

MURILO NICHELE

**ANALGESIA INTRA-ARTICULAR  
COM SULFATO DE MORFINA EM EQÜINOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Itaira Susko

Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Felipe P. F. Wouk

CURITIBA

2004



## PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação do Candidato ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária **MURILO NICHELE** após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Dissertação, intitulada “**ANALGESIA INTRA-ARTICULAR COM SULFATO DE MORFINA EM EQUINOS**” foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) O Candidato se houve muito bem durante a Defesa de Dissertação, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pelo Candidato, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03 – CEPE considerou o candidato APROVADO concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária.

Curitiba. 10 de fevereiro de 2004.

Profa. Dra. ITAIRA SUSKO  
Presidente/Orientador

  
Prof. Dr. JOÃO CAETANO FORTES  
Membro  
Prof. Dr. ROMILDO ROMUALDO WEISS  
Membro

## AGRADECIMENTOS

Aos meus Pais Pedro e Diomira, muita gratidão por tudo o que fizeram para a minha formação profissional e pessoal.

À Orientadora Professora Itaira Susko, que pela sua competência profissional me auxiliou de modo decisivo neste trabalho.

Ao Co-Orientador Professor Antonio Felipe P. F. Wouk, que pela sua competência colaborou na realização deste trabalho.

Ao Professor Luis Mario Fedalto, no auxílio pela elaboração da estatística e gráficos.

Ao Professor Metry Bacila, pelo estímulo e auxílio durante o curso e pela revisão deste trabalho.

À Professora Cláudia Calderari Vianna, que pelo seu empenho, dedicação e competência durante todo o curso me auxiliou colaborando também para a realização deste trabalho.

Aos Secretários do Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Sr. Francisco Gerber e do Departamento de Medicina Veterinária, Sr. Dorly Bento de Andrade, no auxílio e colaboração durante o curso.

Ao Professor Ivan Zulian, grande amigo e colaborador que me incentivou e auxiliou na realização deste trabalho.

Ao Centro de Atendimento Veterinário da Polícia Militar do Paraná – Regimento de Cavalaria Montada – Cel. Dulcídio, em nome do Capitão Paulo Eduardo Caron, Capitão Valdir Roberto Tonin, Sargento Juarez Afonso Scapin, pelo auxílio nos trabalhos realizados neste local.

À Dra. Joyce Mara Parolin Belina, pelo apoio no trabalho radiográfico.

Ao Professor Romildo Romualdo Weiss, pela sua amizade e otimismo sempre presentes.

Às Bibliotecárias da Biblioteca do Setor de Ciências Agrárias pelo auxílio na pesquisa das bibliografias utilizadas.

À Beatriz, que pela sua capacidade, competência, dedicação e companheirismo esteve presente ao meu lado durante todo o curso incentivando-me com carinho e entusiasmo para atingirmos juntos esta vitória.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE QUADROS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiv
LISTA DE ESCALAS.....	xv
RESUMO.....	16
ABSTRACT.....	17
INTRODUÇÃO.....	18
1 OBJETIVOS.....	20
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	21
2.1 DOR.....	21
2.2 DOR INTRA-ARTICULAR.....	26
2.3 ESTRUTURA ARTICULAR E NEUROTRANSMISSORES.....	28
2.4 RECEPTORES OPIÓIDES, ENCEFALINAS E SUBSTÂNCIA P.....	33
2.5 MORFINA.....	38
2.5.1 Fonte e Composição do ópio.....	39
2.5.2 Química da morfina e opióides correlatos.....	39
2.5.3 Propriedades farmacológicas da morfina.....	42
2.5.3.1 Efeitos da morfina no Sistema Nervoso Central.....	42
2.5.4 Mecanismos de ação da morfina e outros efeitos no SNC.....	43
2.5.5 Efeitos da morfina no hipotálamo.....	44

2.5.6 Efeitos neuroendócrinos da morfina.....	44
2.5.7 Efeitos da morfina na pupila.....	45
2.5.8 Efeito excitatório da morfina.....	46
2.5.9 Efeitos da morfina na respiração.....	47
2.5.10 Efeitos da morfina no Sistema Cardiovascular.....	49
2.5.11 Efeitos da morfina no Sistema Digestório.....	51
2.5.12 Efeitos da morfina na pele.....	53
2.5.13 Emprego da morfina na analgesia.....	54
2.6 MECANISMOS E LOCAIS DE ANALGESIA PRODUZIDOS PELOS OPIÓIDES.....	56
2.7 ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, DESTINO E EXCREÇÃO DA MORFINA NO ORGANISMO.....	57
2.7.1 Absorção.....	57
2.7.2 Distribuição e destino da morfina.....	58
2.7.3 Excreção da morfina.....	59
2.8 ABSORÇÃO, DESTINO E EXCREÇÃO DA MORFINA EM EQUÍNOS.....	59
2.9 EFEITOS COLATERAIS DA MORFINA E PRECAUÇÕES.....	61
2.10 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DA MORFINA E POSOLOGIA.....	62
2.11 TOXICIDADE DA MORFINA.....	63
2.12 TOXICIDADE AGUDA POR OPIÓIDES.....	63
2.13 SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO DE PACIENTES SOB O EFEITO DE OPIÓIDES.....	64
2.14 USOS CLÍNICOS DA MORFINA.....	65

<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>67</b>
3.1 AMOSTRAGEM.....	67
3.2 DIAGNÓSTICO DAS LESÕES ARTICULARES.....	67
3.3 FÁRMACO UTILIZADO E PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO.....	85
3.4 LOCAL DA APLICAÇÃO.....	85
3.5 REGISTRO DAS OBSERVAÇÕES.....	91
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	94
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>95</b>
4.1 TEMPO DE RESPOSTA À APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA.....	95
4.2 DURAÇÃO DA ANALGESIA APÓS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR EM EQUÍNOS.....	97
4.3 GRADUAÇÃO DA CLAUDICAÇÃO.....	102
4.4 EFEITOS COLATERAIS.....	104
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>106</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>110</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>111</b>

