgésicas eficientes (SPADAVECCHIA et al., 2007; DHANJAL et al., 2009).

O tramadol é considerado um opioide atípico, utilizado clinicamente no tratamento da dor aguda em humanos e animais e, mais recentemente, da dor crônica nos seres humanos. É um analgésico de ação central, cuja utilização na clínica veterinária e eficácia na terapêutica analgésica já foi comprovada e continua sendo amplamente estudada em cães (PAOLOZZI et al., 2011), e gatos (PYPENDOP et al., 2009).

Avanços no uso do tramadol para terapia analgésica em equinos (SHILO et al., 2007), e mais recentemente em asininos (GIORGI et al., 2009) vem sendo embasados pela análise farmacocinética dele e de seus metabólitos nessas espécies, indicando diferenças interespecies no metabolismo dessa droga (GIORGI et al., 2006). Contudo, o emprego da terapia analgésica eficiente em asininos é limitada, sendo comum nesses animais a utilização de drogas e doses sugeridas para equinos, o que é um equívoco, pois as dosagens e os intervalos de administração dos fármacos comumente utilizados diferem significativamente do que é administrado nos cavalos (GROSENBAUGH et al., 2011). Os asininos podem ser vistos como um desafio pelos veterinários de equinos, pois as variações anatômicas, fisiológicas e comportamentais existentes entre jumentos e cavalos precisam ser melhor compreendidas, portanto há um interesse crescente nessa espécie a fim de conhecê-los melhor (BURDEN; THIEMANN, 2015), e estes animais começam a ser objeto de estudos que enquadram saúde e bem-estar voltados para o emprego de fármacos que promovam neles eficácia analgésica.

Sabe-se que a avaliação das variáveis fisiológicas bem como mensuração das concentrações de cortisol, constituem importante ferramenta na avaliação da dor e do bem-

estar animal, além de auxiliar no diagnóstico de diversas enfermidades. Todavia, essas respostas fisiológicas e hormonais podem sofrer influência de fatores ambientais. Apesar de saber que os asininos são animais rústicos e que se adaptaram bem às condições climáticas do nordeste brasileiro, a influência das variáveis climáticas e ambientais sobre as variáveis fisiológicas desses animais devem ser considerados durante a avaliação clínica antes de chegar à conclusão sobre o estado de saúde deles.

A mensuração das variáveis fisiológicas auxilia também na identificação da dor e na avaliação da eficácia dos analgésicos. A utilização de analgésicos opioides em asininos ainda é limitada. Apesar de haver estudos farmacocinéticos do tramadol em asininos, a eficácia analgésica desse fármaco ainda não foi comprovada na espécie. Diante do exposto, objetivou-se avaliar se há influência das variáveis meteorológicas sobre as concentrações plasmáticas de cortisol e parâmetros fisiológicos de asininos do semiárido nordestino para poder traçar uma resposta fisiológica à variação climática, e a partir de então, avaliar a eficácia analgésica do tramadol em asininos submetidos à orquiectomia, mediante avaliação da resposta fisiológica à dor, tratando-se do primeiro trabalho com ensaio clínico para avaliação da analgesia do tramadol em asininos após castração.

1.2 REFERENCIAL TEÓRICO

1.2.1 Biologia da termorregulação em mamíferos

1.2.1.1 Fisiologia da termorregulação

O equilíbrio térmico corpóreo dos animais homeotérmicos pode ser alcançado por meio de mecanismos termorregulatórios. Esses mecanismos consistem em ajustes fisiológicos circulatórios, respiratórios e termogênicos. Numa situação em que o indivíduo precisa perder calor e reduzir a temperatura corpórea, o mecanismo de troca de calor pode ocorrer inicialmente por vasodilatação local e ativação de glândulas sudoríparas, resultando na dissipação do calor. Pode ocorrer ainda aumento da frequência respiratória do animal, e em alguns casos aumento da salivação, gerando resfriamento evaporativo no trato respiratório superior. Os mecanismos de polipneia e de sudorese podem ser estimulados tanto reflexamente quanto centralmente, e variam de espécie para espécie. Do contrário, quando o indivíduo não pode perder calor para o ambiente, o ajuste circulatório ocorre de maneira inversa, com constrição dos vasos sanguíneos da pele e tecidos superficiais, ocasionando diminuição da temperatura superficial e a diferença do gradiente de temperatura entre o meio externo, assim como o isolamento com redução da perda calórica por convecção (SWENSON; REECE, 1996).

Os animais podem trocar calor sensível, por condução, convecção ou por radiação, ou podem perder calor latente de maneira evaporativa, pela respiração ou por sudorese. As formas de perder calor vão variar de espécie para espécie, e ainda conforme o ambiente no qual estarão inseridos. A sudorese tem papel importante na termorregulação dos animais, sendo mais significativa na perda de calor para algumas espécies do que para outras. Em bovinos, por exemplo, este tipo de mecanismo é mais significativo na perda de calor, enquanto que em ovinos, a maior eficiência se dá pelas vias aéreas (SWENSON; REECE, 1996). Em asininos, as duas principais formas de perder calor são pela perda de calor evaporativo, tanto respiratório quanto por sudorese (AYO et al., 2008).

Em bovinos do semiárido nordestino, a perda de calor por convecção é mais elevada nos horários em que o gradiente de temperatura entre superfície do pelame e ambiente é mais alto. Deve-se levar em consideração a influência da radiação solar direta nessa região, que

influencia de maneira significativa na elevação da temperatura do pelame, impulsionando a dissipação de calor por convecção em alguns horários do dia. Todavia, os animais ainda necessitam ativar mecanismos de perda de calor latente para manter seu potencial produtivo (SOUZA JUNIOR et al., 2010). Em ovinos deslanados, da região semiárida do Brasil, o mecanismo de termorregulação mais importante na perda de calor latente é através do sistema respiratório (OLIVEIRA; COSTA, 2013). Segundo Silva e Starling (2003), há diferenças significativas entre ovinos lanados quanto à perda de calor por evaporação respiratória, mas não quanto à evaporação cutânea. Esta tem papel fundamental na termorregulação em ambientes de alta temperatura.

Ungulados que habitam regiões desérticas ou com intensa incidência de radiação solar e poucas áreas sombreadas, são capazes de reduzir a quantidade de radiação solar absorvida ou para aumentar a perda de calor por convecção, ajustando a posição do corpo em relação à localização do sol e do vento. Posicionam-se com a garupa sempre virada para o sol ou para o vento, onde o seu próprio corpo serve de sombra para a cabeça, de modo que o sol atinja a garupa ou dorso longitudinalmente. Estima-se que esse comportamento de orientação reduza a carga de radiação solar em 62%. A interação social e o pastejo dos animais em grupo também reduz um pouco a incidência direta da radiação solar, onde um indivíduo faz sombra para o outro, e conseqüentemente diminui a exposta à radiação (CAIN et al., 2006).

1.2.1.2 Alterações fisiológicas em função das variações ambientais

A ambiente pode ser caracterizado como o conjunto de variáveis climáticas, físicas, químicas, biológicas e sociais. Ele interfere diretamente nas respostas fisiológicas ou comportamentais dos animais em que nele estão inseridos. Essa interação indivíduo-ambiente pode resultar em benefício ou malefício para o animal, mas de toda forma, o indivíduo acaba sendo resultado do meio em que vive. A necessidade de viver em condições ambientais adversas gerou nos animais mecanismos adaptativos que os permitiu manter suas funções fisiológicas apesar das variações ambientais (CASTANHEIRA, 2009).

Os mecanismos adaptativos fisiológicos e comportamentais utilizados pelos animais ungulados das regiões desérticas, tem proporcionado a eles a capacidade de sobreviver e se reproduzir em regiões adversas apesar das temperaturas extremas e da limitada disponibilidade de água, tolerando estresse térmico e evitando a desidratação (CAIN et al., 2006). Os camelos, quando expostos à elevação da temperatura ambiente, privação de água e desidratação, deixam de utilizar a água corpórea para evaporação e perda de calor para poupar

e reter essa água. Portanto, nesses casos, a elevação excessiva da temperatura retal, não ocorre por falha em seu mecanismo termorregulatório, mas em decorrência da retenção da água que seria utilizada na perda de calor (SWENSON; REECE, 1996).

A temperatura corpórea dos animais homeotérmicos pode variar fisiologicamente em função de fatores intrínsecos ao animal como idade, sexo, digestão, alimentação e hidratação, ou fatores extrínsecos com temperatura ambiente, hora do dia e estação do ano (SWENSON; REECE, 1996). Em sistemas econômicos de produção animal, é de fundamental importância conhecer de que maneira as variáveis climáticas e ambientais podem influenciar na resposta animal seja ela fisiológica ou comportamental, para poder avaliar o bem-estar animal e sua capacidade produtiva. As variáveis fisiológicas como frequência respiratória e temperatura retal são as mais utilizadas para medir o grau de adaptação ou estresse climático em ovinos (OLIVEIRA; COSTA, 2013; STARLING et al., 2002), caprinos (LUCENA et al., 2013; SILVA et al., 2010), e tolerância ao calor em vacas leiteiras (ROCHA et al., 2012).

A resposta fisiológica dos animais domésticos, e principalmente dos animais de produção, à variação diurna e sazonal do clima semiárido do nordeste brasileiro, vem sendo amplamente estudada. Barros Júnior et al. (2016) avaliando adaptação de vacas ao semiárido piauiense durante a estação seca e a chuvosa, verificaram que a frequência respiratória dos animais se elevou significativamente no turno da tarde, quando comparado ao da manhã, tanto na estação seca quanto na chuvosa. Nesta, observaram o aumento tanto da frequência cardíaca quanto da respiratória, também no turno vespertino, justificando eles, que seria para compensar a baixa taxa de sudação nesse período. E concluíram que as respostas fisiológicas sugerem boa adaptação desses animais ao clima semiárido. Semelhantemente ao que acontece com caprinos nativos de regiões semiáridas no cariri paraibano, onde apesar da elevação significativa da frequência respiratória, da temperatura retal e dos índices de conforto ambiental no período da tarde, esses animais conseguem manter a temperatura retal dentro dos limites normais (LEITE et al., 2012).

1.2.1.3 Estresse adaptativo

O insucesso em lidar com as condições ambientais impostas, gera nos animais uma situação de estresse. O estresse pode ser definido com a perturbação na homeostase do organismo, que tem que sair da sua zona de conforto para se adaptar a uma situação adversa. Um ambiente estressante é aquele caracterizado por quaisquer estímulos que exijam do animal uma resposta adaptativa à nova condição. Portanto, frio, calor, falta de alimento,

doenças, limitação de espaço ou confinamento, condições de manejo e transporte podem ser classificados como tal. A tentativa malsucedida em lidar com desafio imposto pode levar o animal a consequências desfavoráveis que vão desde o desconforto até a morte. Portanto, condições ambientais estressantes levam a baixo desempenho reprodutivo e queda na produção animal, por isso, identificar o fator gerador de estresse ou a condição ambiental estressante é de fundamental importância na viabilidade do sistema econômico de animais de produção (ETIM; OGUIKE, 2014).

A resposta ao estresse desencadeia uma cascata de eventos não específicos que são rapidamente gerados em resposta a um fator ou evento estressor. Esse evento é inicialmente entendido pelo animal como um sinal de alerta. Nessa fase, ocorre liberação das catecolaminas (dopamina, adrenalina e noradrenalina) na corrente sanguínea, mediadas pelas células medulares da glândula adrenal. Em resposta à liberação de catecolaminas, ocorre vasoconstrição, aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, e hiperglicemia, preparando o animal para uma reação de luta ou fuga. Posteriormente vem a “fase de adaptação”, nessa fase, as células corticais da adrenal mediam a secreção de hormônios corticosteroides como cortisol e prolactina. Ocorre então mobilização do organismo para restaurar a homeostase, a integridade cardiovascular e aumentar a mobilização de substratos energéticos. Contudo, se a fase de adaptação não é superada pelo organismo, e ocorre estimulação ininterrupta da atividade adrenal, pode resultar em efeitos deletérios, uma vez que prejudica o crescimento, reduz a capacidade reprodutiva, suprime a imunidade celular e hormonal, podendo levar o indivíduo à morte (HARVEY et al., 1984).

1.2.2 Os asininos (*Equus asinus*)

1.2.2.1 Adaptações dos asininos ao ambiente.

Os asininos são animais conhecidos pela sua resistência e pela capacidade de trabalhar incessantemente com poucas horas de descanso e alimentação de má qualidade. São utilizados principalmente como animais de tração e por serem considerados animais rústicos, suas necessidades físicas são sempre ignoradas (KATARIA; KATARIA, 2010). Eles ativam uma série de adaptações fisiológicas e comportamentais que fornecem algumas vantagens de sobrevivência a períodos de seca e estiagem (SMITH; PEARSON, 2005). Em condições de pouca área de pastejo, ou de pastagem de baixa qualidade, passam a maior parte do tempo

“vagando” em busca de comida, e reservam menos de 2% do seu tempo total para o repouso. Esta observação parece confirmar a crença popular de que o jumento é um animal resistente e que pode sobreviver com pouco conforto. Acredita-se, contudo, que é necessário mais tempo de descanso para que eles possam alcançar seu propósito restaurador, permitindo recuperações metabólicas e conservação da energia (CANACOO; AVORNYO, 1998), e talvez devido às extensas jornadas de trabalho, às poucas horas de descanso, e à alimentação inadequada, sejam animais que geralmente refletem uma condição clínica de deficiências nutricionais (ALI et al., 2015).

A temperatura ambiente confortável para os asininos está entre 23-32°C, com umidade relativa do ar entre 30-70% (MINKA; AYO, 2007), eles, assim como os caprinos, são animais que se adaptam bem às variações ambientais aos quais são submetidos (AYO et al., 2014; SILANIKOVE, 2000), e fisiologicamente apresentam variação diurna da temperatura retal de 34,6-38,4°C (SWENSON; REECE, 1996). É notória a elevação da temperatura retal dos animais durante o período de pastejo ao sol do que quando comparada ao pastejo em áreas sombreadas. Nessa condição, os animais que pastam ao sol elevam mais suas frequências cardíaca e respiratória do que os que pastejam à sombra (MINKA; AYO, 2007), evidenciando dessa maneira, que para sobreviver numa região de clima quente, os animais homeotérmicos precisam regular a diferença entre a temperatura ambiental e sua temperatura corpórea (CALDER, 1984). Assim, como mecanismo adaptativo, os asininos aumentam a frequência respiratória para perder calor por evaporação respiratória, impedindo aumento da própria temperatura para reestabelecer a homeostase (FINCH et al., 1982; AYO et al., 2014). Todavia, esses animais sofrem estresse mediante variações climáticas e condições ambientais muito adversas (KATARIA; KATARIA, 2010).

O animal, quando submetido a uma situação estressante, seja ela psicológica, física ou ambiental, responde fisiologicamente a fim de estabelecer a homeostase do organismo. Em situação de estresse, são ativadas duas vias neuroendócrinas diferentes: eixo hipotalâmico-pituitário-supra-renal, que conduz ao aumento dos níveis de cortisol, e o sistema simpatoadrenomedular, levando ao aumento dos níveis de catecolaminas. Portanto, essa resposta ao estresse pode ser evidenciada pela elevação das frequências cardíacas e respiratórias, por aumento da pressão arterial e da temperatura, bem como por mudanças comportamentais (WAGNER, 2010). O estresse térmico está associado com o aumento da temperatura retal de cavalos e jumentos. Observa-se aumento significativo da frequência respiratória e da temperatura retal dos animais com sinais comportamentais de estresse por

calor, mas sem diferença significativa no aumento da frequência cardíaca (PRITCHARD et al., 2006).

O cortisol juntamente com a prolactina podem ser bons indicadores de estresse em asininos, pois a elevação dessas concentrações hormonais, que é decorrente da perturbação da homeostase, sugere adaptação do animal ao ambiente estressor (KATARIA; KATARIA, 2010).

Pode-se discorrer ainda sobre a variação diurna das variáveis fisiológicas dos asininos, em regiões de savana tropical Nigeriana, com elevação desses parâmetros mais no período da tarde e à noite do que nas primeiras horas da manhã, sugestivo de influência positiva dos fatores ambientais e térmicos, sendo mais estressante para os animais a estação quente e seca do que a estação úmida (AYO et al., 2014). Os mesmos autores ressaltam ainda que os asininos estão eficientemente adaptados às altas temperaturas ambiente da estação quente e seca, já que não houve aumento correspondente na temperatura retal durante esse período do ano. E talvez não tenham se observado sudorese nos animais devido à natureza da estação quente e seca, que permitiu a rápida evaporação do suor.

1.2.3 Dor: reconhecimento e avaliação

1.2.3.1 A dor nos animais

A dor pode ser definida com “uma experiência emocional desagradável, associada à lesão tecidual real ou em potencial”, segundo a International Association for the Study of Pain (IASP). Ela pode ser compreendida através de uma sensação dolorosa, do sofrimento, de um comportamento ou percepção dolorosos, conforme experiência vivida frente a ela. Subjacente a estas situações, na maioria das vezes sua natureza pode ser definida como anatômica, fisiológica, patológica e/ou psicológica (MELZACK; WALL, 1965).