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 –	PAPOULA ( <i>PARAVER SOMNIFERUM</i> ).....	38
FIGURA 2 –	ESTRUTURA DA MORFINA.....	40
FIGURA 3 –	EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO DIREITO: EQÜINO Nº 2 EVIDENCIANDO EXOSTOSE NO OSSO SESAMÓIDE PROXIMAL MEDIAL; FRATURA OSTEOCONDAL PROXIMAL NO OSSO PRIMEIRA FALANGE.....	70
FIGURA 4 –	EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO ESQUERDO: EQÜINO Nº 4 APRESENTANDO EXOSTOSE NO OSSO SESAMÓIDE PROXIMAL LATERAL.....	71
FIGURA 5 –	EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO ESQUERDO: EQÜINO Nº 3 APRESENTANDO EXOSTOSE NOS OSSOS SESAMÓIDES PROXIMAIS; FRATURA OSTEOCONDAL NO OSSO PRIMEIRA FALANGE, EXTREMIDADE PROXIMAL.....	72
FIGURA 6 –	EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO ESQUERDO: EQÜINO Nº 6 APRESENTANDO EXOSTOSE NO OSSO SESAMÓIDE LATERAL.....	73
FIGURA 7 –	EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO DIREITO: EQÜINOS NºS 1, 9 E 12 APRESENTANDO EXOSTOSE NO OSSO INTERMÉDIO DO CARPO E TERCEIRO CARPIANO.....	74
FIGURA 8 –	EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO ESQUERDO: EQÜINOS NºS 10 E 13 APRESENTANDO EXOSTOSE NO OSSO INTERMÉDIO DO CARPO.....	75
FIGURA 9 –	EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO ESQUERDO: EQÜINOS NºS 10 E 13 APRESENTANDO EXOSTOSE NO OSSO INTERMÉDIO DO CARPO.....	76
FIGURA 10 –	EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO DIREITO: EQÜINO Nº 11 APRESENTANDO EXOSTOSE NO OSSO CARPO RADIAL.....	77



FIGURA 11 – EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO ESQUERDO: EQUINO Nº 5 APRESENTANDO EXOSTOSE NO OSSO CARPO RADIAL, TERÇO MÉDIO E DISTAL E EXOSTOSE NO OSSO TERCEIRO CARPIANO.....	78
FIGURA 12 – EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO DIREITO: EQUINO Nº 14 APRESENTANDO FRATURA OSTEOCONDAL PROXIMAL NO OSSO TERCEIRO CARPIANO.....	79
FIGURA 13 – EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO DIREITO: EQUINO Nº 15 APRESENTANDO EXOSTOSE PROLIFERATIVA NO OSSO INTERMÉDIO DO CARPO E NO OSSO TERCEIRO CARPIANO.....	80
FIGURA 14 – EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO DIREITO: EQUINO Nº 7 APRESENTANDO EXOSTOSE PROLIFERATIVA NO OSSO CARPO RADIAL E NO OSSO TERCEIRO CARPIANO.....	81
FIGURA 15 – EXAME RADIOGRÁFICO DO MEMBRO TORÁXICO DIREITO: EQUINO Nº 8 APRESENTANDO EXOSTOSE PROLIFERATIVA NO OSSO CARPO RADIAL E NO OSSO TERCEIRO CARPIANO.....	82
FIGURA 16 – ANIMAL DO EXPERIMENTO (EQUINO Nº 11) COM EXOSTOSE NO OSSO CARPO RADIAL, MEMBRO TORÁXICO DIREITO.....	83
FIGURA 17 – ANIMAL DOS EXPERIMENTO (EQUINO Nº 3), COM EXOSTOSE NOS OSSOS SESAMÓIDES PROXIMAIS, FRATURA OSTEOCONDAL NO OSSO 1ª FALANGE, EXTREMIDADE PROXIMAL, MEMBRO TORÁXICO ESQUERDO.....	84
FIGURA 18 – LOCAL DA INFILTRAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA NA ARTICULAÇÃO INTERCARPIAL NOS EQUINOS ACOMETIDOS DE LESÃO ARTICULAR.....	86
FIGURA 19 – LOCAL DA INFILTRAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA NA ARTICULAÇÃO METACARPO-FALANGEANA SESAMOIDEA NOS EQUINOS ACOMETIDOS DE LESÃO ARTICULAR.....	87
FIGURA 20 – POSICIONAMENTO DA AGULHA, PREVIAMENTE À APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA (EQUINO Nº 11), COM EXOSTOSE NO OSSO CARPO RADIAL, MEMBRO TORÁXICO DIREITO.....	88

FIGURA 21 – APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA (EQÜINO Nº 11), COM EXOSTOSE NO OSSO CARPO RADIAL, MEMBRO TORÁXICO DIREITO.....	89
FIGURA 22 – APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA (EQÜINO Nº 3), COM EXOSTOSE NOS OSSOS SESAMÓIDES PROXIMAIS, FRATURA OSTEOCONDAL NO OSSO 1ª FALANGE, EXTREMIDADE PROXIMAL, MEMBRO TORÁXICO ESQUERDO.....	90

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	MODELO DE QUADRO PARA REGISTRO DE LESÕES DIAGNOSTICADAS ATRAVÉS DO EXAME RADIOLÓGICO.....	91
QUADRO 2 -	LESÕES ARTICULARES DIAGNOSTICADAS ATRAVÉS DO EXAME RADIOLÓGICO NOS ANIMAIS SELECIONADOS PARA O EXPERIMENTO.....	69
QUADRO 3 -	GRADUAÇÃO DA CLAUDICAÇÃO DIAGNOSTICADA EM EQUINOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES.....	103