Durante muito tempo a dor nos animais foi negligenciada, todavia sabe-se que ela pode ser percebida pelos animais como uma experiência emocional e sensorial aversiva, resultando em ações protetoras, que podem gerar comportamento social aprendido, diferente do comportamento normal da espécie (KITCHELL, 1987). Apesar de ficar claro que os animais respondiam à sensação dolorosa de maneira aversiva, com vocalizações e comportamentos rápidos, essas reações eram consideradas como “fenômenos do sistema nervoso autônomo” e não como resposta à dor que estava sendo infligida. A “consciência” de

que os animais eram capazes de sentir dor como os humanos, só veio depois de anos de estudo sobre a complexa fisiologia da dor, onde percebeu-se que a única diferença nesse sentido entre homens e animais, é que estes não verbalizam suas experiências dolorosas. A evidência de que os animais sentem dor se confirma pelo fato de que nestes, assim como nos humanos, pode-se verificar e quantificar alterações de parâmetros fisiológicos como elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial, da concentração hormonal e de catecolaminas, identificáveis tanto na experiência dolorosa quanto nas situações de estresse. (HELLEBREKERS, 2002). Estas evidências são embasadas pela similaridade anatomo-fisiológica em relação ao ser humano. É notória a mudança no comportamento de animais submetidos à dor com limitação da capacidade física e que recebem medicação analgésica (LUNA, 2006).

1.2.3.2 Reconhecimento da dor em equídeos

Vários são os indicadores comportamentais de dor para as espécies, os quais são utilizados como orientação para detectar a presença, intensidade da dor e a progressão dessa condição dolorosa, bem como avaliar qual a terapêutica analgésica mais adequada para cada situação dolorosa (ASHLEY et al., 2005).

Como a dor pode ter intensidade e duração diferentes, e ser expressa de várias maneiras dependendo da espécie em questão, os equinos podem manifestá-la por simples apatia, depressão grave ou por meio de agressividade, pois esses animais têm baixo limiar de dor e expressam abertamente os sinais de dor. É amplamente aceito que os cavalos demonstram alterações comportamentais identificáveis na dor, principalmente na dor aguda. Em contraste, os asininos apresentam mudanças sutis nos padrões de comportamento associados à dor, o que dificulta a percepção e avaliação deste parâmetro nestes animais (JUARBE-DIAZ et al., 1998).

No tocante ao reconhecimento da dor em asininos e muares, a literatura ainda é falha na hora de descrever de que forma esta é expressa por eles, talvez devido ao maior limiar de tolerância à dor, ou à nossa incapacidade atual para interpretar plenamente as mudanças sutis de comportamento que estão sendo apresentados (TAYLOR et al., 2002), onde a natureza estoica e tranquila dos asininos pode mascarar os sinais visíveis de dor (MATTHEWS; VAN DIJK, 2004).

Os asininos são conhecidos como animais calmos, de comportamento estoico frente à demonstração de dor. Que eles “mascaram” os sinais de dor, é fato, mas é um equívoco tratá-

los como se seu limiar de dor fosse mais elevado do que os dos outros equídeos. O que ocorre de fato é que tanto nos equinos quanto nos asininos, a resposta ao estímulo nociceptivo, como por exemplo o estímulo cirúrgico, é a mesma. Em ambos, a resposta cortical à nocicepção é semelhante ao que acontece em outras espécies (GRINT et al., 2014). Portanto, devido à escassez de informações relativas à expressão de dor nestas espécies, exige-se certa experiência do profissional para reconhecer os comportamentos de desconforto, e consequentemente o tratamento destes (ASHLEY et al., 2005).

Animais com dor tem maior sensibilidade a estímulos aversivos e consequentemente baixo limiar para dor subsequente (hipersensibilização). A medição do limiar de dor de um animal a estímulos aversivos pode ser usada para, em primeiro lugar, confirmar que ele está sentindo dor, em segundo lugar, avaliar estratégias analgésicas, e em terceiro lugar para pesquisar o grau de hipersensibilização e sua correlação com as condições clínicas (De ROSSI et al., 2004). A intensidade da resposta comportamental também pode ser marcada ou categorizada subjetivamente ao mesmo tempo (SPADAVECCHIA et al., 2003).

O cortisol, assim como as concentrações circulantes de endorfinas e catecolaminas são considerados indicadores diretos de dor. Contudo, medidas endócrinas podem refletir respostas ao estresse que podem não ser induzidas por dor. Portanto, a relação entre estresse fisiológico, angústia comportamental e dor é complexa (GRAUW; LOON, 2016).

1.2.3.3 Avaliação da dor em equídeos

Várias escalas de avaliação comportamental frente à dor já foram descritas para cavalos, sejam elas para reconhecimento da dor por comportamentos gerais, comportamentos específicos de dor nos membros ou ainda para comportamentos específicos de dor abdominal (ASHLEY et al., 2005; ROBERTSON; SANCHEZ, 2010), bem como para o reconhecimento de dor aguda ou crônica baseada na intensidade e duração desta (DRIESSEN; ZARUCCO, 2007). Contudo, para asininos ainda são limitadas as definições acerca dos pontos específicos sobre seu comportamento que permitam fazer uma avaliação acurada do processo doloroso. Os trabalhos atuais baseiam-se principalmente em descrever os comportamentos e sinais de dor observados em asininos acometidos com alguma afecção clínica visível e compará-los aos achados pós-morte desses animais, como forma de correlacionar e identificar os comportamentos e sinais de dor associados à determinada afecção e à gravidade da lesão (OLMOS et al., 2011). Recentemente Regan et al. (2015) observaram que asininos com variadas anormalidades clínicas, demonstram indicadores comportamentais de dor tanto

gerais quanto específicos, com alguns comportamentos expressos mais frequentemente em associação com anormalidades clínicas cumulativas.

Para que uma escala de avaliação de dor seja eficiente e prática na identificação e quantificação da dor, ela deve ser fácil de usar, com parâmetros bem definidos e relevantes, que possam ser claramente avaliados, diversas vezes e por diferentes observadores. A escala de dor deve ser sensível o suficiente para detectar dor leve, moderada ou grave, e ser validada para espécie em questão e específica para o tipo de dor avaliada (ASHLEY et al., 2005).

Bussieres et al. (2008) descrevem escala de avaliação da dor ortopédica aguda em equinos por classificação numérica multifatorial, na qual são observadas variáveis fisiológicas, comportamentais e resposta ao tratamento, para os quais são atribuídos escores, cujo somatório é comparado aos valores basais, avaliando-se presença ou ausência de dor.

Outra forma de avaliação de dor é a utilização da escala facial, validada para equinos. Para utilização deste tipo de escala faz-se necessário que o observador seja habituado com o comportamento normal da espécie, tendo em vista que estes animais fazem uso de expressões faciais para se comunicar (BOHNET, 2007).

A literatura mais recente no quesito da avaliação da dor em equinos, trata de escalas que focam no reconhecimento da dor por indicativos comportamentais e faciais, associados ou não à avaliação dos parâmetros como frequências cardíaca e respiratória, temperatura e motilidade intestinal; na posição da cabeça; avaliação de expressões faciais baseadas na forma e apresentação das pálpebras, narinas, boca e tônus muscular da região facial. Essas escalas são consideradas efetivas e de alta confiabilidade para avaliação da dor em equinos, por combinarem várias vantagens em relação às outras ferramentas de avaliação da dor como facilidade de uso, pouco investimento de tempo ou formação, e alta confiabilidade entre observadores (BORJA, 2008; DALLA COSTA et al., 2014; VAN LOON; DIERENDONCK, 2015; GLEERUP et al., 2015).

1.2.4 Analgesia em equídeos

Os conhecimentos atuais a respeito da complexa fisiologia e patofisiologia da dor traduziram-se no aprimoramento da terapia analgésica em terapia analgésica multimodal ou analgesia balanceada, a qual se justifica no uso concomitante de fármacos com diferentes

mecanismos de ação, sejam de ação local ou sistêmica, que quando administrados conferem analgesia em diferentes modalidades de dor (DRIESSEN; ZARUCCO, 2007).

Por muitos anos o emprego de analgésicos em equinos baseou-se principalmente no uso de duas classes de fármacos: os agonistas alfa-2 adrenérgicos e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Os primeiros, utilizados principalmente para tratamento da dor visceral aguda (PIPI; LUMB, 1979; MUIR; ROBERTSON, 1985), enquanto que os AINEs, utilizados basicamente para tratamento de doenças somáticas crônicas e dor ortopédica, mesmo com seus efeitos colaterais sobre o trato gastrointestinal, renal, e sistema de coagulação (COMBIE et al., 1981).

Os fármacos alfa-2 agonistas são utilizados com frequência na terapia analgésica em equinos, responsáveis por promover além de efeitos sedativos, efeitos analgésicos, conferindo analgesia principalmente visceral, tornando-os fármacos de eleição no tratamento dos distúrbios do trato gastrointestinal (VALVERDE, 2010). Em se tratando do uso de alfa-2 adrenérgicos, estudos demonstram que as doses de xilazina (LIZARRAGA; BETHS, 2012) e detomidina (JOUBERT et al., 1999) utilizadas em equinos também são efetivas em promover sedação e hipoalgesia em asininos. E apesar de saber que existe diferença na farmacocinética e farmacodinâmica das drogas quando estas duas espécies são comparadas, muare e asininos são geralmente bem sedados, com as mesmas doses, por qualquer dos sedativos utilizados nos equinos (MATTHEWS; VAN DIJK, 2004).

No que diz respeito à utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), uma das classes que vem ganhando ênfase no tratamento da dor inflamatória e da dor crônica em equinos são os AINEs seletivos COX-2. O meloxicam é um AINE cujo uso é bem difundido na prática equina, em se tratando de analgesia. É considerado eficaz e seguro, e indicado como anti-inflamatório e analgésico do aparelho locomotor e de doenças músculo esqueléticas (VANDER WERF et al., 2012). Quanto ao uso do meloxicam nos demais equídeos, estudos indicam que existem variações na farmacocinética dele em asininos quando comparados a outras espécies. O uso desse fármaco pode não ser benéfico nesses animais, mesmo que na dosagem recomendada para o tratamento de outros ungulados domésticos (MAHMOOD; ASHRAF, 2011).

Outro fármaco da classe dos anti-inflamatórios não esteroidais é o firocoxibe. A proposta do fármaco é de reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais e aumentar sua

margem de segurança. A análise farmacocinética desse medicamento já foi realizada na espécie equina (LETENDRE et al., 2007). Firocoxibe e meloxicam tem meia vida mais curta em asininos do que em equinos (SINCLAIR et al., 2006). Em se tratando do uso da maioria dos AINEs em asininos e muares, poucas pesquisas foram conduzidas para determinar os intervalos de dosagem ideal para o máximo de eficácia e o mínimo de toxicidade nessas espécies (SINCLAIR et al., 2006; MATTHEWS et al., 2009), sendo necessários mais estudos clínicos com uso de firocoxibe em asininos (GROSENBAUGH et al., 2011).

O emprego da terapia analgésica eficiente em asininos e muares é limitada, tendo em vista ser muito comum nesses animais a utilização de drogas e doses sugeridas para equinos. Essa maneira de utilização dos fármacos analgésicos e anti-inflamatórios é equivocada, pois as dosagens e os intervalos de administração das drogas terapêuticas comumente utilizadas em asininos diferem significativamente do que é administrado nos equinos (GROSENBAUGH et al., 2011).

Discussões das novas tendências na gestão da dor indicam que o uso de AINE em combinação com opioides promovem analgesia mais potente para a dor de alta intensidade, e a utilização opioides fracos sozinhos para controle da dor de intensidade moderada a baixa, tem sido o tema de várias publicações (SOMA et al., 2011; THOMASY et al., 2004). O emprego de opioides na terapia analgésica de equinos vem sendo estudado há alguns anos, seja o opioide sozinho (DHANJAL et al., 2009; VAN LOON et al., 2010) ou em associação (CLUTTON, 2010).

1.2.4.1 Analgésicos opioides

Os opioides são fármacos analgésicos que vem sendo utilizados clinicamente no tratamento da dor aguda em humanos e animais, mais recentemente, da dor crônica nos seres humanos (LEPPERT, 2011). A utilização destes na clínica veterinária e eficácia na terapêutica analgésica já foi comprovada (PAOLOZZI et al., 2011; PYPENDOP et al., 2009). No que diz respeito à administração de opioides como analgésico em equídeos, eles estão frequentemente associados ao desenvolvimento de efeitos colaterais indesejados, fatores que limitam o uso nessas espécies (SPADAVECCHIA et al., 2007; DHANJAL et al., 2009).

O butorfanol, é um dos opioides mais utilizados em equinos, é agonista parcial de receptores Kappa e antagonista de receptores Mu (NATALINI; ROBINSON, 2000). Ha

alguns anos vem sendo utilizado como analgésico, associado à xilazina ou detomidina, aumentando sua potência analgésica, causando aumento significativo no limiar de nocicepção (CLUTTON et al., 2010). Quando associado à romifidina, causa sedação profunda e analgesia eficaz para pequenos procedimentos (DeROSSI et al., 2009). Em asininos, pode ser administrado associado à detomidina em doses recomendadas para equinos, e é eficaz em promover analgesia de moderada à intensa, acompanhada de sedação (JOUBERT et al., 1999).

A meperidina é outro fármaco opioide cuja ação analgésica varia em função da origem da dor. Na dor visceral sua ação varia de discreta a moderada, de curta duração, mas pode ser usada em associação com um hipnótico para os casos de dor de grau severo. Sua administração repetidamente pode influir na motilidade e agravar os casos de cólicas obstrutivas por compactação em equinos (CLUTTON, 2010).

No que diz respeito à utilização do fentanil em equinos, sua administração transdérmica controla a dor visceral em maior grau do que a dor somática, não sendo tão eficaz no controle da dor de origem ortopédica (THOMASY et al., 2004). Contudo, quando administrado em infusão contínua não produz efeito visceral antinociceptivo significativo apesar das suas concentrações no soro estarem acima do limiar nociceptivo comparado a outras espécies. É provável que as doses de fentanil necessárias para proporcionar analgesia visceral em equinos não seja clinicamente tolerada em animais conscientes (SANCHEZ et al., 2007). De toda forma, determinação de sua eficácia analgésica nessa espécie ainda é limitada, devido utilização de escalas subjetivas na avaliação de dor, sendo necessárias pesquisas adicionais para estabelecer também uma avaliação objetiva da sua analgesia (THOMASY et al., 2004).

1.2.4.1.1 Tramadol

O tramadol é um análogo sintético da codeína, analgésico de ação central, tem sua ação por atividade agonista em receptores opioides μ , com fraca afinidade, mas também atua inibindo a receptação neuronal de norepinefrina e serotonina. Acredita-se que este efeito seja o principal responsável pela ação analgésica do fármaco (DRIESSEN et al., 1993; RAFFA et al., 1992; RAFFA et al., 1993; SCOTT; PERRY, 2000). Tem ação sinérgica nas vias descendentes inibitórias do sistema nervoso central, com modulação dos neurônios de segunda ordem na medula espinhal (DOHERTY; VALVERDE, 2008). Por isso, ele

considerado um opioide atípico ou um analgésico adjuvante, e pode ser administrado concomitantemente com os analgésicos tradicionais (TRANQUILLI; THURMON, 2013).

A resposta clínica do tramadol é estritamente relacionada ao seu metabolismo por causa das diferentes atividades analgésicas de seus metabólitos. O-desmetil (M1) é conhecido por ser o principal metabólito ativo, sua afinidade é 300 vezes maior no receptor μ -opioide do que o tramadol inalterado (RAFFA et al., 1992; GROND; SABLÖTZKI et al., 2004). Na fase primária os metabólitos M1 e N-desmetil (M2), podem ser metabolizados em três metabólitos secundários adicionais, a saber, N, N-didesmetiltramadol (M3), N, N, O-tridesmetiltramadol (M4), e N, O-didesmetiltramadol (M5) (GROND; SABLÖTZKI et al., 2004).

A ligação do tramadol às proteínas plasmáticas é uma covariável importante na farmacocinética, uma vez que apenas uma fração dele no plasma está disponível para distribuição, efeitos de eliminação, e farmacodinâmica. No entanto, parâmetros farmacodinâmicos relativos à influência da ligação da droga às proteínas do plasma, são escassos (WRIGHT et al., 1996; SCHMIDT et al., 2010). Há a hipótese de que as baixas concentrações de M1 no plasma das muitas espécies animais, em relação aos observados em seres humanos, pode conduzir eficácia analgésica relativamente baixa em espécies veterinárias em comparação com o homem (COX et al., 2010).

O tramadol proporciona muitas vantagens como opção terapêutica (CEPEDA et al., 2007). Em equinos, estudos farmacocinéticos da sua administração oral foram realizados (COX et al., 2010). Em asininos, o estudo do tramadol baseia-se na análise farmacocinética dele e de seus metabólitos, indicando diferenças interespecies no metabolismo dessa droga (GIORGI et al., 2006; GIORGI et al., 2009).

Holford et al (2014), compararam a farmacocinética do tramadol e seus metabólitos em várias espécies domésticas com a farmacocinética do mesmo em humanos. Concluíram que os volumes de distribuição do fármaco são diferentes entre as espécies, e que a exposição do M1 em caprinos, asininos e felinos foi comparável aos seres humanos, indicando que provavelmente ele seja um analgésico eficaz, em doses tipicamente utilizadas, em tais espécies, mas não em cães ou cavalos.

Cox et al. (2010), não observaram aumento da atividade locomotora relatada após administração de outros opioides com tramadol intravenoso em cavalos. Contudo, observaram efeitos de excitação do sistema nervoso central, redução de borborigmos por um período de curta duração. Ao contrário da morfina, o tramadol, não produziu diminuição na frequência respiratória. Na verdade, a frequência respiratória aumentou após administração do tramadol.