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - GRADUAÇÃO DA DOR DOS PACIENTES EQUÍDOS SUBMETIDOS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR ANTES DA APLICAÇÃO DO FÁRMACO ( $p < 0,01$ ).....	94
TABELA 2 - GRADUAÇÃO DA DOR DOS PACIENTES EQUÍDOS SUBMETIDOS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR ANTES DA APLICAÇÃO DO FÁRMACO E 1, 6 E 24 HORAS APÓS O TRATAMENTO ( $p < 0,01$ ) .....	95
TABELA 3 - DURAÇÃO DA ANALGESIA APÓS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR EM EQUÍDOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES ( $p < 0,01$ ).....	99

## LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1 - COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO NO MOMENTO DE APLICAÇÃO DO FÁRMACO 1, 6 E 24 HORAS APÓS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR..... 96
- GRÁFICO 2 - GRAU DE DOR, PRESENÇA E DURAÇÃO DA ANALGESIA APÓS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR EM EQUÍNOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES..... 100
- GRÁFICO 3 - GRAUS DE CLAUDICAÇÃO OBSERVADOS APÓS A APLICAÇÃO DE 4 mg DE SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR EM EQUÍNOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES..... 104

## LISTA DE ESCALAS

ESCALA 1 -	MODELO DE ESCALA ANALÓGICA VISUAL DE GRADUAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR .....	92
ESCALA 2 -	GRADUAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR DE ACORDO COM A ESCALA ANALÓGICA VISUAL PROPOSTA POR STASHAK (1994) EM EQUINOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES.....	101

## RESUMO

A resposta da articulação eqüina a uma injúria simples ou repetitiva representa a soma dos processos fisiológicos normais direcionados à reparação das lesões originadas nas artropatias. Tais lesões podem limitar em caráter temporário ou definitivo a utilização dos eqüinos atletas em cada uma das modalidades a que se destinam.

Neste experimento foram utilizados 15 eqüinos com idade variando de cinco a 14 anos, apresentando afecções articulares. Os animais foram submetidos a artrocentese (articulação metacarpo-falangeana-sesamóidea e articulação intercárpica) com aplicação de 4 mg de sulfato de morfina<sup>1</sup>. Foram analisados os graus de claudicação, tempo de resposta analgésica e eficácia em uma, seis e 24 horas após a aplicação do analgésico e ocorrência de efeitos colaterais através de Escala Descritiva Simples e Escala Analógica Visual.

Na primeira hora após a aplicação do fármaco, 11 animais apresentavam claudicação de grau III e quatro animais apresentavam claudicação de grau II. Após 6 horas, os animais que apresentavam claudicação de grau III passaram para o grau II, os animais que apresentavam claudicação de grau II, passaram para claudicação de grau I. Após 24 horas da aplicação do fármaco todos os animais não manifestaram nenhuma claudicação.

Não observou-se a ocorrência de nenhum efeito colateral relacionado à utilização da morfina.

A morfina intrarticular produz analgesia nas artrites. Isto se deve à ativação dos receptores opióides nos terminais nervosos periféricos e o bloqueio dos neurotransmissores.

O sulfato de morfina na dose de 4 mg intra-articular, mostrou eficácia analgésica até 24 horas em eqüinos portadores de artropatias.

## ABSTRACT

The equine is answer joint from a simple or repetitive trauma represents the sum of the normal physiologic processes that are straighted to repair the lesions originated from arthropathis. These lesions can limit temporary or definitive character of the equines athletes, using in each one of the modalities that they are destined.

Fifteen equines were used with age varying from five to fourteen years presenting joint affections. The animals were submitted to the artrocentese (metacarpic-falanx-sesamoid joint and intercarpic joint) with 4 mg of morphine sulfate.

The time analgesic answer and effectiveness were analysed in one, six and 24 hours after the applications and occurrence of side effects through simple numeric descriptive simple and visual analogic scale.

After one hour of the application, eleven animals presented lameness of III degree and four animals presented lameness of II degree. After 6 hours, the animals that presented lameness of III degree before, changed the lameness to II degree; and the animals that before presented lameness II before, changed to I degree. After 24 hours of the application, none of animals presented lameness. There was not occurrence of any side effects. The intrarticular morphine produces analgesia and antiinflamatories effects in the arthritics. This is probably due the activation of the opioids receptors in the outing nervous terminals and neurotransmitters blockade. It's concluded that morphine sulfate in the dose of 4 mg to intra-articulate showed analgesic effectiveness up to 24 hours in artropatias.



## INTRODUÇÃO

Dentre as atividades clínicas realizadas nos eqüinos, as claudicações representam 70% das afecções nos animais apresentados.

O aparelho locomotor dos eqüinos é excessivamente exigido em atividades de sustentação e funcionalidade com conseqüente aparecimento de lesões nas articulações, nos ossos longos, nos cascos, nos tendões e ligamentos.

O condicionamento físico, o trabalho a ser executado, o peso de quem monta, idade, conformação anatômica e a estrutura óssea do animal estão intimamente relacionados com o aparecimento de alterações nestas estruturas de sustentação.

A doença articular é uma das causas mais comuns de claudicações encontradas na prática eqüina. Pode ser amplamente dividida em cinco grupos, a saber: de *desenvolvimento*, *degenerativa*, *traumática*, *séptica* e *combinada*.

O diagnóstico da doença articular envolve uma variedade de métodos de auxílio incluindo analgesia local, radiografias, ultra-sonografia e análise do líquido sinovial quando presente.

A terapia intra-articular é de extrema importância para o diagnóstico e resolução das afecções claudicógenas com dupla finalidade: **fins de diagnóstico:** para se determinar o local de claudicação quando da indisponibilidade de equipamento de apoio (raios-x e ultra-sonografia); **fins terapêuticos** quando se deseja prolongar as condições de utilização dos animais com articulações

comprometidas e como medida paliativa até que se determine a terapia a ser instituída.