Apesar da falta de efeitos secundários graves, o tramadol na dose de 2mg.kg^{-1} não prolongou a resposta ao estímulo térmico intenso.

Em se tratando de efeitos adversos, quando administrado por via oral ou pela via intravenosa em asininos, na dose de 5mg/kg , não se observa nenhum efeito (GIORGI et al., 2007). Em contrapartida, pode-se observar agitação, comportamento de andar em círculos após administração de tramadol nas doses de $1,5\text{mg/kg}$, 3mg/kg e 5mg/kg (KNYCH et al., 2013) e ataxia e sudorese na dose de 2mg/kg IV (COX et al., 2010;) em equinos. O tramadol promove também aumento nos scores de sedação em função do aumento de sua dose em cães (MCMILLAN et al., 2008).

Os trabalhos mais recentes com a utilização do tramadol em asininos baseiam-se na associação de tramadol com outros fármacos. A associação dele com a lidocaína pela via epidural em asininos, produziu analgesia visceral e antinocicepção no períneo, rápido início e duração de ação mais prolongada do que lidocaína sozinha (MARZOK; EL-KHODERY, 2015).

1.3 HIPÓTESES CIENTÍFICAS

- I. As variáveis fisiológicas (frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, temperatura retal) e o cortisol de asininos não sofrem influência da variação diurna e das variáveis meteorológicas.
- II. O tramadol não causa analgesia em asininos submetidos à orquiectomia.
- III. O tramadol, pela via intravenosa, na dose de 4 mg.kg^{-1} não é mais efetivo do que na dose de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ como analgésico em asininos submetidos à orquiectomia.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivos Gerais

Verificar se os parâmetros fisiológicos e as concentrações de cortisol de asininos do semiárido nordestino sofrem variação diurna de acordo com as variáveis meteorológicas.

Verificar se o Tramadol nas doses de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ e 4 mg.kg^{-1} pela via intravenosa promove analgesia pós-cirúrgica em asininos submetidos à orquiectomia.

1.4.2 Objetivos Específicos

Avaliar qual a melhor dose de tramadol, $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ ou 4 mg.kg^{-1} pela via intravenosa, para promover analgesia em asininos submetidos à orquiectomia;

Verificar se há algum efeito adverso na administração do tramadol nas doses de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ e 4 mg.kg^{-1} pela via intravenosa em asininos.

1.5 REFERÊNCIAS

- ASHLEY, F. H. et al. Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. **Equine Veterinary Journal**, v. 37, n. 6, p. 565 – 575. Mês? 2005.
- ALI, A. B. A. et al. Are mules or donkeys better adapted for Egyptian brick kiln work? (Until we can change the kilns). **Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, v. 10, n. 2, p. 158–165, March–April, 2015.
- ALI, M. et al. The contribution of donkeys to human health. **Equine Veterinary Journal**, v. 46, n. 6, p. 766–767, nov, 2014.
DOI: 10.1111/evj.12337
- AYO, J. O. et al. Diurnal and Seasonal Fluctuations in Rectal Temperature, Respiration and Heart Rate of Pack Donkeys in a Tropical Savannah Zone. **Journal of Equine Science**. 2014; 25(1): 1–6. Published online 2014 Apr 22. doi: 10.1294/jes.25.1
- AYO J. O., DZENDA T., ZAKARI F. O. Individual and diurnal variations in rectal temperature, respiration and heart rate of pack donkeys during the early rainy season. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 28, p. 281–288, 2008.
- BARROS JUNIOR, C. P. et al. Diferenças sazonais e diurnas nas respostas de vacas Girolando ao ambiente térmico do semiárido do Piauí, Brasil. **Journal of Animal Behaviour and Biometeorology**, v. 4, n. 3, p. 84-88, 2016.
- BARZEV, G. (Donkey utilisation in Bulgaria. In: Donkeys, People and Development, Eds: D. Fielding and P. Starkey, Animal Traction Network for Eastern and Southern Africa (ATNESA), Wageningen, the Netherlands. p235. 2004.
- BOHNET, W. Expressive behaviour to assess the emotional states in horse. **Deutsche tierärztliche wochenschrift**, v. 114, n. 3, p. 91-97. 2007.
- BORJA, M. C. **Avaliação da dor no pós-operatório de artroscopia de equinos**. São Paulo, 2008. 72p. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo.
- BROOM, D. M. Indicators of poor welfare. **British Veterinary Journal**, v. 142, p. 524-526, 1986.
- BURDEN, F.; THIEMANN, A. Donkeys Are Different. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, n. 5, p. 376–382, May, 2015.
- BUSSIERES, G. et al. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. **Research in Veterinary Science**, v. 85, p. 294–306, 2008.
- CAIN, J. W. et al. Mechanisms of Thermoregulation and Water Balance in Desert Ungulates. **Wildlife Society Bulletin**, v. 34, n. 3, p. 570-581, 2006.

CALDER, W.A., 1984. Size, Function and Life history. Harvard University Press, Cambridge.

CANACOO, E. A.; AVORNYO, F. K. Daytime activities of donkeys at range in the coastal savanna of Ghana. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 60, p. 229–234, 1998.

CASTANHEIRA, M. **Análise multivariada de característica que influenciam a tolerância ao calor em equinos, ovinos e bovinos**. 2009. 109f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – UFG, Universidade Federal de Goiás, 2009.

CEPEDA, et al. Tramadol for Osteoarthritis: A Systematic Review and Metaanalysis. **The Journal of Rheumatology**, v. 34, p. 543-555, 2007.

COMBIE, J. et al. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, p. 716 - 721, 1981.

COX, S. et al. Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. **Research in Veterinary Science**, v. 89, p. 236-241, 2010.

CLUTTON, R. E. Opioid analgesia in horse. **Veterinary Clinical Equine**, v. 26, p. 493 - 514, 2010.

DALLA COSTA, E. et al. Development of the horse grimace scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. **PloS One**, v. 9, n. 3, march, 2014.

DeROSSI, R. et al. Perineal analgesia and haemodynamic effects of the epidural administration of meperidine or hyperbaric bupivacaine in conscious horses. **Canadian Veterinary Journal**. v. 45, p. 42 - 47, 2004.

DHANJAL, J.K. et al. 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, 2008. 334p.

DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L. Pain: From Diagnosis to Effective Treatment. **Clinical Techniques Equine Practice**, v. 6, p. 126-134, 2007.

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.

ETIM, N. N.; OGUIKE, M. A. Environmental and Management Stressors: Implications for Reproductive and Productive Performances of Farm Animals in the Tropics. **Journal of Agriculture and Sustainability**, v. 5, n. 2, p. 153-170, 2014.

FINCH, VA; BENNETT, IL; HOLMES CR. Sweating response its cattle and is relation to rectal temperature, tolerance of sun and metabolic rate. **The Journal of Agricultural Science**, Cambridge, v. 99, p. 479. 1982.

GIORGI, M. et al. In vitro metabolism of tramadol in horses: preliminary data. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, p. 124, 2006.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of Tramadol and Its Metabolites M1, M2, and M5 in Donkeys after Intravenous and Oral Immediate Release Single-Dose Administration. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 29, n. 7, p. 569 - 574, 2009.

GLEERUP, K. B. et al. An equine pain face. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, p. 103-114, 2015.

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

GRINT, N. J. et al. Spontaneous electroencephalographic changes in a castration model as an indicator of nociception: a comparison between donkeys and ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, n. 1 p. 36-42. Jan, 2015.

GROND, S.; SABLITZKI, A. **Clinical Pharmacokinetics**. v. 43, p. 879. 2004.

GROSENBAUGH, D. A.; REINEMEYER, C. R.; FIGUEIREDO, M. D. Pharmacology and therapeutics in donkeys. **Equine Veterinary Education**. v. 23, n. 10, p. 523-530. 2011.

HARVEY, S. et al. Stress and Adrenal Function. **The Journal of Experimental Zoology**, v. 232, p. 633-645, 1984.

HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais: Uma abordagem com orientação prática para um controle da dor eficaz em animais**. São Paulo: Manole, 2002. 163p.

HOLFORD, S. et al. Parent-Metabolite Pharmacokinetic Models for Tramadol – Tests of Assumptions and Predictions. **Journal of Pharmacology and Clinical Toxicology**, v. 2, n. 1, p. 1023, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Economia**.

Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/ppm/2009>>. Acesso em: 20 jun. 2012.

JOUBERT, K. E. et al. The sedative and analgesic effects detomidine-butorphanol and detomidine alone in donkeys. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 70, n. 3, p. 112-118. 1999.

JUARBE-DIAZ, S. V.; HOUP, K. A.; KUSUNOSE, R. Prevalence and characteristics of foal rejection in Arabian mares. **Equine Veterinary Journal**, v. 30, p. 424 - 428, 1998.

KATARIA, N.; KATARIA, A. K. Assessment of stress due to hot ambience in donkeys from arid tracts in India. **Journal of stress physiology & biochemistry**, v. 6, n. 4, p. 12-17, 2010.

KNYCH, H. K. et al. Pharmacokinetics and selected pharmacodynamic effects of tramadol following intravenous administration to the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 4, p. 490–496, Jul, 2013.

KITCHELL, R. Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 191, p. 1195 - 1199, 1987.

LEITE, J. R. S. et al. Influência de fatores bioclimáticos nos índices produtivos e fisiológicos de caprinos nativos confinados. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 16, n. 4, p. 443–448, 2012.

LEPPERT, W. Pain Management in Patients with Cancer: Focus on Opioid Analgesics. **Current Pain and Headache Reports**, v. 15, p. 271–279, 2011.

LETENDRE, L. et al. Automated liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the analysis of firocoxib in urine and plasma from horse and dog. **Journal of Chromatography B**, v. 853, n. 1–2, 15, p. 333–345, June 2007.

LIZARRAGA, I.; BETHS, T. A comparative study of xylazine-induced mechanical hypoalgesia in donkeys and horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 533 - 538, 2012.

LUCENA, L. F. A. et al. Respostas fisiológicas de caprinos nativos mantidos em temperatura termoneutra e em estresse térmico. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 17, n. 6, p. 672–679, 2013.

LUNA, S. P. L. Dor e sofrimento animal. In: RIVERA, E. A. B.; AMARAL, M. H.; NASCIMENTO, V.P. **Ética e Bioética**. Goiânia, p. 131-158, 2006.

MCMILLAN, C. J. et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 325–331, 2008.

MAHMOOD, K. T.; ASHRAF, M. Pharmacokinetics of Meloxicam in Healthy Donkeys. **Pakistan Journal of Zoology**, v. 43, n. 5, p.897-901, 2011.

MATTHEWS, N.S.; VAN DIJK, P. Anaesthesia and analgesia for donkeys. In: *Veterinary Care of Donkeys*, Eds: N.S. Matthews and T.S. Taylor, International Veterinary Information Services, Ithaca, 2004.

Disponível em: <<http://www.ivis.org>> Document No. A2902.0904. Acesso em: 25 fev. 2016.

MELZACK, R.; WALL, P. D. Pain mechanisms: a new theory. **Science**, p. 971 - 979, 1965.

MINEROA, M. et al. Use of Qualitative Behaviour Assessment as an indicator of welfare in donkeys. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 174, p. 147–153, 2016.

MINKA, N. S.; AYO, J. O. Effects of shade provision on some physiological parameters, behavior and performance of Pack Donkeys (*Equinus asinus*) during the hot-dry seasons. **Journal of Equine Science**, v. 18, n.2, p. 39-46, 2007.

MINISTÉRIO DA PECUÁRIA AGRICULTURA E ABASTECIMENTO. **Equídeos**. Brasília, 2016.

Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/animal/especies/equideos>>. Acesso em: 18 abr. 2016.

MUIR, W. W.; ROBERTSON, J. T. Visceral analgesia - Effects of xylazine, butorphanol, meperidine, and pentazocine in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, p. 2081 - 2084, 1985.

NAAS, I. A. Princípios de bem-estar animal e sua aplicação na cadeia avícola. In: REUNIÃO ANUAL DO INSTITUTO BIOLÓGICO, 21^a. Campinas, São Paulo, 2008. **Biológico**, São Paulo, v.70, n.2, p.105-106, jul./dez., 2008.

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

OLMOS, G. et al. Pain assessment in working donkeys in México. In: International Symposium, 2011, Portsmouth. **Anais eletrônicos...** Portsmouth, UK: UFAW, 2011.

OLIVEIRA, S. E. O.; COSTA, C. C. M. Respiratory heat loss in Morada Nova sheep in Brazilian semi-arid regions. **Journal of Animal Behaviour and Biometeorology**, v.1, n.1, p.17-20, 2013.

PAOLOZZI, R. J. et al. Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 41, n. 8, p. 1417 - 1423, ago, 2011.

PIPPI, N. L.; LUMB, W. V. Objective tests of analgesic drugs in ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v. 40, p. 1082 - 1086, 1979.

PRITCHARD, J. C. et al. Assessment of the welfare of working horses, mules and donkeys, using health and behaviour parameters. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 69, p. 265–283. 2005.

PRITCHARD, J. C.; BARR, A. R. S.; WHAY, H. R. Validity of a behavioural measure of heat stress and a skin tent test for dehydration in working horses and donkeys. **Equine Veterinary Journal**, v. 38, n. 5, 2006.

PYPENDOP, H. P.; SIAO, K. T.; BS; ILKIW, J. E. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 12, p. 1465 - 1470, dec, 2009.

RAFFA, R. et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 267, p. 331–340, 1993.

RAFFA, R. et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 260, p. 275–285, 1992.

REGAN, F. H. et al. Clinical abnormalities in working donkeys and their associations with behaviour. Regan (nee Ashley) FH, et al. **Veterinary Record Open**, v. 2, p. 1-11, 2015. Doi:10.1136/vetreco-2014-000105

ROBERTSON, S. A.; SANCHEZ, L. C. Treatment of visceral pain in horses. **Veterinary Clinics of Equine**, v. 26, p. 603-617, 2010.

ROCHA, D. R. et al. Índices de tolerância ao calor de vacas leiteiras no período chuvoso e seco no Ceará. **Revista Acadêmica: Ciências Agrárias e Ambientais**, Curitiba, v. 10, n. 4, p. 335-343, out./dez. 2012.

SANCHEZ, L. C. et al. Effect of Fentanyl on Visceral and Somatic Nociception in Conscious Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, p.1067–1075, 2007.

SCHMIDT, S.; GONZALEZ, D.; DERENDORF, H. **Journal of Pharmacological Science**. v. 99 p. 1107, 2010.

SCOTT, L.; PERRY, C. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. **Drugs**, v. 60, p. 139–176, 2000.

SHILO, Y. et al. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy**, v. 31, p. 60 - 65, 2007.

SILANIKOVE, N. The physiological basis of adaptation in goats to harsh environments. **Small Ruminant Research**, v. 35, n. 3, p. 181–193, March, 2000.

SINCLAIR, M. D. et al. Comparative pharmacokinetics of meloxicam in clinically normal horses and donkeys. **American Journal of Veterinary Research**, v.67, p.1082-1085, 2006.

SILVA, R. G.; STARLING, J. M. C. Evaporação Cutânea e Respiratória em Ovinos sob Altas Temperaturas Ambientais. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 32, n. 6, p. 1956-1961, 2003. (Supl. 2)

SILVA, E.M. N. et al. Avaliação da adaptabilidade de caprinos ao semiárido através de parâmetros fisiológicos e estruturas do tegumento. **Revista Caatinga**, Mossoró, v. 23, n. 2, p. 142-148, abr.-jun., 2010.

SMITH, D. G.; PEARSON, R. A. A Review of the Factors Affecting the Survival of Donkeys in Semi-arid Regions of Sub-Saharan Africa. **Tropical Animal Health and Production**, v. 37, n.1, p. 1-19, jan, 2005.

SPADAVECCHIA, C. et al. Effects of butorphanol on the withdrawal reflex using threshold, suprathreshold and repeated subthreshold electrical stimuli in conscious horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 48 – 58, 2007.

SPADAVECCHIA, C. et al. Comparison of nociceptive withdrawal reflexes and recruitment curves between the forelimbs and hindlimbs in conscious horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, p. 700 - 707, 2003.

SOMA, L. R. et al. The use of phenylbutazone in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.35, p.1–12, 2011. Doi: 10.1111/j.1365-2885.2011.01299.x.

SOUZA JUNIOR, J. B. F. et al. Temperatura da Superfície Corporal e Fluxo de Calor Convectivo em Vacas Holandesas Expostas à Radiação Solar Direta no Semi-Árido. **Revista Científica de Produção Animal**, v. 12, n. 1, p. 6-9, 2010.

STARLING, J. M. C. et al. Análise de Algumas Variáveis Fisiológicas para Avaliação do Grau de Adaptação de Ovinos Submetidos ao Estresse por Calor. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 31, n. 5, p. 2070-2077, 2002.

SVENDSON, E. The Professional Handbook of the Donkey, 4th ed. Whittet Books, Wiltshire, UK. 2008.

SWENSON, M. J.; REECE, W. O. Dukes - **Fisiologia dos Animais Domésticos**. 11ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 47, p. 805, 2007.

TAYLOR, P.M.; PASCOE, P.J.; MAMA, K.R. Diagnosing and treating pain in the horse; where are we today? **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, p. 1 - 19, 2002.

THOMASY, S. M. et al. Transdermal Fentanyl Combined with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Analgesia in Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, p. 550–554, 2004.