A analgesia por opióides tem sido associada à ativação de receptores opióides no sistema nervoso central. Recentemente, entretanto, demonstrou-se que agonistas endógenos bem como exógenos tem efeitos periféricos antinociceptivos (STEIN et al 1991).

O sulfato de morfina até o momento, foi amplamente utilizado por via parenteral e espinhal, apresentando alguns efeitos colaterais indesejáveis.

A utilização do sulfato de morfina via intra-articular surge como uma nova opção no controle da "dor" em articulações dos eqüinos.

## 1 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos específicos pesquisar a eficácia do sulfato de morfina em eqüinos portadores de lesões intra-articulares, relacionando o efeito analgésico do fármaco à dor apresentada anteriormente, bem como verificar a ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos pós-aplicação intra-articular do sulfato de morfina.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DOR

Durante muitos séculos foram observados cavalos com sinais de dor grave.

Historicamente, há relatos de que a dor tem sido tratada por mais de três mil anos com uma variedade de substâncias e extratos vegetais diferentes, como a papoula, o cânhamo, a raiz de mandrágora, a semente de meimendo, a alface e a casca de salgueiro, bem como com o álcool. A dor crônica de baixa ou média intensidade, conforme expressa por diferentes graus de claudicação, dor lombar sob a sela ou dor crônica originária de doenças internas não era e ainda não é considerada um problema em muitas regiões do mundo. Intervenções cirúrgicas em cavalos vêm sendo descritas e ilustradas durante centenas de anos e deve-se admitir que a maioria delas (isto é, castrações, tratamento de ferimentos, trepanação dos seios paranasais, neurectomias) foram feitas no cavalo imobilizado mecanicamente, sem analgesia adequada. Entretanto, hoje em dia existe nos países desenvolvidos uma ampla aceitação do fato de que as intervenções dolorosas devem ser realizadas somente sob anestesia geral ou local, sendo também essencial o tratamento da dor aguda ou crônica em cavalos, por razões humanitárias (HELLEBREKERS, 2002).

A inflamação é um sinal comum dos tecidos corporais traumatizados pelo trabalho, por acidentes e pela idade, independente da causa da lesão. A natureza do trabalho do cavalo, seu peso, seu tamanho e sua velocidade causam entorses,

contusões, lesões nos ligamentos, nos tendões, nas articulações e nos ossos que podem levar à incapacidade funcional temporária ou permanente. (HELLEBREKERS, 2002).

Ainda citando o mesmo autor, quando se tenta elucidar os fundamentos fisiopatológicos da dor é preciso introduzir o termo *nocicepção* e diferenciá-lo do termo *dor*. *“uma experiência sensorial ou emocional desagradável associada à lesão tissular real ou potencial, ou descrita em termos da tal lesão”*. Uma vez que a dor está relacionada à forma pela qual a sensação desagradável ou aversiva é experimentada pelo indivíduo, seria mais correto limitar o uso deste termo em animais. O termo *nocicepção* está relacionado com o reconhecimento de sinais, no sistema nervoso, que se originam em receptores sensoriais (nociceptores) e que fornecem informações relacionadas ao dano tissular. Apesar da diferença relevante e significativa na definição, o termo *dor* é usado igualmente em animais e seres humanos, tanto pela comunidade veterinária como pelo público leigo. (HELLEBREKERS, 2002).

Quando os nociceptores são estimulados, as terminações nervosas sensoriais livres são ativadas e, dependendo do tipo de estimulação, o potencial de ação será transportado centralmente por uma classe específica de fibras. Os nociceptores que respondem à estimulação térmica ou mecânica possuem diâmetros pequenos: são fibras mielinizadas (do tipo Ad) que transportam sinais de alta velocidade (5 a 30 metros por segundo). Sabe-se que nos seres humanos eles estão relacionados com uma sensação dolorosa aguda e estão envolvidos na resposta de retração reflexa.

Os outros nociceptores compõem o grupo dos *polimodais*, que podem ser estimulados de diversas formas, como por estímulos intensos de natureza química, térmica (calor ou frio) ou mecânica. Os sinais provenientes desses receptores são transportados por fibras aferentes de uma classe diferente (fibras do tipo C), de diâmetro pequeno, não-mielinizadas, com uma velocidade de condução de 0,5 a 2 metros por segundo. Durante a ativação, essas fibras do tipo C intensificam a atividade do estímulo original e são responsáveis pela dor fraca e prolongada. (HELLEBREKERS, 2002).

Visto que essa apresentação um tanto simplificada pode ser verdadeira em situação de estímulo de curta duração, no decorrer dos anos reconheceu-se que outros tipos de estruturas neurais são capazes de retransmitir estímulos dolorosos. Dentre outras estruturas, existem os assim chamados “nociceptores dormentes” que podem tornar-se ativos e capazes de transportar sinais depois de um período (relativamente curto em termo de horas) de inflamação. A mudança desses “nociceptores dormentes” para um estado ativo pode até mesmo resultar em uma resposta evidente frente a um estímulo inócuo, de forma a fornecer um primeiro elemento de sensibilização periférica. Dentro da fisiologia da dor, não existe uma relação estímulo-resposta pré-determinada e estável. A resposta final e total à estimulação do nociceptor não depende apenas da intensidade e duração do estímulo mas também do estado pré-existente de atividade dos elementos do sistema neural envolvidos na percepção e no processamento dessa estimulação (HELLEBREKERS, 2002).

A partir da periferia, as fibras aferentes adentram o canal espinhal por meio da raiz dorsal, como nervos periféricos, para o interior do corno dorsal da medula espinhal, onde os sinais são posteriormente processados. As fibras do tipo C propagam a atividade que se origina nos receptores polimodais. Os processos inflamatórios que acompanham o trauma tissular podem ser os principais responsáveis por essa mudança no padrão de resposta e subsequente sensibilização. Este fenômeno, denominado *sensibilização periférica*, depende, em grande parte, da liberação de aminas vasoativas pelos tecidos lesados e pelas células inflamatórias, bem como da liberação de neuropeptídeos originários dos terminais nervosos nociceptivos excitados presentes na área lesada. Tais peptídeos estimulam, em seguida, as células inflamatórias a liberar um espectro completo de mediadores químicos e inflamatórios. O resultado é que os terminais nervosos livres dos nociceptivos aferentes ficam “banhados” em um ambiente contendo diferentes tipos de mediadores inflamatórios. Essa “sopa inflamatória” consiste de várias aminas vasoativas e alguns neuropeptídeos e diferentes produtos da cadeia do ácido aracdônico (HELLEBREKERS, 2002).

A exposição do nociceptor a esse ambiente inflamatório sensibilizador resulta em uma sensibilidade aumentada dos nociceptores (originalmente) de alto limiar para que estes agora respondam a estímulos de baixa intensidade. A consequência é que a estimulação que antes era percebida como inócua não dolorosa, passa a ser uma experiência dolorosa. Para aliviar-se efetivamente a dor em animais, é necessário um conhecimento detalhado da fisiologia da dor, incluindo as diferentes vias de dor, os mediadores químicos e os tipos de receptores nela envolvidos. Posteriormente, é

possível estabelecer tipos diferentes de protocolos de tratamento de dor que sejam empregados de forma ideal para se obter um alívio máximo da mesma (HELLEBREKERS, 2002).

Ainda citando HELLEBREKERS (2002), apesar das dificuldades associadas à graduação do comportamento da dor, numerosos estudos vem sendo conduzidos utilizando tabelas ou escalas de contagem de dor. Quatro métodos são os mais comumente empregados: *escala descritiva simples*, que possui de três a cinco graduações e descrições de que cada número representa; *escala analógica visual*, que observam linhas de comprimento padronizadas com nenhuma dor de um lado e de maior intensidade de outro; a *escala de contagem numérica*, semelhante à anterior, porém o observador escolhe um número de zero a 10 ou de zero a 100 onde zero significa "nenhuma dor" e 10 ou 100 significam a dor mais intensa possível"; *escala de contagem variável*, onde variáveis fisiológicas são freqüentemente incorporadas nesta contagem recebendo pesos numéricos diferentes e resultando em um cálculo de contagem final.

O espectro e a gravidade dos efeitos colaterais são muito diferentes entre os seres humanos e os animais. Esses dois fatores resultaram em inúmeros mitos em torno do uso clínico dos fármacos e, muitas vezes, determinaram de maneira pouco clara as razões pelas quais o uso dos fármacos é recusado. Quando tais fármacos são combinados com analgésicos de outras classes o efeito é freqüentemente somatório (NIXON, A. J. & CUMMINGS, J. F., 1994).

Os opióides também podem agir periféricamente nas células nervosas, pois os seus receptores são produzidos nesta região em estados inflamatórios, nas



terminações nervosas e nas células inflamatórias. Os efeitos analgésicos periféricos aparecem muito rapidamente após sua administração. Tais efeitos podem ser obtidos pela administração periférica do fármaco, reduzindo assim, o potencial para efeitos colaterais sistêmicos (NIXON, A. J. & CUMMINGS, J. F. .1994).

## 2.2 DOR INTRARTICULAR

As artropatias degenerativas podem desenvolver-se após vários insultos como uma fratura osteocondral, osteocondrose, artrite séptica e um excesso na utilização do membro. Entretanto, a patogênese específica desta doença não está clara. No cavalo, a osteoartrite tem no mínimo algum componente inflamatório e vários mediadores celulares e humorais em que se acreditam, contribuem para a sinovite e ultimamente para a degradação da matriz cartilaginosa (CARON et al. 1992).

A dor é um dos muitos componentes que contribuem para a incapacidade associada às doenças articulares, manifestando-se pela estimulação de receptores nociceptivos localizados em tecidos articulares, como a cápsula articular. Tem sido sugerido que a inervação sensorial da membrana sinovial é esparsa ou ausente (KELLGREN, J. H. & SAMUEL, E. P., 1950; HARVEY, 1987). Estudos prévios sugerem que a inervação sinovial foi limitada a fibras autonômicas (KELLGREN, J. H. & SAMUEL, E. P., 1950), mas técnicas imunohistoquímicas têm revelado fibras nervosas sensoriais contendo Substância P em biopsias da membrana sinovial em humanos (GRÖNBLAD et al, 1998). Estudos experimentais têm provado a evidência para a contribuição do sistema nervoso às doenças articulares (CARON et al. 1992).

A dor da inflamação nas estruturas articulares é prontamente reduzida por anestesia local e intrarticular. As regiões articulares condro-ósseas, particularmente a placa óssea subcondral, têm sido examinadas menos freqüentemente e os resultados são inconclusivos. O exame de preparações neuro-histológicas utilizando métodos de fixação de prata, indicam que a placa subcondral, os espaços medulares e o osso cortical da epífise contém fibras de vários tipos e que as camadas calcificadas e não calcificadas de articulações normais são destituídas de fibras nervosas. Embora as estruturas neurais da região subcondral sejam menos abundantes que aquelas existentes em tecidos moles periarticulares, sua mera existência implica em que, pelo menos existam algumas funções sensoriais ou mais especificamente nociceptivas (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F.,1994).

Dúvidas a respeito da função nociceptiva das fibras neurais subcondrais são aumentadas pela evidência clínica que indica pobre e freqüente resposta dolorosa de defeitos subcondrais grandes, como lesões císticas. Além disso, a claudicação clínica resultante destas entidades subcondrais é freqüentemente difícil de ser eliminada efetivamente por anestesia intrarticular e regional (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F.,1994).