TRANQUILLI, J. W.; THURMON, J. C.; GRINN, K. A. Lumb & Jones –**Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4ed. São Paulo: Roca, cap. 9, p. 251, 2013.

VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 515 - 532, 2010.

VANDER WERF, K. A. et al. Pharmacokinetics and adverse effects of oral meloxicam tablets in healthy adult horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Article first published online: 15 OCT, 2012, DOI: 10.1111/jvp.12021.

VAN LOON, J. P. A. M. et al. Intra-articular opioid analgesia is effective in reducing pain and inflammation in an equine LPS induced synovitis model. **Equine Veterinary Journal**, v. 42, n. 5, p. 412 – 419. 2010.

VAN LOON, J. P. A. M.; DIERENDONCK, M. C. V. Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): A scale-construction study. **The Veterinary Journal** v. 206, p. 356–364, 2015.

WAGNER, A. E. Effects of stress on pain in horse and incorporating pain scales for equine practices. **Vet Clin Equi**, v. 26, p. 481-492, 2010.

WRIGHT, J.D.; BOUDINOT, F.D.; UJHELYI, M.R. **Clinical Pharmacokinet.** v. 30, p. 445, 1996.

ZEGEYE, A. et al. Participatory Assessment on Management and Health Problems and Socio-Economic Importance of Working Donkeys in Kombolcha District, Ethiopia. **Academic Journal of Animal Diseases**, v. 4, n. 2, p. 69-73, mäs? 2015. DOI: 10.5829/idosi.ajad.2015.4.2.93101

**2 CAPÍTULO 2 – INFLUÊNCIA METEOROLÓGICA SOBRE A VARIAÇÃO
DIURNA DOS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS DE ASININOS (*Equus asinus*)
DO SEMIÁRIDO NORDESTINO**

**Influence of weather factors on diurnal variation physiological parameters of donkeys
(*Equus asinus*) in northeastern semiarid**

**A.L.C.de Paiva^{1*}, C.L.C. Bessa¹, T.L. Nunes¹, N.S. Fernandes¹, J.M. Cavalcante², R.A.
Barrêto Júnior², V.V.de Paula¹**

Influência meteorológica sobre a variação diurna dos parâmetros fisiológicos de asininos (*Equus asinus*) do semiárido nordestino.

RESUMO - O cortisol e as variáveis fisiológicas constituem importante ferramenta na avaliação do bem-estar animal. Todavia, essas variáveis e concentrações hormonais podem sofrer influência de fatores ambientais ou variação diurna. Portanto objetivou-se avaliar a influência das variáveis meteorológicas sobre parâmetros fisiológicas de asininos do semiárido nordestino. Foram utilizados 10 jumentos Nordestinos, adultos, provenientes da zona rural do Rio Grande do Norte, semiárido brasileiro. As avaliações foram realizadas durante 24 horas, iniciavam-se às 6h, com intervalos de 2h entre as coletas e terminavam às 6h da manhã seguinte. Foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f_R), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), temperatura retal (TR) e concentração sérica de cortisol. Os dados da temperatura do ar (TA), umidade relativa do ar (UR) e velocidade do vento (VV) foram coletados pela estação meteorológica da UFERSA. Com base nos dados coletados, calculou-se o índice de temperatura e umidade (ITU). Diferenças estatísticas entre momentos para cada variável foram obtidas por Friedman, as relações existentes entre diferentes variáveis dentro de cada momento, foram verificadas através da correlação de Spearman. Análise de Componentes Principais (ACP) avaliou a influência das variáveis fisiológicas e do cortisol na variação amostral. Das variáveis fisiológicas, apenas a FC não teve variação significativa ao longo do dia. A TR elevou-se gradativamente das 6h até às 18h, a f_R até às 20h, e as pressões apresentaram picos às 2h e às 14h. Das variáveis meteorológicas, a TA elevou-se significativamente das 6h até às 14h, a VV até às 12h, enquanto que a UR diminuiu até às 12h. De 8h às 24h o ITU estava na faixa de 71-78, sua maior média ocorreu às 14h. A f_R apresentou correlação significativa positiva com UR e negativa com a VV; a TR, correlação significativa negativa com a VV. O cortisol apresentou elevação às 6h da manhã, com picos a cada 6h e não foi um bom indicador do estresse animal. Concluiu-se que as variáveis meteorológicas influenciam as variáveis fisiológicas de asininos do semiárido nordestino. A variação diurna da frequência respiratória e da temperatura retal de asininos deve ser considerada durante a avaliação clínica, antes de prever o estado de saúde desses animais.

Palavras-chave: Bioclimatologia, adaptação, jumento brasileiro.

2.1 INTRODUÇÃO

O sertão nordestino brasileiro compreende uma vasta área de regiões semiáridas, marcado por períodos longos de estiagem (± 10 meses) e chuvas irregulares, sendo os meses de fevereiro, março e abril os mais chuvosos, enquanto que o período mais seco compreende os meses de setembro, outubro e novembro. Em Mossoró, interior do Rio Grande do Norte, os meses de estiagem podem apresentar temperaturas médias que variam de 20-36°C, com umidade relativa do ar de 68,9% e médias pluviométricas mensais baixíssimas (1,9 – 4,9 mm) (ESPÍNOLA SOBRINHO et al., 2011; INMET, 2015). Para sobreviver numa região com condições climáticas adversas, os animais precisam manter a homeostase, regulando a diferença entre as variações ambientais internas e externas (CALDER, 1984), como conseguem fazer algumas espécies animais a exemplo de caprinos e asininos (SILANIKOVE, 2000; AYO et al., 2014).

Os asininos são animais estoicos, de grande valia na vida do nordestino tanto pelo trabalho que desempenham quanto pela rusticidade que apresentam. São animais frequentemente submetidos à privação de água e comida e extremamente adaptados às variações climáticas (SMITH; PEARSON, 2005). Como mecanismo compensatório e adaptativo, eles aumentam a frequência respiratória para perder calor por evaporação respiratória, impedindo aumento da própria temperatura, reestabelecendo a homeostase corpórea (MINKA; AYO, 2007; AYO et al., 2014). Portanto, condições ambientais estressoras e ritmo circadiano, podem causar alteração dos parâmetros fisiológicos e níveis hormonais de asininos e equinos (AYO et al., 2008; IRVINE; ALEXANDER, 1994).

Sabe-se, que a avaliação das variáveis fisiológicas bem como a mensuração das concentrações de cortisol, constituem importante ferramenta na avaliação da dor e do bem-estar animal, além de auxiliar no diagnóstico, tratamento e prognóstico de diversas enfermidades. Todavia, essas variáveis fisiológicas e concentrações hormonais podem sofrer influência de variáveis meteorológicas ou variações diurnas, os quais devem ser considerados durante a avaliação clínica antes de chegar à conclusão sobre o estado de saúde e condições de bem-estar desses animais. Portanto, objetivou-se avaliar a influência das variáveis meteorológicas sobre parâmetros fisiológicas de asininos do semiárido nordestino.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pela Comissão de ética no uso de animais (CEUA)- UFERSA, parecer nº 22/2013.

2.2.1 Local do experimento

O experimento ocorreu em Mossoró, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido- UFERSA, durante os meses de maio a julho de 2014, considerada estação seca.

Mossoró está localizada no estado do Rio Grande do Norte, semiárido nordestino, latitude 5° 12' 48'' S; longitude: 37° 18' 44'' W e altitude de 37 m acima do nível do mar, com fotoperíodo de 12 ± 0.5 horas de luz.

As baias nas quais os animais foram alocados eram abertas, medindo 3,0 m x 7,0 m, com pé direito de 3m de altura, cobertas por telhas de zinco alumínio.

2.2.2 Animais

Foram utilizados 10 jumentos Nordestinos, machos, adultos, com idade entre 2 e 10 anos, pesando entre 110-130kg, hípidos, oriundos de propriedades rurais do município de Mossoró.

2.2.3 Manejo dos animais

Os animais chegaram ao local do experimento uma semana antes do início do mesmo. Foram alocados em duas baias, com cinco animais em cada baia. Diariamente era fornecida dieta constituída de capim fresco à vontade, acrescido de concentrado industrial, duas vezes ao dia. Os animais tiveram livre acesso à água durante todo o experimento.

2.2.4 Variáveis meteorológicas

Foram utilizados os dados meteorológicos da própria UFERSA, com a estação meteorológica a 2km de distância do local do experimento. As variáveis mensuradas foram: temperatura do ar ambiente (TA), umidade relativa do ar (UR) e velocidade do vento (VV) a 2m de altura.

2.2.5 Avaliação do conforto térmico das instalações

Para verificar o conforto térmico das instalações, calculou-se o índice de temperatura e umidade (ITU) em todos os momentos de avaliação, de acordo com a fórmula proposta por Thom (1958):

$$ITU = t_a + 0,36t_{po} + 41,5$$

Onde t_a é a temperatura do ar ambiente e t_{po} é a temperatura do ponto de orvalho, ambos em graus °C.

2.2.6 Avaliação dos parâmetros fisiológicos

As avaliações foram realizadas em três dias aleatórios, escolhidos de maneira randômica. Iniciavam-se às 6h da manhã, e eram repetidas em intervalos de 2h, seguindo até 6h da manhã seguinte. Estas avaliações consistiram na aferição da frequência cardíaca (bpm) por meio de auscultação com estetoscópio; frequência respiratória (mpm) através da inspeção direta dos movimentos do gradil costal do animal; temperatura retal (°C) por meio de termômetro clínico inserido no reto do animal; pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) por meio de método oscilométrico com tensiômetro semi-automático Omron HEM 4030®, com manguito posicionado abaixo da articulação úmero-radio-ulnar, com os valores expressos em mmHg. A pressão arterial média (PAM) foi calculada através da aplicação dos dados obtidos na fórmula:

$$PAM = \left(\frac{PAS - PAD}{3} \right) + PAD$$

2.2.7 Mensuração do cortisol sérico

Para mensuração das concentrações do cortisol, a cada momento de avaliação, coletou-se sangue venoso por meio de punção da veia jugular na qual um cateter intravenoso foi previamente afixado. O sangue foi acondicionado em tubos sem anticoagulante e posteriormente centrifugado à 3000G durante 10 minutos. O soro obtido foi congelado à -20°C, para posterior análise utilizando a técnica de Elisa com kits comerciais (Cortisol Monobind Inc.[®], Accu Bind ELISA Microwells, Lake Forest, CA, USA).

2.2.8 Análise estatística

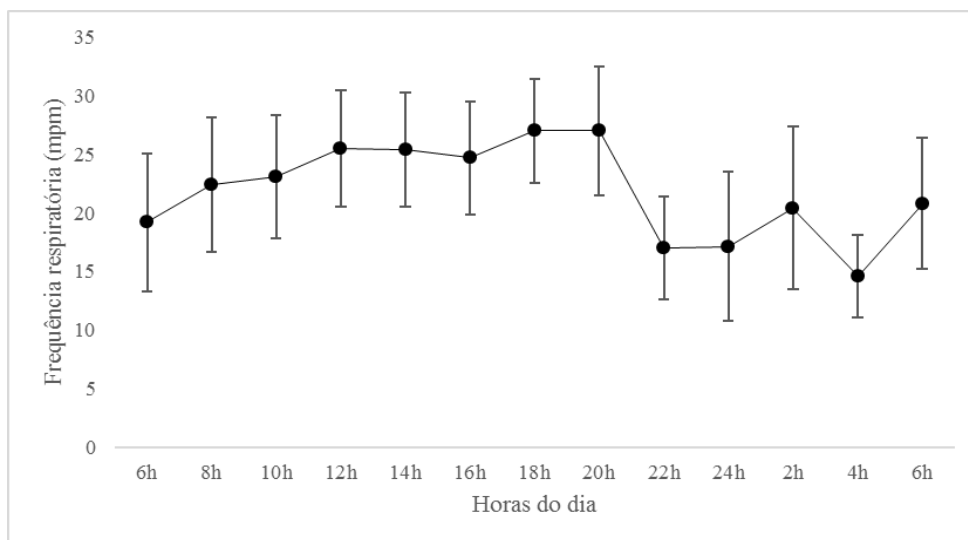
A análise estatística foi realizada através do programa Prism 5.0 (GraphPad Inc., San Diego, CA). Após avaliação dos pressupostos paramétricos, diferenças estatísticas entre momentos para cada variável foram obtidas pelo teste de Friedman, enquanto que as relações existentes entre diferentes variáveis dentro de cada momento, foram verificadas através de correlação de Spearman. Os resultados foram expressos em valores de média e desvio padrão, bem como mínimos, máximos e coeficiente de variação (CV%). Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Análise de Componentes Principais (ACP) foi realizada a fim de observar o efeito das variáveis fisiológicas e hormonal sobre a disposição das amostras.

2.3 RESULTADOS

A frequência cardíaca dos asininos se manteve estável sem variação significativa entre os momentos avaliados ao longo do dia e manteve-se entre 28-51bpm. As maiores médias para esta variável foram observadas às 14h e às 18h.

No que diz respeito à frequência respiratória, houve aumento progressivo desta variável de 6h até às 20h. Após as 20h, a f_R começou a decair até às 4h da manhã seguinte, quando obteve sua menor média no período de 24h. Observou-se que às 12h, 14h, 18h e 20h a f_R foi significativamente mais elevada do que às 22h, 24h e 4h (Figura 1).

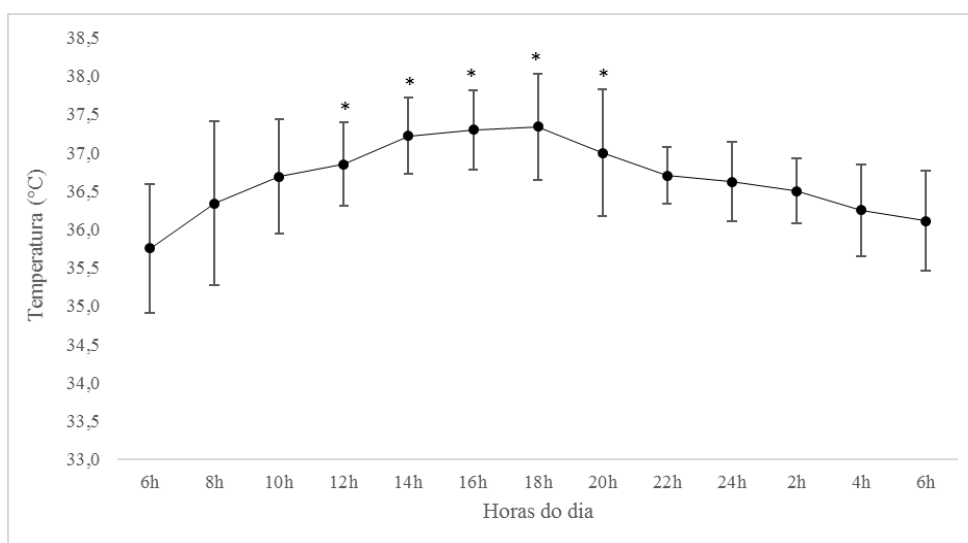
Figura 1: Variação diurna da frequência respiratória (média $\pm$ desvio padrão) de asininos (*Equus asinus*) do semiárido nordestino, no período de 24h. Mossoró-RN.



* Diferiu dos momentos 12h, 14h, 18h e 20h.

Em se tratando de temperatura retal, evidenciou-se aumento progressivo desta variável das 6h até às 18h, alcançando sua maior média. De 12h até às 20h, os animais apresentaram temperatura corpórea significativamente mais elevada do que a temperatura às 6h (Figura 2). Pode-se verificar ainda, que houve diferença significativa na variação diurna entre a temperatura retal dos animais às 4h e as 16h, e entre 6h e as 18h, sendo encontrados valores mais baixos de TR no período matutino.

Figura 2: Variação diurna da temperatura retal (média $\pm$ desvio padrão) de asininos (*Equus asinus*) do semiárido nordestino, no período de 24h. Mossoró-RN.

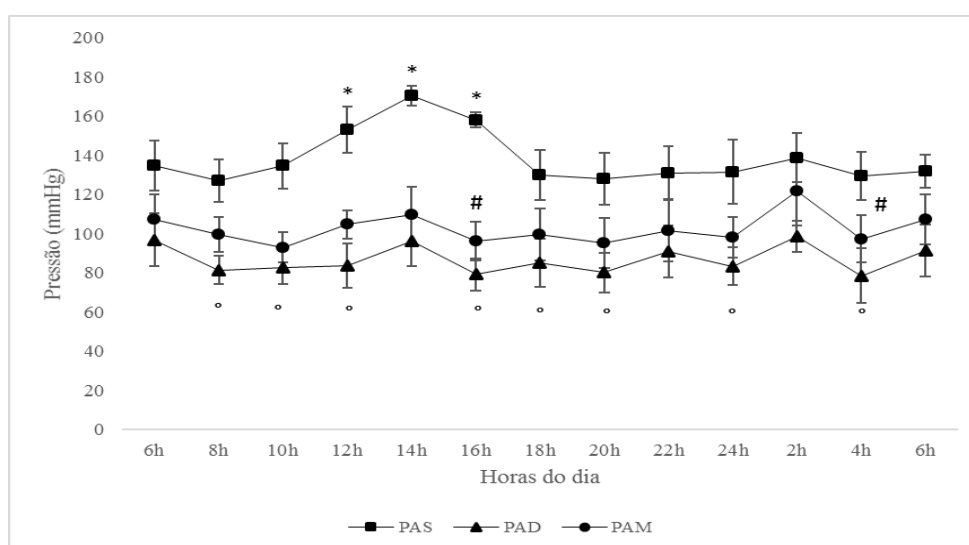


* Diferiu do momento 6h.