Para proporcionar analgesia efetiva e segura, pode-se injetar analgésicos nas articulações após artrotomias. Teoricamente, os anestésicos devem bloquear os nervos sensoriais transportando informações provenientes da articulação e os opióides se ligarão aos receptores opióides periféricos para proporcionar analgesia. Não há contudo, evidência de que a atividade dos analgésicos injetados em uma articulação é devida exclusivamente aos efeitos locais, aos efeitos sistêmicos, após

absorção direta da articulação, ou ainda, à combinação de ambos. (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F.,1994).

HO et al (2000) realizaram um estudo a respeito de três vias de aplicação da morfina: intravenosa, epidural e intrarticular. Foi observada a ocorrência de efeitos colaterais nas vias intravenosa e epidural, porém não foi observado nenhum efeito colateral na aplicação intrarticular após artroscopia de joelho em humanos (3mg). Também, constatou-se que a necessidade de anti-inflamatórios (diclofenaco) foi significativamente menor no grupo de seres humanos em que a morfina foi aplicada pela via intrarticular.

### 2.3 ESTRUTURA ARTICULAR E NEUROTRANSMISSORES

Na sinóvia, os linfócitos ativados e os monócitos interagem para gerar a interleucina -1 (IL-1). Esta linfocina e o derivado de monócito fator de necrose tumoral – alfa (TNF- $\alpha$ ) estimulam a liberação de colagenase e de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) dos sinoviócitos (LOTZ et al, 1988).

A inervação sensorial dos tecidos moles das articulações diartrodais tem sido detectada pelo uso de técnicas histológicas e imunohistoquímicas. Técnicas imunohistoquímicas confirmam que alguns dos nervos na cápsula periarticular, nos ligamentos e nas camadas sinoviais subíntimas do joelho de seres humanos são nervos sensoriais (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F.,1994).

As articulações são inervadas por mecanorreceptores corpusculares e plexos, bem como por terminações livres de pequenas fibras amielínicas sensoriais

aferentes. Estas fibras sensoriais contêm um neuropeptídeo Substância P, que está envolvido na transmissão dos sinais de dor. A Substância P é liberada no trato espinhal sob estimulação ortodrômica, mas também é liberada antidromicamente pelos terminais nervosos periféricos. Este neuropeptídeo possui múltiplas propriedades pró-inflamatórias entre as quais a de aumentar a severidade de artrites induzidas em ratos (LOTZ et al, 1988).

A Substância P, um neuropeptídeo composto por 11 aminoácidos, tem ampla distribuição no sistema nervoso. Sua função primária tem sido sugerida como sendo um neurotransmissor dos neurônios aferentes envolvidos na nocicepção (fibras C) sendo também susceptível à desnaturação enzimática (protease) e ácida (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F.,1994). Em adição, a Substância P aparece mediando o extravasamento de proteínas plasmáticas na cavidade sinovial após um estímulo elétrico das fibras C articulares com o reconhecimento de que uma grande proporção de Substância P sintetizada na raiz dorsal de células ganglionares, é transportada periféricamente às regiões terminais de neurônios (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F.,1994).

Suportando esta noção, observa-se que esta substância é um potente vasodilatador que se liga a neutrófilos estimulando a quimiotaxia e a liberação lisossômica, mediando a liberação de histamina pelos mastócitos, aumentando a fagocitose pelos macrófagos por uma queima oxidativa, liberando os tromboxanos e estimulando as células T. (MARSHALL et al, 1990).

A Substância P é um neurotransmissor envolvido na transmissão da dor (nocicepção), encontrado em nervos amielinizados (fibras C). Em adição, a

Substância P é liberada de neurônios na resposta a um estímulo traumático ou inflamatório (liberação antidrômica). As respostas inflamatórias do tecido conectivo das células imunes à Substância P e outros neuropeptídeos e neurotransmissores, é conhecida como *inflamação aneurogênica*. Exemplos de eventos inflamatórios disparados pela liberação de Substância P incluem a síntese e a liberação de citocinas pelos monócitos (LOTZ et al, 1988), vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (LEMBECK, F. & HOLZER, P., 1979) e a liberação de colagenase e prostaglandinas pelos fibroblastos sinoviais (LOTZ et al, 1988). A Substância P e possivelmente outros neurotransmissores contribuem para o estabelecimento de lesões de doenças degenerativas e outras doenças articulares (CARON et al, 1992).

De acordo com MARSHALL et al (1990), a Substância P tem um papel muito importante na inflamação e na artrite experimental.

Estimulando a proliferação de sinoviócitos, a Substância P pode aumentar a formação de *pannus* (perda de condrócitos e substância intercelular), a qual representa um crescimento excessivo de tecido sinovial sobre a superfície da articulação (LOTZ et al, 1988) pela liberação de colagenase, a Substância P pode estimular a perda da cartilagem e o desenvolvimento de lesões adjacentes ao osso; pela liberação de PGE<sub>2</sub>, a Substância P pode prover um sinal para perpetuar o processo inflamatório na articulação artrítica.

Estudos realizados por NIXON, A. J. & CUMMINGS, J. F. (1994) em cavalos, têm confirmado a existência de fibras reativas à Substância P nas estruturas de tecido mole das articulações. A Substância P pode induzir vasodilatação e ativar

macrófagos, linfócitos  $\beta$ , células polimorfonucleares, plaquetas e mastócitos. A infusão de Substância P em articulações aumenta a produção de prostaglandinas e colagenases pelos sinoviócitos e também aumenta a severidade de inflamação articular.

KIRKER-HEAS et al (2000) concluíram que a Substância P exerce um papel primário na etiopatogenia de osteoartrite em cavalos. As membranas sinovíticas são inervadas pelos terminais nervosos que contém a Substância P e a quantidade dessa substância no líquido sinovial anormal do equino está aumentada substancialmente e ainda que em cavalos e outras espécies de animais, a densidade de terminais nervosos nas membranas das sinovias que secretam a substância P é maior nas articulações distais que nas proximais.

CORNELISSEN et al (1998) observaram que, em cavalos, a distribuição da Substância P tem sido descrita em articulações na porção distal, em membranas sinoviais, tendões, ligamentos, ossos e periósteo. Altas concentrações de Substância P no líquido sinovial podem ser descobertas associadas a doenças articulares, como degeneração articular e artrite, as quais sugerem algum envolvimento das fibras peptídicas no mecanismo patofisiológico destas doenças.

CORNELISSEN et al (1998) também verificaram a presença do neuropeptídeo Substância P em ossos, em ligamentos, na camada justicondral e na camada subcondral, sugerindo que a sensação de dor pode se originar destas áreas. De acordo com estes autores, as citocinas são os principais mediadores da doença articular. A Substância P e outras neurocininas são encontradas nas fases iniciais da inflamação articular. A mesma substância é amplamente distribuída no SNC.

Neurofilamentos imunoreativos à Substância P foram identificados no osso subcondral de articulações metacarpo-falangeanas eqüinas, utilizando um antisoro específico para a Substância P. Estudos imunohistoquímicos identificaram fibras neurosensoriais de Substância P na placa do osso subcondral de patelas humanas com afecções (mas não normais), e em ossos de ratos normais e artríticos (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F.,1994).

As fibras imunoreativas para a Substância P do osso subcondral do eqüino são pequenas e tortuosas, com algumas varicosidades. Muitas seguem a pequena vascularização nos interstícios ósseos, terminais nervosos livres tendo sido observados na região subcondral. O tamanho e a aparência dessas fibras nociceptivas para a Substância P são similares às já descritas nas fibras patelares. Além disso, as fibras nervosas da Substância P dos tecidos moles periarticulares no boleto eqüino são similares em aparência e distribuição em relação a de outros animais. Quantidades aumentadas de fibras imunoreativas de Substância P são evidentes nos tecidos moles metacarpofalangeanos, comparados com o osso subcondral, verificando-se uma função importante nos tecidos periarticulares em relação à dor articular eqüina e os achados de outros (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F. ,1994).

A cartilagem articular eqüina, incluindo a camada de cartilagem calcificada, é destituída de fibras nervosas com base nos resultados de exames imunohistoquímicos e neurohistológicos da Substância P (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F.,1994).

O tamanho e a localização das fibras com Substância P no osso subcondral são similares em cavalos jovens e adultos. Cavalos adultos têm uma camada cartilaginosa calcificada discreta, sem inervação de fibras nociceptivas. O osso subcondral de todas as regiões da articulação metacarpiana eqüina têm inervação nociceptiva esparsa, como refletiva à fibras nervosas imunoreativas à Substância P. A superfície articular proximal da falange proximal da região dorsal dos ossos sesamóides deveria parecer ligeiramente mais sensível na base de uma avaliação subjetiva de número de nervos com Substância P. A alteração no tamanho, no número e na distribuição das fibras com Substância P nos estados de doença do boleto e outras articulações permanecem desconhecidas (NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F..1994).

#### 2.4 RECEPTORES DE OPIÓIDES, ENCEFALINAS E SUBSTÂNCIA P

Os opióides têm sido utilizados há cerca de dois mil anos para proporcionar analgesia. Os opióides são fármacos derivados do ópio, como a morfina e a codeína, que agem nos receptores opióides. Na década de 1970, foram identificados locais de ligação opióide no cérebro de mamíferos, sendo que os receptores opióides foram classificados como  $\mu$ ,  $\sigma$  e  $k$ . Na década de 1980, os estudos farmacológicos sugeriram a presença de subtipos dos receptores  $\mu$  e  $k$ . Os locais de ligação de opióides existem predominantemente; na região sináptica. (SIEGEL et al, 1994).

Os receptores opióides foram recentemente reclassificados como OP3 ( $\mu$ ), OP1 ( $\sigma$ ) e OP2 ( $k$ ). Atualmente, a possibilidade da existência de subtipos de



receptores parece não ser clinicamente relevante. razão pela qual será utilizada a nomenclatura original  $\mu$ ,  $\sigma$  e  $\kappa$ . (PERT et al, 1974).

Os opióides bloqueiam a transmissão de estímulos nocivos para os centros mais altos, agindo sobre receptores pré e pós sinápticos  $\mu$  (OP3),  $\sigma$  (OP1) ou  $\kappa$  (OP2) do nervo sensorial aferente primário, ao nível da medula espinhal. Os opióides também atuam nos “centros” superiores para induzir analgesia e agem periféricamente, sobre os receptores opióides que são gerados em condições inflamatórias. (PERT et al, 1974). A questão da localização dos receptores opióides pré-sinápticos ou pós-sinápticos tem sido investigados de várias maneiras. Existem múltiplos tipos de receptores opióides. Não é bem conhecido quais tipos destes receptores são pré-sinápticos e alguns pós-sinápticos ou se podem estar em ambas as localizações. (SIEGEL et al, 1994).

Outro aspecto farmacológico de relevância clínica é a lipofilia do fármaco, sua alta solubilidade lipídica podendo contribuir para uma ação de longa duração e para a sua grande potência. O pH ótimo para a ligação dos receptores opióides na escala fisiológica é de 7 a 8. (SIEGEL et al, 1994).

A habilidade dos peptídeos opióides de inibir a liberação de vários neurotransmissores como a epinefrina, a dopamina, a acetilcolina e a Substância P, suporta sua possível função como neuromoduladores. Nestas circunstâncias, as quais os receptores opióides estão localizados pós-sinápticamente, os peptídeos podem funcionar como neurotransmissores (SIEGEL et al, 1994).