Diferiu do momento 4h.

A pressão arterial sistólica, foi significativamente mais elevada de 12h até às 16h, com a maior média às 14h, do que os demais momentos avaliados. A PAD apresentou suas menores médias às 16h e às 4h, que diferiram significativamente da maior média observada às 2h. Nesse mesmo momento, a PAM também apresentou sua maior média, que diferiu significativamente de todos os momentos, exceto das 6h e das 14h (Figura 3).

Figura 3: Variação diurna das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) (média $\pm$ desvio padrão) de asininos (*Equus asinus*) do semiárido nordestino, no período de 24h. Mossoró-RN.



* Diferiu dos momentos 6h, 8h, 10h, 18h, 20h, 22h, 24h, 2h, 4h.

Diferiu do momento 2h.

° Diferiu do momento 2h.

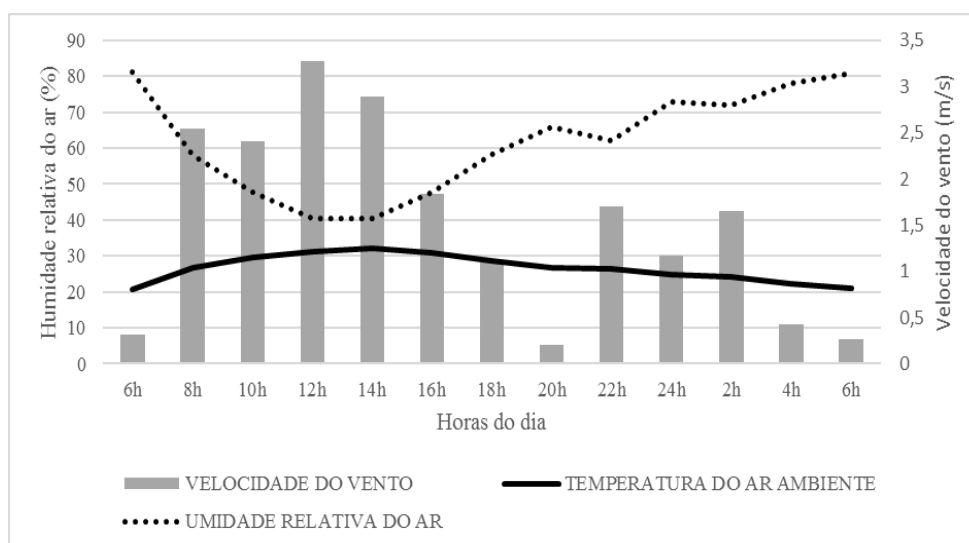
No que diz respeito às variáveis meteorológicas, verificou-se que o vento atingiu sua menor velocidade às 4h, 6h e às 20h, sem diferença significativa entre as médias desses horários; A maior velocidade dessa variável foi observada ao meio dia. A velocidade do vento aumentou significativamente de 8h até às 12h, desse horário até às 16h essa velocidade diminuiu mas continuou significativamente mais elevada do que a velocidade às 4h, 6h e 20h. Pode-se verificar ainda que houve diferença significativa na velocidade do vento diurno e noturno entre 2h, 4h, 8h e 12h e entre 14h, 16h, 20h e 24h respectivamente (Figura 4).

A temperatura ambiente (TA) aumentou gradativamente das 6h até às 14h, onde alcançou sua maior média, e passou a diminuir a partir daí até às 6h da manhã seguinte. A TA foi significativamente mais alta de 8h às 2h, quando comparada às temperaturas médias às 4h e 6h, sendo nestes horários as menores médias da TA. Observou-se ainda que a TA elevou-se

significativamente a cada 4h até as 14h, e passou a diminuir também de maneira significativa a cada 4h até às 6h (Figura 4).

Pode-se verificar que as maiores médias da umidade relativa do ar (UR) ocorreram às 6h e as menores entre 12h e 14h. A UR comportou-se de maneira tal que de 8h até às 12h, ela diminuiu de maneira significativa quando comparada às 6h. A partir de 12h, a UR torna a elevar-se de maneira significativa até às 18h, com relação às 6h. A partir das 20h, a UR aumenta gradativamente durante toda a madrugada até atingir sua maior média, às 6h da manhã seguinte. Com exceção dos momentos 8h, 10h, 20h e 22h, todos os demais momentos apresentaram diferença entre suas respectivas temperaturas diurnas e noturnas, de maneira que às 2h, 4h e 6h a UR foi significativamente mais alta do que às 14h, 16h e 18h respectivamente; E a UR ao meio dia foi significativamente mais baixa do que às 24h (Figura 4).

Figura 4: Variação diurna da velocidade do vento, umidade relativa do ar e temperatura ambiente, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, no período de maio a julho de 2014.



Alguns parâmetros fisiológicos apresentaram correlação significativa com as variáveis meteorológicas. Tanto a temperatura retal quanto a frequência respiratória apresentaram correlação negativa com a velocidade do vento, já com relação à umidade relativa do ar, a frequência respiratória apresentou correlação positiva (Tabela 1). Não obtivemos correlação significativa entre as variáveis frequência cardíaca, pressão arterial e cortisol entre as variáveis meteorológicas.

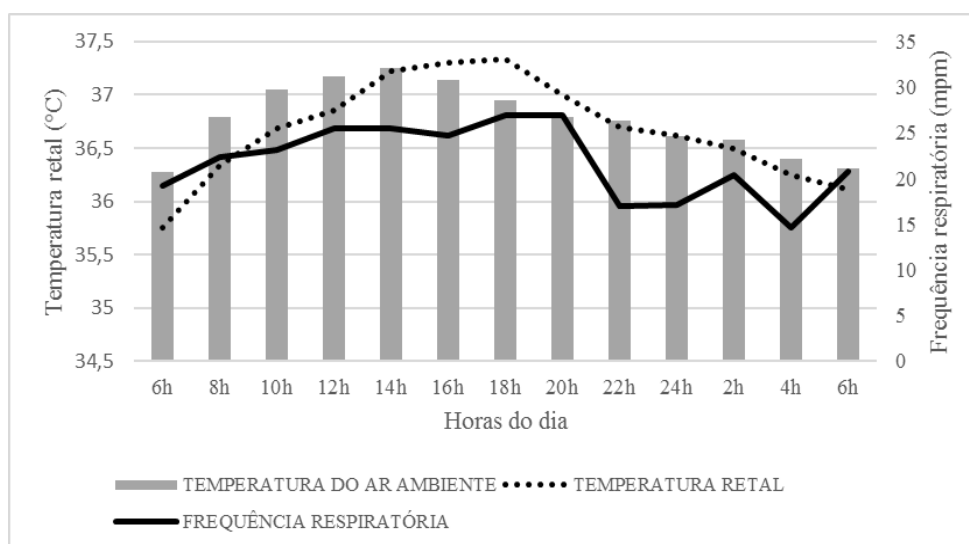
Tabela 1: Correlação entre os parâmetros fisiológicos de asininos (*Equus asinus*) e as variáveis meteorológicas do semiárido nordestino. Mossoró-RN.

Variável 1	Variável 2	Momento	Coefficiente de correlação
Frequência respiratória	Velocidade do vento	16h	-0,66*
Frequência respiratória	Umidade relativa do ar	18h	0,69*
Temperatura retal	Velocidade do vento	22h	-0,80*

* Significância estatística ($p < 0,05$) - Spearman

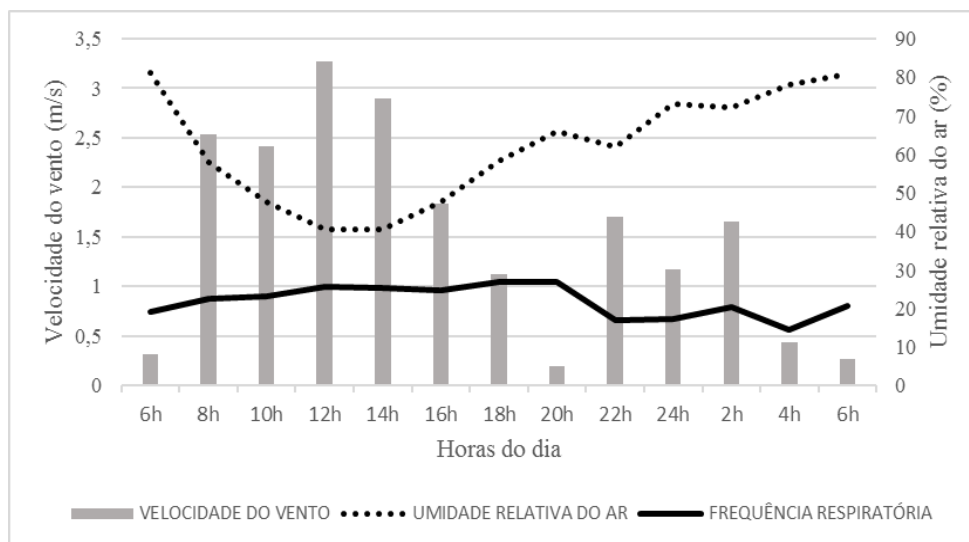
Avaliando a relação entre os parâmetros fisiológicos e as variáveis meteorológicas, verificou-se que a elevação da temperatura ambiente ao longo do dia levou à elevação da temperatura retal do animal até às 18h, por sua vez, esta variável ocasionou a elevação da frequência respiratória até às 20h (Figura 5).

Figura 5: Variação diurna da temperatura retal e da frequência respiratória de asininos (*Equus asinus*) em função da temperatura do ar ambiente na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, no período de 24h, nos meses maio a julho de 2014.



Às 20h, momento de maior elevação da frequência respiratória, o vento alcançou uma das suas menores velocidades, e a umidade relativa do ar uma das suas maiores porcentagens, fatores estes que influenciaram a elevação da f_R no referido momento (figura 6).

Figura 6: Variação diurna da frequência respiratória de asininos (*Equus asinus*) em função da velocidade do vento e da umidade relativa do ar ambiente na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, no período de 24h, nos meses de maio a julho de 2014.



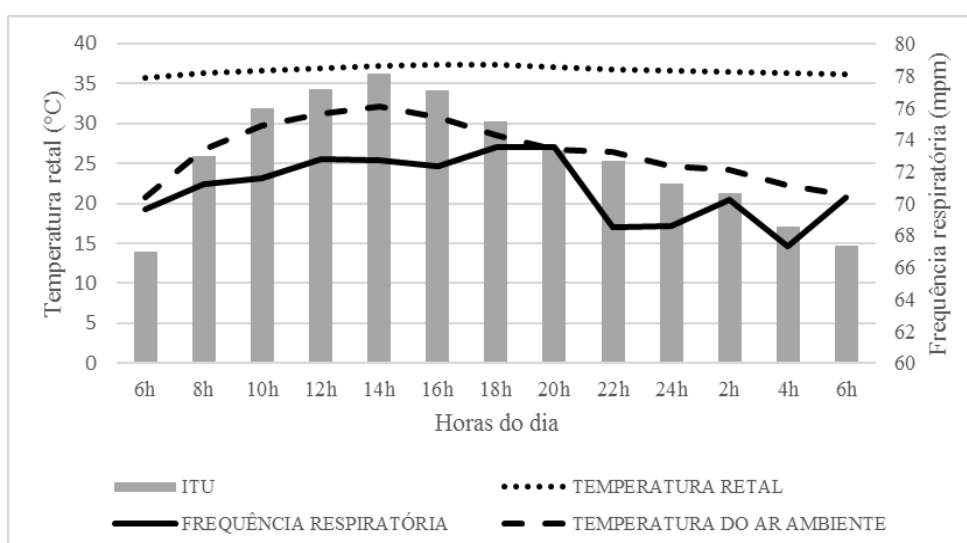
Analisando os índices de temperatura e umidade (ITU), pode-se perceber que o período de conforto térmico ocorreu de 2h às 6h. De 8h às 24h, os animais estavam fora da zona de conforto térmico, com ITU entre 71-78, considerado índice crítico. A média mais elevada de ITU foi obtida às 14h, significativamente mais alta do que os demais momentos, com exceção às 12h e 16h (Tabela 2). Às 14h foi também o horário de maior temperatura ambiente e menor umidade relativa do ar (Figura 7).

Tabela 2: Índice de temperatura e umidade (ITU) (média $\pm$ desvio padrão) na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, no período de 24h, nos meses de maio a julho de 2014.

Momentos	Média	Desvio padrão	Min	Máx
6h	66,94G	1,38	65,35	68,46
8h	72,98D	0,93	71,98	74,03
10h	75,92CB	0,39	75,41	76,32
12h	77,14BA	0,85	76,24	78,19
14h	78,15A	1,25	76,76	79,55
16h	77,05AB	2,45	74,30	79,67
18h	75,15C	1,05	74,46	76,68
20h	73,3D	0,68	72,75	74,28
22h	72,66ED	0,74	71,90	73,69
24h	71,24EF	0,59	70,64	72,05
2h	70,64F	0,63	69,84	71,40
4h	68,53G	0,12	68,45	68,70
6h	67,35G	0,93	66,17	68,30

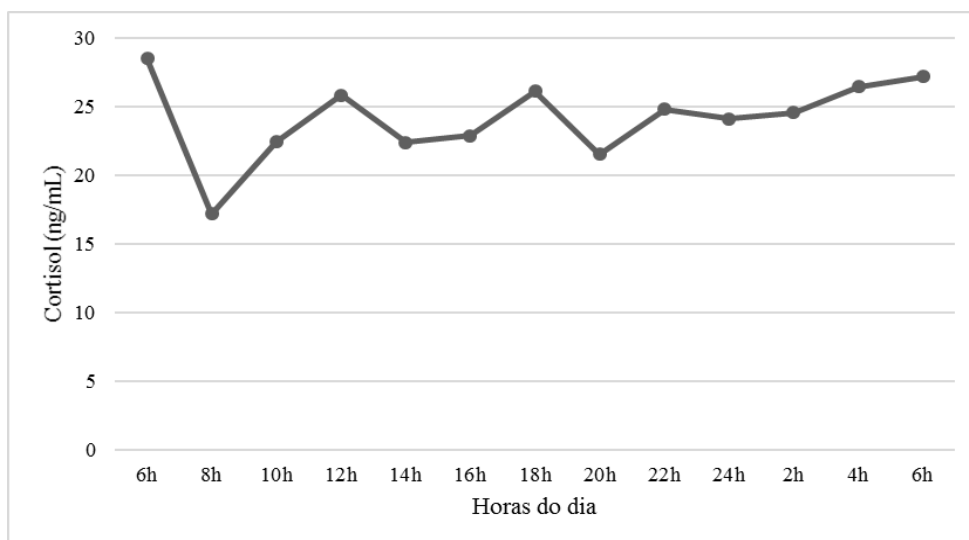
A,B,C Letras maiúsculas diferentes na coluna significa diferença estatística ($p < 0,05$) - Friedman

Figura 7: Variação diurna da temperatura retal e da frequência respiratória de asininos (*Equus asinus*) em função da variação do índice de temperatura e umidade (ITU), no período de 24h, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN, nos meses de maio a julho de 2014.



Ao analisar as concentrações séricas de cortisol dos asininos, pode-se perceber que a maior média obtida para esse hormônio foi às 6h (28,5ng/ml) e a menor às 8h (17,18ng/ml), esta diferiu significativamente da média nos momentos 6h, 12h, 18h e 4h (Figura 8).

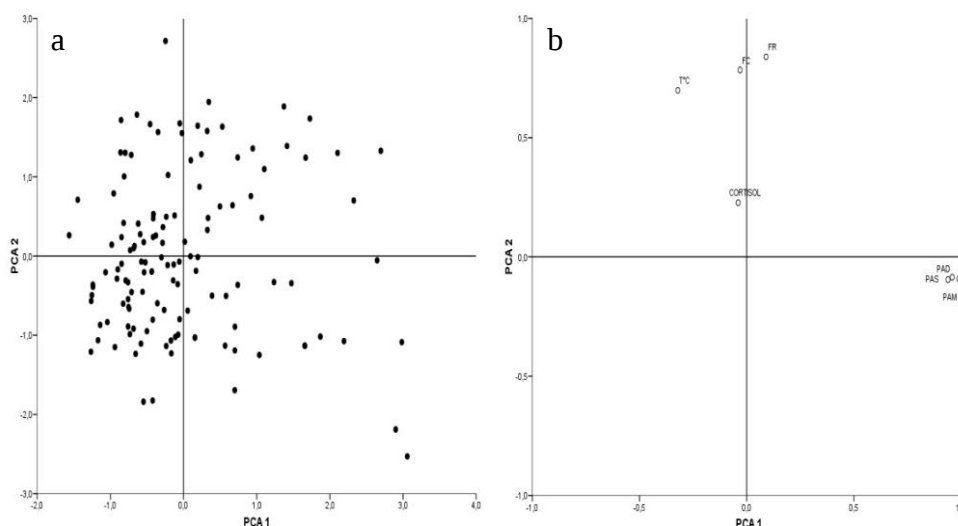
Figura 8: Variação diurna do cortisol sérico (média $\pm$ desvio padrão) de asininos (*Equus asinus*) do semiárido nordestino, no período de 24h. Mossoró-RN.



* Diferiu dos momentos 6h, 12h, 18h e 4h

Na Análise de componente principal (ACP), verificou-se que o cortisol não foi uma variável importante na resposta animal, sendo as pressões arteriais, variáveis mais importantes nessa resposta. Além disso, embora os animais sejam principalmente agrupados na área negativa de ambos os fatores (Fig. 9, a), quando eles apresentam valores mais elevados de PAS, PAM e PAD, sua distribuição é mais dispersa. E, apesar dos parâmetros TR, FC e f_R serem menos importantes, estão altamente relacionadas com o Eixo 2 (Fig. 9, b).

Figura 9: Análise de componente principal (ACP) de cortisol, frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, pressões arteriais sistólica, diastólica e média de asininos (*Equus asinus*) do semiárido nordestino, Mossoró-RN. (a) Distribuição de amostras. (b) Distribuição de variáveis. Variância explicada: Fator 1 = 43,8%. Fator 2 = 24,5%. Total de variância explicada: 68,3%.



2.4 DISCUSSÃO

A relevância do estudo está na ênfase dada à capacidade termorregulatória fisiológica dos asininos do semiárido nordestino, em virtude das elevadas temperaturas às quais são diariamente submetidos, sem ocasionar estresse térmico nesses animais, bem adaptados às intempéries da região semiárida. Tendo em vista que as variações diurnas e sazonais das variáveis fisiológicas devem ser consideradas durante a avaliação clínica, antes de chegar à conclusão sobre o estado de saúde desses animais (AYO et al., 2014).

Os valores obtidos de FC (28-51bpm) e f_R (10-38mpm) são semelhantes aos descritos por Rosa (2014) em asininos nordestinos, todavia estão um pouco abaixo dos valores descritos por Ayo et al. (2008) em asininos da Nigéria, na África. Mas essa diferença pode ser justificada pelo fato de que o experimento deles foi realizado durante a estação chuvosa nigeriana, cujas condições ambientais eram de temperaturas ambiente e umidade relativa do ar mais elevadas, com velocidade do vento mais baixa do que as observadas no semiárido nordestino, sabendo que esses fatores climáticos têm influência direta nessas variáveis fisiológicas.

Ficou claro que a temperatura retal e a frequência respiratória elevavam-se de maneira gradativa das 6h até às 18h e às 20h respectivamente, e voltavam a diminuir durante todo período noturno, ficando perceptível a variação diurna e a influência das variáveis meteorológicas em ambas. As flutuações diurnas desses parâmetros são indicativos da influência das variáveis ambientais térmicas sobre as variáveis fisiológicas (AYO et al., 2014). Bioclimatologicamente falando, quando um animal absorve calor excessivo do ambiente e tem dificuldade em perdê-lo, isso gera uma situação de estresse térmico e o seu organismo aciona alguns mecanismos para manter a homeostase e tentar ajustar suas funções fisiológicas ao desafio imposto (GARCIA, 2013), de modo que nos asininos avaliados, a elevação da temperatura ambiente influenciou na elevação da temperatura retal, que por sua vez influenciou na elevação da frequência respiratória, culminando na perda de calor latente através da sudorese e do aumento da f_R , da mesma maneira que ocorre em caprinos de raças nativas do nordeste brasileiro (LEITE et al., 2012).

Ayo et al. (2008) enfatizam que as médias de FC, f_R e TR dos asininos da Nigéria, tem alta correlação com as variáveis meteorológicas, e mais especificamente da umidade relativa do ar com a f_R e a TR. De fato, nos animais do estudo, houve correlação entre a f_R e a UR, mas a TR esteve mais correlacionada com a VV. A umidade do ar teve correlação significava e negativa com a temperatura ambiente e a velocidade dos ventos. Além disso, às 14h, momento de maior desconforto térmico (ITU de 78,15), foi também o de maior temperatura ambiente, mas não foi o de maior frequência respiratória, proporcionando desta maneira, que os animais possivelmente perdessem calor por evaporação cutânea nos horários mais quentes, já que estes eram também os horários de menor umidade e maior velocidade do vento. Já que os equídeos, diferentemente de outros animais homeotérmicos, têm grande quantidade de glândulas sudoríparas (SWENSON; REECE, 2007), e a evaporação do suor proporciona a perda de calor latente. Já às 20h, com a temperatura retal dos animais elevada, a alta umidade do ar e a baixa velocidade dos ventos tornou difícil a perda de calor por evaporação cutânea, onde forçosamente os animais elevaram a frequência respiratória para facilitar a perda de calor por evaporação respiratória. Dado o exposto, percebe-se que os mecanismos termorregulatórios constituem uma forma eficaz de manutenção e regulação da temperatura corpórea dentro de limites determinados (SOUZA; BATISTA, 2012). O que é de extrema importância para sobrevivência das espécies de regiões áridas.

O estudo demonstrou que o cortisol nos asininos do semiárido nordestino tem seu maior valor sérico pela manhã, com padrão pulsátil, a cada 6h, semelhante ao que foi descrito por Forhead et al. (1995) em asininos. Esse pico matinal fisiológico às 6h da manhã também é

descrito em equinos (IRVINE; ALEXANDER, 1994). Os valores médios de cortisol encontrados no estudo são mais elevados do que os valores descritos por Dugat et al. (2010) e por Kataria e Kataria (2010) em asininos. Apesar de saber que o ambiente quente produz uma cascata de alterações nos mecanismos fisiológicos dos animais, levando-os ao estado de estresse, culminando na elevação nos níveis de cortisol (MEGAHED et al., 2008), não podemos considerar esses valores mais elevados de cortisol dos asininos nordestinos são provenientes do estresse climático, uma vez que os períodos de temperaturas ambientais mais elevadas, são também os de menor umidade relativa e de maior velocidade dos ventos, ajudando a dissipar o calor. Além do mais, o índice de temperatura e umidade mais crítico foi obtido às 14h, e neste momento a concentração de cortisol não diferiu significativamente do momento de menor concentração. Fica claro pela Análise de Componentes Principais que o cortisol não é uma variável que influencia a distribuição animal e que está fracamente correlacionado com as variáveis fisiológicas, nesse caso, pode-se inferir que os animais estão estavam estressados, portanto, bem aptados ao clima semiárido.

2.5 CONCLUSÃO

Concluiu-se que as variáveis meteorológicas influenciam os parâmetros fisiológicos de asininos do semiárido nordestino. A variação diurna da frequência respiratória e da temperatura retal de asininos deve ser considerada durante a avaliação clínica, antes de predizer o estado de saúde desses animais.

2.6 REFERÊNCIAS

AYO, J. O. et al. Diurnal and Seasonal Fluctuations in Rectal Temperature, Respiration and Heart Rate of Pack Donkeys in a Tropical Savannah Zone. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 25, n. 1, p. 1-6, april, 2014. Doi: [10.1294/jes.25.1](https://doi.org/10.1294/jes.25.1)

AYO, J. O. et al. Diurnal variations in Rectal Temperature, Respiration and Heart Rate of Pack during the early Rainy Season. **Journal of Equine Veterinary Science**. v. 28, n. 5, p. 281-288, may, 2008.

CALDER, W. A. Size, Function and Life history. Harvard University Press, Cambridge. 1984.

DUGATA, S. L. et al. Values for Triglycerides, Insulin, Cortisol, and ACTH in a Herd of Normal Donkeys. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 30, n. 3, p. 141–144, March, 2010.

IMBELLONI, L. E.; BEATO, L.; TOLENTINO, A. P.; SOUZA, D.D.; CORDEIRO, J. A. Monitores automáticos de pressão arterial: avaliação de três modelos em voluntárias. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. v. 54, n. 1, p. 43-52. 2004.

Instituto Nacional de Meteorologia-INMET. Disponível em:

http://www.inmet.gov.br/climatologia/bol_agro/mapas.php

Acesso em 25.11.2015.

IRVINE C.H.G., S.L. ALEXANDER. Factors affecting the circadian rhythm in plasma cortisol concentrations in the horse. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 11, n. 2, p. 227–238, April, 1994.

ESPÍNOLA SOBRINHO, José. et al. Climatologia da precipitação no município de Mossoró - RN. Período: 1900-2010. In: APRESENTADO NO CONGRESSO BRASILEIRO DE AGROMETEOROLOGIA, XVII. 2011, Guarapari – ES.

FINCH, V. A; BENNETT, I. L; HOLMES, C. R. Sweating response its cattle and its relation to rectal temperature, tolerance of sun and metabolic rate. **The Journal of Agricultural Science Cambridge**, v. 99, p. 479. 1982.

FORHEAD, A. J. et al. Transport-induced stress responses in fed and fasted donkeys. **Research in Veterinary Science**, v. 58, n. 2, p. 144–151, March, 1995.

GARCIA, A.R. Conforto térmico na reprodução de bubalinos criados em condições tropicais. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 37, n. 2, p. 121-130, abr./jun. 2013. Disponível em www.cbra.org.br

KATARIA, N.; KATARIA, A. K. Assessment of stress due to hot ambience in donkeys from arid tracts in India. **Journal of stress physiology & biochemistry**, v. 6, n. 4, p.12-17, 2010.

LEITE, J. R. S. et al. Influência de fatores bioclimáticos nos índices produtivos e fisiológicos de caprinos nativos confinados. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 16, n. 4, p. 443–448, 2012.

MEGAHED, G. A. et al. Influence of heat stress on the cortisol and oxidant/antioxidants balance during oestrous phase in buffalo-cows (*Bubalus bubalis*): thermo-protective role of antioxidant treatment. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 43, p. 672-677, 2008. doi: 10.1111/j.1439-0531.2007.00968.x ISSN 0936-6768

MINKA, N. S.; AYO, J. O. Effects of shade provision on some physiological parameters behavior and performance of pack donkeys (*Equinus asinus*) during hot-dry season. **Journal of Equine Science**, v.18, n.2, p.39-46, 2007.

ROSA, A. D. A farmacocinética e os efeitos sedativos e comportamentais dos cloridratos de xilazina e de detomidina, administrados por diferentes vias, em asininos Nordestinos

(*Equus asinus*). 2013. 117f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2013.

SMITH, D. G., PEARSON, R. A. A review of factors affecting the survival of donkeys in semiarid regions of sub-Saharan Africa. **Tropical Animal Health and Production**, v. 37, p. 1–19. 2005.

SÖDER, J.; BRÖJER, J. T.; NOSTELL, K. E. A. Interday variation and effect of transportation on indirect blood pressure measurements, plasma endothelin-1 and serum cortisol in Standardbred and Icelandic horses. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 54, p. 37, 2012. Disponível em: <http://www.actavetscand.com/content/54/1/37>

SOUZA B. B.; BATISTA, N. L. Os efeitos do estresse térmico sobre a fisiologia animal. **Agropecuária científica no semiárido**, v. 8, n. 3, p. 06-10, jul - set, 2012. Disponível em: <http://150.165.111.246/ojs-patos/index.php/ACSA>

3 CAPÍTULO 3 – EFEITO ANALGÉSICO DO TRAMADOL EM ASININOS (*Equus asinus*) APÓS CASTRAÇÃO

Analgesic effect of tramadol in donkeys (*Equus asinus*) after castration

**A.L.C.de Paiva^{1*}, T.L. Nunes¹, C.L.C. Bessa¹, N.S. Fernandes¹, J.M. Cavalcante², R.A.
Barrêto Júnior², V.V.de Paula¹**

Efeito analgésico do tramadol em asininos (*Equus asinus*) após castração

RESUMO – Objetivou-se avaliar a eficácia analgésica do tramadol 2,5-4,0 mg.kg⁻¹ IV em asininos após castração. Os 24 asininos machos, adultos, foram distribuídos em 3 grupos: controle GC (solução salina IV), grupo tramadol 2,5 m.kg⁻¹ IV (GT2,5) e grupo tramadol 4,0 m.kg⁻¹ IV (GT4,0). Foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f_R), pressão arterial sistólica (PAS) e temperatura retal (TR), além da avaliação do comportamento, apetite e reação à palpação da área cirúrgica, dados estes que foram inseridos em uma Escala numérica multifatorial para avaliação da analgesia. As avaliações foram feitas em 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h e 24h após a cirurgia. As diferenças estatísticas entre os grupos dentro de cada momento e entre momentos para cada grupo foram obtidas através dos testes Kruskal-Wallis e Friedman, respectivamente. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. As médias dos escores de dor dos grupos tramadol foram significativamente menores do que o controle em 4h após a cirurgia. No total, 87,5% dos animais do GT4,0 receberam analgesia resgate, contra 100% dos demais grupos. Os resultados do estudo indicam que o tramadol nas doses de 2,5 e 4,0 mg.kg⁻¹IV incrementou a analgesia pós-cirúrgica por um período de 4-6h em asininos submetidos à castração, considerando a dose de 4,0 mg.kg⁻¹IV melhor do que a de 2,5 mg.kg⁻¹IV. As doses utilizadas não causaram efeitos adversos em asininos.

Palavras chave: Dor, opioide, jumento.

3.1 INTRODUÇÃO

O valor dos asininos é muitas vezes subestimado, mas desempenham papel importante no apoio humano como meio de subsistência e mais recentemente vem ganhando espaço na equoterapia por todo o mundo (BURDEN; THIEMANN, 2015).

Os trabalhos mais recentes abordam a importância econômica na utilização dos asininos no trabalho rural (ZEGEYE et al., 2015), mas reconhecem também a necessidade de avaliar melhor o comportamento da espécie e as condições de trabalho as quais são submetidos, dando ênfase à preocupação com o bem-estar desses animais (MINEROA et al., 2016). Segundo Broom (1986), o conceito de bem-estar diz respeito ao estado do indivíduo mediante suas tentativas em lidar com o ambiente, no entanto, ele só é satisfatório quando o indivíduo se adapta a este sem grande esforço. Deve-se levar em consideração as 5 liberdades do animal, que consistem na promoção da liberdade psicológica, o indivíduo deve estar livre de medo, estresse; devem ser propiciados a eles, fatores que atendam às necessidades fisiológicas (comer e beber); liberdade sanitária, devem estar livres de doenças, maus tratos e de dor; liberdade ambiental por meio propício para habitação, respeitando as necessidades de cada espécie, para que vivam da maneira confortável (NAAS, 2008). Um dos fatores que está intimamente relacionado à condição de bem-estar animal é a dor. A condição dolorosa é um fenômeno biopsico-social que se relaciona ao ambiente em que o animal vive e às condições de tratamento ao qual são submetidos (LUNA, 2008). A preocupação com o bem-estar e reconhecimento da dor animal ganha mais ênfase a cada dia, e a utilização de analgésicos para prevenção e tratamento da dor faz-se necessário para promoção desse bem-estar.

A terapia analgésica nos equídeos constitui-se principalmente no uso de fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos e de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), pois um dos fatores que limitam o uso de analgésicos opioides nessas espécies é que eles estão frequentemente associados ao desenvolvimento de efeitos colaterais indesejados como excitação e hipomotilidade intestinal (SPADAVECCHIA et al., 2007). O emprego de analgesia eficiente em asininos é, limitado, sendo comum nesses animais a utilização de drogas e doses sugeridas para equinos, o que é um equívoco, pois as dosagens e os intervalos de administração das drogas terapêuticas comumente utilizadas diferem significativamente do que é administrado nos cavalos (GROSENBAUGH et al., 2011).

O tramadol é um opioide atípico, utilizado clinicamente no tratamento da dor aguda em animais, e mais recentemente da dor crônica nos seres humanos. É um analgésico de ação

central, onde sua utilização na clínica veterinária e eficácia na terapia analgésica já foi comprovada e continua sendo amplamente estudada em cães (PAOLOZZI et al., 2011), e gatos (PYPENDOP et al., 2009). Nos últimos anos, vem sendo avaliados em equinos com a finalidade de se obter doses analgésicas eficientes (DHANJAL et al., 2009).

Estudos na utilização de tramadol em equinos (SHILO et al., 2007) e asininos (GIORGI et al., 2009), vem sendo embasados pela análise farmacocinética dele e de seus metabólitos nessas espécies, indicando diferenças interespecies no metabolismo desse fármaco. Os asininos podem ser vistos como um desafio pelos veterinários, pois as variações anatômicas, fisiológicas e comportamentais existentes entre jumentos e cavalos precisam ser melhor compreendidas, portanto há um interesse crescente nessa espécie afim de conhecê-los melhor (BURDEN; THIEMANN, 2015), e estes animais começam a ser objeto de estudos que enquadram saúde e bem-estar voltados para o emprego de fármacos que promovam neles eficácia analgésica.

Apesar de haver estudos farmacocinéticos do tramadol em asininos, a eficácia analgésica desse fármaco ainda não foi comprovada na espécie. Diante do exposto, o objetivou-se avaliar a analgesia de diferentes doses de tramadol em asininos submetidos à orquiectomia.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi aprovado pela Comissão de ética no uso de animais (CEUA)-UFERSA, parecer nº 22/2013.

3.2.1 Animais

Foram utilizados 24 asininos Nordestinos, adultos, com idade entre 2 e 10 anos, pesando $117,05 \pm 7,86$ kg, hípidos, oriundos de propriedades rurais do município de Mossoró-RN.

Os animais foram desverminados e alocados em baias. Diariamente era fornecida dieta constituída de capim fresco à vontade, acrescido de concentrado industrial, duas vezes por dia, além de água à vontade.

Previamente ao dia do experimento, eram submetidos à restrição alimentar e hídrica de 10 e 3 horas respectivamente, sendo a água e a ração fornecidos somente 2 horas após o procedimento cirúrgico.

3.2.2 Tratamentos

Os animais foram distribuídos de maneira randômica em três grupos experimentais, com oito animais cada, e receberam como tratamentos: grupo controle (GC) 10ml de NaCl 0,9%; grupo GT2,5, tramadol (2,5 mg.kg⁻¹); e grupo GT4,0 tramadol (4mg.kg⁻¹), todos pela via intravenosa. O estudo realizado foi duplo cego, de maneira que o avaliador não soube qual tratamento estava sendo administrado em cada animal. Em todos os grupos, o medicamento foi diluído em NaCl 0,9% até completar o volume total de 10ml e foi administrado imediatamente após o término do procedimento cirúrgico.

A veia jugular foi cateterizada de forma asséptica, onde um cateter 14G foi inserido e fixado para administração da medicação pré-anestésica, da anestésica, dos tratamentos e manutenção da fluidoterapia na velocidade de 5ml/kg/h no período transoperatório.

3.2.3 Anestesia e cirurgia

Os animais foram pré-medicados com 20µg.kg⁻¹ de detomidina IV (Dormiun V[®], Agener União, Brasil). Transcorridos 10 minutos da administração do pré-anestésico, foram administrados 2mg.kg⁻¹ de cetamina IV (Cetamin 10%[®], Syntec, Brasil) associada a 0,05 mg.kg⁻¹ de diazepam (Compaz[®], Cristália, Brasil) como agentes indutores da anestesia. Se necessário, eram administradas doses adicionais de cetamina (¼ da dose inicial) para manutenção da anestesia.

Os animais receberam anestesia local intratesticular imediatamente após a indução da anestesia. Foram administrados 10mL de lidocaína (Xylestesin 2%[®], Cristália, Brasil) em cada testículo.

Os asininos foram submetidos à orquiectomia, pela técnica aberta, as quais foram realizadas pelo mesmo cirurgião.

Todos os animais receberam soro antitetânico liofilizado IM (Vencosat[®], Vencofarma, Brasil) e penicilina na dose de 30.000UI.kg⁻¹ IM (Pentabiótico[®], Fort Dodge, Brasil).

3.2.4 Avaliação das variáveis fisiológicas

As avaliações consistiram na aferição da frequência cardíaca (FC) em batimentos por minuto (bpm), por meio de auscultação com estetoscópio; Frequência respiratória (f_R) em movimentos respiratórios por minuto (mpm), através da inspeção direta dos movimentos do gradil costal do animal; Temperatura retal (TR) em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$), por meio de termômetro clínico inserido no reto do animal; Pressão arterial sistólica (PAS), em milímetros de mercúrio (mmHg), por meio de método oscilométrico com tensiômetro semi-automático Omron HEM 4030[®], com manguito posicionado abaixo da articulação úmero-radio-ulnar.

3.2.5 Avaliação da analgesia

A avaliação da analgesia foi realizada através da escala numérica multifatorial para avaliação de dor em equinos (BUSSIERES et al., 2008), a qual adaptamos para asininos (Tabela 01). Os escores foram atribuídos por um único avaliador. O avaliador, fora da baia, observava o comportamento do animal por um período de 10 minutos, em seguida se aproximava do animal e aferia os parâmetros fisiológicos para só então palpar a área cirúrgica.

Tabela 1: Classificação numérica multifatorial da escala de dor para equinos.

CLASSIFICAÇÃO NUMÉRICA MULTIFATORIAL DA ESCALA DE DOR		
DADOS FISIOLÓGICOS	CRITÉRIO	ESCORE
Frequência cardíaca	Normal comparado com valor inicial (aumento <10%)	0
	Aumento de 11%–30%	1
	Aumento de 31%–50%	2
	Aumento >50%	3
Frequência respiratória	Normal comparado com valor inicial (aumento <10%)	0
	Aumento de 11%–30%	1
	Aumento de 31%–50%	2
	Aumento >50%	3
Pressão arterial sistólica	Normal comparado com valor inicial (aumento <10%)	0
	Aumento de 11%–30%	1

	Aumento de 31%–50%	2
	Aumento >50%	3
Temperatura retal	Normal comparada com valor inicial (variação < 0,5°C)	0
	Variação < 1°C	1
	Variação < 1,5°C	2
	Variação ≥ 2°C	3
RESPOSTA AO TRATAMENTO	CRITÉRIO	ESCORE
Palpação da área cirúrgica	Sem reação ao toque	0
	Se afasta quando a região é tocada	1
	Tenta proteger a região e escoicea ao ser tocado	2
	Violenta reação à aproximação ou ao toque. Pode tentar morder, escoicear ou empinar.	3
COMPORTAMENTO	CRITÉRIO	ESCORE
Comportamento	Nenhuma evidência de desconforto, a cabeça reta e para frente na maior parte do tempo, descansando um dos membros	0
	Desconforto leve, intermitentes movimentos de cabeça, lateralmente ou verticalmente, olhar ocasional para os flancos (1-2 vezes / 5 min), mas ainda descansa um dos membros	1
	Desconforto moderado, rápidos e intermitentes movimentos da cabeça, lateralmente ou verticalmente, procurando frequentemente o flanco (3-4 vezes / 5 min), mas não descansa um dos membros	2
	Desconforto evidente, Movimentos de cabeça contínuos, olha excessivamente para o flanco (> 5 vezes / 5 min), ou tenta se automutilar, ou tenta escoicear o abdômen.	3
Apetite	Come prontamente	0
	Hesita em comer	1
	Mostra pouco interesse na comida, come muito pouco, ou leva comida à boca, mas não mastiga ou engole	2
	Não mostra interesse em comer	3
TOTAL		21

Fonte: Adaptada de Bussieres et al. (2008).

3.2.6 Analgesia resgate

Quando o somatório multifatorial atingiu 1/3 do valor total, ou seja, 07 pontos na escala de dor, foram administrados $3\text{mg.kg}^{-1}\text{IV}$ de cetoprofeno (Ketojet[®], Agener União, Brasil), a cada 24 horas, durante 3 dias. A partir do momento que os animais recebiam analgesia resgate, eles eram então retirados da avaliação de dor e seus dados subsequentes não eram incluídos na análise estatística.

3.2.7 Delineamento experimental

A avaliação dos parâmetros fisiológicos foi inicialmente realizada antes da administração da medicação pré-anestésica (momento basal) para servir como base de cálculo para a avaliação da analgesia nos momentos pós-cirúrgicos. Os parâmetros fisiológicos avaliados subsequentemente foram inseridos na escala numérica multifatorial junto com os outros parâmetros de avaliação da dor em 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 horas após administração do tratamento para a avaliação da analgesia pós-cirúrgica.

3.2.8 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa Prism 5.0 (GraphPad Inc., San Diego, CA). Após avaliação dos pressupostos paramétricos, diferenças estatísticas entre grupos dentro de cada momento e entre momentos para cada grupo, foram obtidas através de Kruskal-Wallis e Friedman respectivamente. Os resultados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

3.3 RESULTADOS

Não foram observados sinais de excitação, sedação ou sudorese após administração de tramadol intravenoso nas doses utilizadas.

Devido à retirada dos animais que atingiam o ponto de corte e recebiam analgesia resgate, o número de animais que ficaram nos momentos subsequentes só permitiu a análise dos dados até o momento 6h após a cirurgia.

Analisando os escores de dor obtidos de acordo com a escala numérica multifatorial utilizada, pode-se perceber que 4h pós cirurgia a média dos escores de dor do grupo controle foi significativamente maior do que os grupos GT2,5 e GT4,0, contudo, no momento seguinte, 6h pós cirurgia, os grupos ficaram estatisticamente iguais (Tabela 2).

Tabela 2: Valores de média $\pm$ desvio padrão do somatório dos escores de dor ao longo do tempo de avaliação pós-operatória em asininos (*Equus asinus*) submetidos à orquiectomia, após administração de solução fisiológica IV (GC), tramadol 2,5 mg.Kg⁻¹IV (GT2,5) ou tramadol 4,0 mg.Kg⁻¹IV (GT4,0).

GRUPOS	Tempo de avaliação pós-operatória (horas)						
	1	2	4	6	8	12	24
GC	3,85 $\pm$ 1,86 ^{Ab} n=8	5,28 $\pm$ 1,70 ^{Aab} n=8	6,0 $\pm$ 1,22 ^{Aab} n=5	7,50 $\pm$ 1,29 ^{Aa} n=4	12 n=1	n=0	n=0
GT2,5	2,42 $\pm$ 0,97 ^{Ab} n=8	3,60 $\pm$ 1,34 ^{Ab} n=8	4,0 $\pm$ 1,54 ^{Bb} n=7	7,33 $\pm$ 0,81 ^{Aa} n=6	7 n=1	n=0	n=0
GT4,0	3,14 $\pm$ 1,06 ^{Ab} n=8	3,33 $\pm$ 1,63 ^{Ab} n=8	3,8 $\pm$ 1,78 ^{Bb} n=8	7,20 $\pm$ 1,09 ^{Aa} n=6	7 n=2	6 n=1	3 n=1

^{A,B} Letras minúsculas diferentes significa diferença estatística na coluna. (P<0.05).

^{a,b} Letras maiúsculas diferentes significa diferença estatística na linha (P<0.05).

Quatro horas após a cirurgia, quatro animais (50%) do GC já haviam recebido analgesia resgate, enquanto que os animais do grupo GT4,0 começaram a atingir os escores de dor (n=2, 25%). Nesse mesmo momento, a porcentagem de animais que recebeu analgesia resgate no GT2,5 foi a mesma do GT4,0, contudo, um desses animais já havia atingido o escore de dor no momento anterior. Ao final das avaliações, 100% dos animais dos grupos controle e GT2,5 receberam analgesia resgate, enquanto que para o grupo GT4,0, essa proporção foi de 87,5%. (Tabela 3).

Tabela 3: Número de asininos (*Equus asinus*), submetidos à orquiectomia, que receberam analgesia resgate ao longo do tempo de avaliação pós-operatória, após administração de solução fisiológica IV (GC), tramadol 2,5 mg.kg⁻¹IV (GT2,5) ou tramadol 4,0 mg.kg⁻¹IV (GT4,0).

GRUPOS	Número de animais que receberam a analgesia resgate ao longo do tempo (horas)							TOTAL
	1	2	4	6	8	12	24	
GC	0	3	1	3	1			(8/8) 100%
GT2,5	0	1	1	5	1			(8/8) 100%
GT4,0	0	0	2	4	1	0	0	(7/8) 87,5%

3.4 DISCUSSÃO

Este é o primeiro trabalho com ensaio clínico para avaliação da eficácia analgésica do tramadol em asininos após castração.

A limitação na avaliação da dor em asininos está na inexistência de uma escala validada para a espécie, no entanto, este fato não invalida a necessidade de avaliar a dor ou que estes animais não sejam seres sencientes. Desta forma, em estudo piloto prévio, percebeu-se que algumas adaptações seriam necessárias para tentar avaliar a dor após orquiectomia em asininos através da escala proposta por Bussieres et al. (2008) para equinos. Apesar da escala adaptada utilizada no experimento não ter sido validada para asininos, vários pesquisadores provaram que as “Escala de Dor Compostas” têm seu mérito no reconhecimento e classificação da dor em intervenções cirúrgicas ou em testar a eficácia analgésica de um fármaco (GRAUW; VAN LON, 2016).

Optou-se pela utilização da dose de 2,5 mg.kg⁻¹IV de tramadol para asininos, conforme sugerido por Giorgi et al. (2009) após avaliação de dados farmacocinéticos e não em ensaio clínico. Por isso, decidiu-se investigar o efeito analgésico clínico do fármaco nessa dosagem. Em equinos, há relatos de excitação com doses menores (SHILO et al., 2007), além de fasciculações e tremores com 1,5 e 3 mg.kg⁻¹ IV (KNYCH et al., 2013), e nenhuma das

doses de tramadol testadas em equinos promoveu efeito analgésico. Diferenças na densidade do receptor no sistema nervoso central podem refletir diferentes respostas a drogas anestésicas e analgésicas entre jumentos e cavalos. No geral, a velocidade de eliminação dos fármacos em asininos é mais rápida do que em equinos, sugerindo um intervalo de administração menor para manter uma concentração sanguínea específica, exigindo um incremento de 30% a mais na dose dos fármacos anestésicos injetáveis (DOHERTY; VALVERDE, 2006). Desta maneira, a dose de $4,0 \text{ mg.kg}^{-1}$ de tramadol também utilizada neste trabalho foi extrapolada da dose preconizada em cães (PAOLOZZI et al., 2011; MCMILLAN et al., 2008), no intuito de descobrir se há efeito analgésico nessa dose em asininos assim como nos cães.

Ficou claro que os animais que receberam tramadol, em ambas as doses, após a castração obtiveram escores de dor significativamente menores 4h após a cirurgia do que os que receberam apenas solução fisiológica. No momento subsequente, essa diferença estatística entre os grupos não pôde mais ser observada, sugerindo que o tramadol teve efeito analgésico entre 4-6h após sua administração. Diferença significativa nos escores de dor também foram obtidos 4h após administração de tramadol em cães, com escores menores após administração da maior dose (4 mg.kg^{-1}), e que o efeito analgésico de $1, 2$ e 4 mg.kg^{-1} de tramadol teve duração de 12h (PAOLOZZI et al., 2011). Já em equinos, o tramadol na dose de 2 mg.kg^{-1} não teve efeito antinociceptivo em modelo de dor térmica (DHANJAL et al., 2009), onde a variabilidade na farmacocinética do tramadol e de seu metabólito ativo principal (M1) pode resultar em eficácia analgésica inconsistente, ou ser menos eficaz em cavalos (COX et al., 2010; SHILO et al., 2007). Contudo, Giorgi et al. (2009), sugerem que a farmacocinética do tramadol em asininos é altamente variável, e que apesar do tramadol ser rapidamente metabolizado em M2 (forma inativa), pode fazer dessa droga menos efetiva em asininos do que em humanos, porém mais efetiva do que em cavalos. Além do mais, Holford et al. (2014) concluem que exposição metabólito em caprinos, asininos e felinos foi comparável aos seres humanos, e isto indica que provavelmente o tramadol seja um analgésico eficaz, em doses tipicamente utilizadas, em tais espécies, mas não em cães ou cavalos.

A diferença na densidade e na localização de receptores de opioides e alfa-2 adrenérgicos no sistema nervoso central poderia explicar algumas diferenças nas reações comportamentais entre o cavalo e o cão à administração de opioides. Desta maneira, essa variabilidade entre as espécies poderia explicar também algumas das diferenças terapêuticas entre asininos e equinos (GROSENBAUGH et al., 2011).

Deve-se considerar ainda a interação do tramadol administrado no pós-operatório imediato com a detomidina administrada na medicação pré-anestésica, o que pode ter

incrementado o efeito analgésico do tramadol. Os alfa-2 podem potencializar os efeitos dos analgésicos opioides e dos anestésicos locais, e atenuam a resposta ao estresse pós-cirúrgico (TRANQUILLI et al., 2013), pois o tramadol promove analgesia também através da inibição na recaptação de noradrenalina e serotonina além da atividade nos receptores opioides (DOHERTY; VALVERDE, 2006). Do mesmo modo que em cavalos, a interação entre xilazina e tramadol causou analgesia e sedação em detrimento da administração do tramadol sozinho, em animais submetidos a eletro-estímulos (SEO et al., 2011). Pode-se reiterar a eficácia analgésica do tramadol no estudo quando os primeiros momentos de avaliação 1 e 2h pós-cirúrgicos, foram analisados, onde apesar de não haver diferença estatística entre os escores de dor dos tratamentos avaliados, pode-se perceber que o grupo de animais que não recebeu tramadol obteve escores mais altos do que os demais.

Concorda-se com Grauw e Van Lon (2016) quando afirmam que os parâmetros fisiológicos sozinhos não são específicos na identificação ou quantificação da dor, uma vez que podem sofrer influência por outros fatores, e por isso, são melhor incorporados num sistema de avaliação de dor composto, que também inclui componentes comportamentais, tais como a escala de Bussieres et al. (2008).

São necessárias várias ferramentas para a correta avaliação e consequente tratamento da dor, envolvendo variáveis fisiológicas, comportamentais e expressões faciais características, que permitam análise específica. O que se observa atualmente é a construção e aplicação de escalas voltadas para quantificação da dor em cavalos, mas infelizmente não existe nenhuma escala para avaliação da dor em asininos. Portanto, a validação dessa extensão é necessária em asininos, dado serem animais que apresentam comportamentos diferentes frente a estímulos dolorosos semelhantes.

3.5 CONCLUSÃO

Os resultados do estudo indicam que o tramadol nas doses de 2,5 e 4,0 mg.kg⁻¹IV incrementou a analgesia pós-cirúrgica por um período de 4-6h em asininos submetidos à castração, considerando a dose de 4,0 mg.kg⁻¹IV melhor do que a de 2,5 mg.kg⁻¹IV. As doses utilizadas não causaram efeitos adversos em asininos. Mais estudos são necessários para identificar sinais comportamentais de dor nesses animais a fim de validar escalas específicas para avaliação da condição dolorosa nessa espécie.

3.6 REFERÊNCIAS

BROOM, D.M. Indicators of poor welfare. **British Veterinary Journal**, v. 142, p. 524-526, 1986.

BURDEN, F.; THIEMANN, A. Donkeys Are Different. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, n. 5, p. 376–382, May, 2015.

BUSSIERES, G. et al. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. **Research in Veterinary Science**, v.85, p.294–306, 2008.

COX, S. et al. Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. **Research in Veterinary Science**, v.89, p.236-241, 2010.

DHANJAL, J. K. et al. 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, 2008. 334p.

GIORGI, M. et al. Pharmacokinetics of Tramadol and Its Metabolites M1, M2, and M5 in Donkeys after Intravenous and Oral Immediate Release Single-Dose Administration. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 29, n. 7, p. 569 - 574, 2009.

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

GROSENBAUGH, D. A.; REINEMEYER, C. R.; FIGUEIREDO, M. D. Pharmacology and therapeutics in donkeys. **Equine Veterinary Education**. v. 23, n. 10, p. 523-530, Oct, 2011.

HOLFORD, S. et al. Parent-Metabolite Pharmacokinetic Models for Tramadol – Tests of Assumptions and Predictions. **Journal of Pharmacology and Clinical Toxicology**, v. 2, n. 1, p. 1023, 2014.

KNYCH, H. K. et al. Pharmacokinetics and selected pharmacodynamic effects of tramadol following intravenous administration to the horse. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 4, p. 490–496, Jul, 2013.

LUNA, S. P. L. Dor, saúde e bem-estar em animais. **Ciência veterinária nos trópicos**, v. 11, n. 1, p. 17-21, abril, 2008.

MCMILLAN, C. J. et al. Pharmacokinetics of intravenous tramadol in dogs. **The Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 325–331, 2008.

MINEROA, M. et al. Use of Qualitative Behaviour Assessment as an indicator of welfare in donkeys. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 174, p. 147–153, 2016.

NAAS, I. A. Princípios de bem-estar animal e sua aplicação na cadeia avícola. In: REUNIÃO ANUAL DO INSTITUTO BIOLÓGICO, 21^a. Campinas, São Paulo, 2008. **Biológico**, São Paulo, v.70, n.2, p.105-106, jul./dez., 2008.

PAOLOZZI, R. J. et al. Diferentes doses de tramadol em cães: ações analgésicas, sedativas e sobre o sistema cardiorrespiratório. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 41, n. 8, p. 1417 - 1423, ago, 2011.

PYPENDOP, H. P.; SIAO, K. T.; ILKIW, J. E. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 12, p. 1465 - 1470, dec, 2009.

SEO, J. et al. Sedative and analgesic effects of intravenous xylazine and tramadol on horses. **Journal of Veterinary Science**, v. 12, n. 3, p. 281-286, 2011.
<http://dx.doi.org/10.4142/jvs.2011.12.3.281>

SPADAVECCHIA, C. et al. Effects of butorphanol on the withdrawal reflex using threshold, suprathreshold and repeated subthreshold electrical stimuli in conscious horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 34, p. 48 – 58, 2007.

SHILO, Y. et al. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy**, v. 31, p. 60 - 65, 2007.

TRANQUILLI, W.; THURMON, J. C.; KURT, A. **Lumb & Jones Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Roca, 2013. 1192p.

ZEGEYE, A. et al. Participatory Assessment on Management and Health Problems and Socio-Economic Importance of Working Donkeys in Kombolcha District, Ethiopia. **Academic Journal of Animal Diseases**, v. 4, n. 2, p. 69-73. 2015. DOI: 10.5829/idosi.ajad.2015.4.2.93101

4 CONCLUSÃO

Concluiu-se que as variáveis meteorológicas influenciam os parâmetros fisiológicos de asininos do semiárido nordestino. A variação diurna da frequência respiratória e da temperatura retal de asininos deve ser considerada durante a avaliação clínica, antes de prever o estado de saúde desses animais.

Os resultados do estudo indicam que o tramadol nas doses de 2,5 e 4,0 mg.kg⁻¹IV incrementou a analgesia pós-cirúrgica por um período de 4-6h em asininos submetidos à castração, considerando a dose de 4,0 mg.kg⁻¹IV melhor do que a de 2,5 mg.kg⁻¹IV. As doses utilizadas não causaram efeitos adversos em asininos. Mais estudos são necessários para identificar sinais comportamentais de dor nesses animais a fim de validar escalas específicas para avaliação da condição dolorosa nessa espécie.

APÊNDICE A – Média, desvio padrão, valores mínimos e máximos, e coeficiente de variação (CV%) dos parâmetros fisiológicos frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f_R), temperatura retal (TR), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) de asininos (*Equus asinus*) do semiárido nordestino. Mossoró-RN.

Variáveis	Hora do dia	Média	Desvio padrão	Min	Max	CV%
FC (bpm)	6h	35.50A	5.06	28.00	44.00	14.24
	8h	36.86A	4.20	32.00	44.00	11.40
	10h	37.00A	3.40	33.00	44.00	9.19
	12h	38.38A	4.90	32.00	48.00	12.76
	14h	40.50A	4.86	34.00	48.00	12.00
	16h	38.29A	4.66	32.00	48.00	12.17
	18h	40.30A	4.97	33.00	48.00	12.33
	20h	36.70A	4.76	31.00	46.00	12.98
	22h	38.00A	4.19	32.00	44.00	11.03
	24h	36.90A	5.61	31.00	51.00	15.19
	2h	35.56A	5.14	30.00	48.00	14.47
	4h	37.00A	4.74	32.00	44.00	12.80
	6h	35.90A	5.34	28.00	44.00	14.88
f_R (mpm)	6h	19.20ABC	5.90	12.00	28.00	30.74
	8h	22.40ABC	5.72	16.00	32.00	25.53
	10h	23.11AB	5.26	16.00	32.00	22.75
	12h	25.50A	4.97	20.00	32.00	19.48
	14h	25.43A	4.87	20.00	36.00	19.16
	16h	24.67AB	4.81	18.00	32.00	19.49
	18h	27.00A	4.42	21.00	38.00	16.38
	20h	27.00A	5.48	20.00	36.00	20.29
	22h	17.00BC	4.42	12.00	24.00	26.01
	24h	17.10BC	6.37	11.00	32.00	37.24
	2h	20.40ABC	6.92	12.00	32.00	33.90
	4h	14.60C	3.53	10.00	20.00	24.21

	6h	20.80ABC	5.59	12.00	28.00	26.89
TR (°C)	6h	35.75D	0.84	34.20	36.70	2.36
	8h	36.34ABCD	1.07	33.90	37.50	2.94
	10h	36.69ABCD	0.75	35.00	37.60	2.05
	12h	36.85ABC	0.54	35.90	37.60	1.47
	14h	37.22AB	0.50	36.50	38.00	1.35
	16h	37.30A	0.52	36.20	38.10	1.40
	18h	37.34A	0.69	36.00	38.20	1.85
	20h	37.00ABC	0.83	34.90	37.70	2.25
	22h	36.70ABCD	0.37	36.20	37.10	1.00
	24h	36.62ABCD	0.52	35.60	37.40	1.41
	2h	36.50ABCD	0.42	35.80	37.10	1.14
	4h	36.25BCD	0.60	35.20	37.00	1.66
	6h	36.11CD	0.65	35.10	36.90	1.79
PAS (mmHg)	6h	134.71C	12.95	123.00	164.00	9.61
	8h	127.00C	10.97	108.00	140.00	8.64
	10h	134.63C	11.58	119.00	154.00	8.60
	12h	153.17AB	11.85	129.00	168.00	7.73
	14h	170.33A	4.91	162.00	182.00	2.88
	16h	158.00A	3.68	149.00	163.00	2.33
	18h	129.70C	12.84	110.00	148.00	9.90
	20h	127.80C	13.17	115.00	152.00	10.31
	22h	131.00C	13.43	115.00	163.00	10.25
	24h	131.50C	16.28	117.00	163.00	12.38
	2h	138.75BC	12.70	116.00	152.00	9.15
	4h	129.50C	12.24	109.00	152.00	9.45
	6h	131.75C	8.57	123.00	149.00	6.51
PAD (mmHg)	6h	96.83AB	12.66	84.00	130.00	13.08
	8h	81.29AB	9.08	64.00	96.00	11.17
	10h	82.83AB	7.67	70.00	95.00	9.25

PAM (mmHg)	12h	83.40AB	7.10	70.00	99.00	8.51
	14h	96.17AB	14.10	72.00	122.00	14.66
	16h	79.14B	9.92	66.00	103.00	12.53
	18h	85.00AB	13.39	66.00	108.00	15.75
	20h	80.11AB	12.71	59.00	95.00	15.86
	22h	90.70AB	15.70	68.00	116.00	17.31
	24h	83.33AB	10.39	65.00	105.00	12.47
	2h	98.56A	17.56	77.00	129.00	17.81
	4h	78.44B	11.93	56.00	100.00	15.20
	6h	91.44AB	12.81	70.00	112.00	14.01
	6h	107.29AB	13.67	90.00	141.00	12.74
	8h	99.50B	7.16	82.00	110.00	7.20
	10h	93.00B	8.82	81.00	112.00	9.48
	12h	104.67B	11.31	86.00	126.00	10.81
	14h	109.60AB	13.02	90.00	135.00	11.88
	16h	96.17B	8.13	81.00	107.00	8.45
	18h	99.44B	12.13	81.00	120.00	12.20
	20h	95.11B	10.14	81.00	111.00	10.66
	22h	101.33B	13.19	80.00	128.00	13.02
	24h	98.11B	9.47	83.00	113.00	9.65
	2h	121.80A	8.10	109.00	136.00	6.65
	4h	97.22B	13.86	79.00	127.00	14.26
	6h	107.11AB	13.13	89.00	130.00	12.26
Cortisol (ng/ml)	6h	28.50A	3.73	23.00	36.10	13.10
	8h	17.18B	1.61	14.70	21.00	9.36
	10h	22.43AB	2.98	17.20	27.00	13.26
	12h	25.84A	2.94	21.70	30.80	11.39
	14h	22.37AB	4.05	17.30	29.30	18.09
	16h	22.89AB	5.27	14.90	33.40	23.02
	18h	26.13A	6.36	17.00	35.60	24.35
	20h	21.52AB	9.07	10.30	34.70	42.13

22h	24.81AB	8.95	7.60	35.50	36.08
24h	24.10AB	7.53	10.30	32.80	31.23
2h	24.57AB	5.10	16.90	33.30	20.74
4h	26.43A	6.40	14.20	35.00	24.23
6h	27.19A	4.67	21.50	36.10	17.18

^{A,B,C} Letras maiúsculas diferentes na coluna significa diferença estatística ($p < 0,05$) - Friedman

APÊNDICE B – Média, desvio padrão, valores mínimos e máximos das variáveis meteorológicas velocidade dos ventos (VV), umidade relativa do ar (UR) e temperatura do ar ambiente (TA) nos meses de maio e julho de 2014 em Mossoró-RN, semiárido nordestino.

Variáveis	Momentos	Média	Desvio padrão	Min	Max
VV (m/s)	6h	0.31E	0.18	0.20	0.58
	8h	2.54ABC	0.44	1.93	2.98
	10h	2.41ABC	0.67	1.48	2.98
	12h	3.27A	0.72	2.53	4.18
	14h	2.89AB	1.62	1.48	5.15
	16h	1.84BCD	0.57	1.18	2.45
	18h	1.12DE	0.80	0.20	2.00
	20h	0.20E	0.00	0.20	0.20
	22h	1.70BCD	1.07	0.20	2.60
	24h	1.17DE	0.72	0.50	2.00
	2h	1.65CD	1.32	0.43	3.50
	4h	0.43E	0.31	0.20	0.88
UR (%)	6h	0.27E	0.11	0.20	0.43
	6h	81.12A	6.46	75.30	90.00
	8h	57.82CD	6.41	53.50	67.10
	10h	47.61DE	5.47	43.60	55.50
	12h	40.46E	6.69	32.00	47.30
	14h	40.56E	9.68	26.80	48.30
	16h	47.63DE	15.84	28.00	64.10
	18h	58.16CD	8.01	46.80	65.20
	20h	66.07ABC	13.17	47.30	77.20
	22h	62.03BCD	19.61	36.40	84.10
	24h	73.05ABC	11.43	60.50	88.20
	2h	72.04ABC	12.43	59.10	88.90
	4h	78.10AB	9.31	66.50	89.30

	6h	80.78A	5.96	73.40	88.00
	6h	20.73H	1.30	19.40	22.20
	8h	26.72DE	1.02	25.50	27.80
	10h	29.72BC	0.58	28.90	30.20
	12h	31.17AB	1.14	30.00	32.60
	14h	32.08A	1.66	30.40	34.20
	16h	30.81AB	2.95	27.60	34.20
TA	18h	28.59CD	1.25	27.70	30.40
(°C)	20h	26.72DE	1.09	26.00	28.30
	22h	26.39EF	1.47	24.90	28.40
	24h	24.69FG	0.86	23.70	25.80
	2h	24.21G	0.94	23.00	25.30
	4h	22.19H	0.38	21.80	22.70
	6h	21.09H	0.73	20.30	21.90

^{A,B,C} Letras maiúsculas diferentes na coluna significa diferença estatística ($p < 0,05$) - Friedman

APÊNDICE C – Média e desvio padrão dos parâmetros fisiológicos frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f_R), temperatura retal (TR), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) de asininos (*Equus asinus*) antes (M0) e depois da castração pós ter recebido solução fisiológica (CG), tramadol 2,5 mg.kg⁻¹ ou tramadol 4,0 mg.kg⁻¹.

Variável	Grupos	M0	1h	2h	4h	6h	8h	12h	24h
FC	GC	32,62 ±	32,75 ±	42,75 ±	41,00 ±	58,66 ±	52		
		5,62Ab	8,13Ab	5,12Aab	6,70ABab	6,11Aa			
	CT2,5	31,0 ±	35,62 ±	34,0 ±	36,0 ±	48,0 ±	51	-	-
		6,32Ab	6,5Aab	8,71Aab	7,30Bab	4,0Aa			
	GT4,0	35,5 ±	42,12 ±	44,42 ±	45,33 ±	53,4 ±	52	-	-
		8,60Ab	8,18Aab	8,16Aab	5,0Aab	4,56Aa			
f_R	GC	13,50 ±	13,50 ±	14,75 ±	18,40 ±	22,66 ±	20		
		2,97Ab	2,97Ab	4,13Ab	3,57Aab	2,30Aa			
	CT2,5	14,12 ±	14,50 ±	12,62 ±	14,40 ±	14,66 ±	12	-	-
		3,13Aa	3,66Aa	1,40Aa	2,19Aa	4,61Aa			
	GT4,0	13,40 ±	13,60 ±	14,0 ±	14,4 ±	14,0 ±	20	16	-
		2,40Aa	2,19Aa	4,0Aa	3,57Aa	2,30Aa			
PAS	GC	148,33 ±	165,16 ±	180,60 ±	141,0 ±	162,25	193	-	-
		9,17Abc	10,51Aab	11,10Aa	14,71Ac	±14,45Aabc			
	CT2,5	143,82 ±	178,0 ±	171,40 ±	166,40 ±	165,80 ±	169	-	-
		11,53Ab	5,68Aa	9,14Aa	8,55Aa	6,48Aa			
	GT4,0	145,75 ±	165,0 ±	172,60 ±	152,40 ±	144,0 ±	140,5	-	-
		11,61Ab	12,56Aab	14,87Aa	4,09Aab	8,71Aab			
PAD	GC	100,57 ±	116,0 ±	133,16 ±	111,75 ±	120,75 ±			
		16,49Ab	17,11Bab	20,11Aa	8,89Aab	6,23Aab			
	GT2,5	101,50 ±	140,0 ±	128,83 ±	121,80	130,0 ±	134		
		16,27Ab	12,19Aa	17,79Aa	±14,44Aab	10,12Aa			
	GT4,0	106,66 ±	112,80 ±	136,75 ±	112,83 ±	99,40 ±			
		19,14Aab	19,51Bab	13,52Aa	4,93Aab	14,02Bb			
PAM	GC	119,50 ±	135,71 ±	149,66 ±	127,0 ±	134,57 ±	158		
		9,54Ab	11,49Bab	14,37Aa	16,46Aab	8,86Aab			
	GT2,5	121,87 ±	163,40 ±	139,0 ±	139,83	133,33 ±	145	-	-

		13,67Ab	10,52Aa	15,88Aab	±15,89Aab	16,08Ab			
	GT4,0	136,75 ± 14,68Aab	129,12 ± 15,38Bab	144,0 ± 13,54Aa	124,40 ± 3,79Aab	110,92 ± 12,97Bb	116	123	122
	GC	35,18 ± 1,24Abc	34,21 ± 0,76Ac	34,48 ± 0,74Ac	36,24 ± 0,71Ab	38,12 ± 0,79Aa			
	GT2,5	35,25 ± 0,52Ab	34,41 ± 0,70Ab	34,68 ± 1,36Ab	35,68 ± 1,21Aab	37,15 ± 0,98Aa			
	GT4,0	35,81 ± 0,77Ab	34,95 ± 0,77Ab	35,16 ± 0,95Ab	35,90 ± 0,77Ab	38,07 ± 0,92Aa			
	CG	0	3,85 ± 1,86Ab	5,28 ± 1,70Aab	6,0 ± 1,22Aab	7,50 ± 1,29Aa	12	-	-
	GT2,5	0	2,42 ± 0,97Ab	3,60 ± 1,34Ab	4,0 ± 1,54Bb	7,33 ± 0,81Aa	7	-	-
	GT4,0	0	3,14 ± 1,06Ab	3,33 ± 1,63Ab	3,8 ± 1,78Bb	7,20 ±1,09Aa	7	6	3