Foram identificados receptores específicos de opióides no cérebro, na medula espinhal, no sistema nervoso autônomo e no plexo mioentérico das vias gastrintestinais (GI), no coração, nos rins, no canal deferente, no pâncreas, nas células adiposas e em linfócitos e glândulas adrenais. Esses receptores se unem, de modo estereoespecífico, à morfina, ao fentanil, a etorfina, ao cloridrato de meperidina, ao cloridrato de metadona e a outros agonistas opióides. A ligação é mais intensa no sistema límbico, incluindo a amígdala, o hipotálamo e a substância cinzenta periaqueductal. Na interação ou combinação com o receptor, os agonistas aparentemente induzem a uma alteração estrutural do mesmo. A destruição de vias neuronais específicas de noradrenalina, serotonina, acetilcolina e dopamina no cérebro, não altera esta ligação (PERT et al, 1974).

Existe uma relação entre encefalinas e vias de dor, como por exemplo a medula espinhal. Interneurônios curtos que contém encefalinas presentes na substância gelatinosa e em terminais de neurônios aferentes que conduzem informação dolorosa da periferia (GOLDSTEIN, 1978). Esses grandes neurônios aferentes com corpos celulares no gânglio da raiz dorsal contém Substância P (WALKER, 1978). A encefalina inibe a liberação de Substância P de terminais de vias neuronais aferentes. A morfina e compostos relacionados inibem a liberação de Substância P; a naloxona estimula sua liberação, sendo que as respostas nociceptivas são intensificadas por esta substância (WALKER, 1978).

A Substância P estava concentrada em áreas específicas extrahipotálamicas como o gânglio sensorial, e isto alertou os fisiologistas para a possibilidade que o peptídeo agia poderosamente como um neurotransmissor (SIEGEL et al, 1994).

Ao contrário, a administração de Substância P exógena tem uma ação dupla (relacionada à dose) sobre o limiar da dor de animais; pequenas doses resultam em um efeito analgésico que supostamente ocorre pela liberação de peptídeos opióides provocada pela Substância P (OEHME,P. & KRIVOY, W. A ., 1983). Por outro lado, grandes doses causam hiperalgesia, supostamente devida a uma ação direta nas vias da dor ou nociceptivas (OEHME,P. & KRIVOY, W. A ., 1983).

Dos receptores  $\mu$  dos opióides supõe-se que existam dois subtipos  $\mu_1$  e  $\mu_2$  (ZALOGA et al 1984). O  $\mu_1$  é um receptor de alta afinidade, que medeia a analgesia por opióides (por exemplo, a morfina, a codeína), encefalinas e  $\beta$  - endorfinas. Outros efeitos (por exemplo depressão respiratória e diurese) dos opióides são mediados pelo receptor  $\mu_2$ . A naloxona antagoniza ou bloqueia seletivamente a ação de opióides no receptor  $\mu_1$  (SNYDER, 1984). A naloxona em doses baixas pode bloquear receptores  $\mu_1$  e  $\mu_2$ . Em outro peptídeo opióide do SNC extraído de hipófise e do intestino de suíno (dinorfina) , tem efeitos agonistas em relação aos receptores  $\mu$  e  $\kappa$  , produzindo um amplo espectro de efeitos motores e do comportamento (ZALOGA et al, 1984).

Os receptores  $\delta$  possuem a maior afinidade de ligação para encefalinas. Medeiam efeitos depressores cardiovasculares, respiratórios e do comportamento. Há boa evidência de que neurônios entéricos contém receptores  $\mu$  e  $\delta$  . Se qualquer tipo de receptor for ativado ou estimulado, o peristaltismo das vias GI é inibido (EGAN, T. M. & NORTH, R. A ., 1981).

O receptor sigma ( $\sigma$ ) insensível à naloxona medeia os efeitos psicomiméticos dos opióides (SNYDER, 1984). Esses receptores se encontram no hipocampo cerebral. Endorfinas hipofisárias (moléculas que contém encefalinas) estão intimamente relacionadas ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). As endorfinas, contidas no conhecido hormônio hipofisário  $\beta$  lipotropina, são sintetizadas como ACTH. As endorfinas são designadas coletivamente como  $\beta$ -endorfinas. Como o ACTH, a  $\beta$ -endorfina hipofisária é liberada no sangue por vários tipos de estresse. Descobriu-se que o precursor dessas proteínas é a promielanocortina (POMC). Esta descoberta é de considerável importância desde que foi a primeira vez que um precursor foi descoberto dando origem a diferentes peptídeos biologicamente ativos ( $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\gamma$  endorfinas, etc.) (SIEGEL et al, 1994).

Embora a dinorfina tenha a capacidade de induzir alterações motoras de longa duração, é mais difícil estabelecer seus efeitos analgésicos mesmo com grandes quantidades (WALKER et al, 1982).

A naloxona, mesmo em doses altas, não consegue anular os efeitos da dinorfina. Os mecanismos pelos quais a inflamação neurogênica pode contribuir para osteoartrite e outras doenças articulares são desconhecidos. Os neurotransmissores podem afetar diretamente os estados inflamatórios ou podem agir via outros mediadores incluindo prostanóides ou citocinas. Por exemplo, a interleucina -1 é um potente mediador inflamatório, o que tem sido mostrado por vários efeitos deletérios nas articulações e sinoviais, incluindo acúmulo de leucócitos, liberação de prostaglandinas e perda de proteoglicanos na cartilagem (PETTIPHER et al, 1989).

Esta citoquina tem sido recentemente isolada da sinóvia de cavalos osteoartrosicos (MORRIS et al 1990; ALWAN et al, 1991). A Substância P pode contribuir para a liberaçao desta e de outras citocinas das células imunes eqüinas (CARON et al, 1992).

## 2.5 MORFINA

A morfina foi o primeiro dos alcalóides vegetais a ser utilizado. Foi cristalizada a partir do ópio em estado natural por F.W.A. Sertürner , em 1805. O sulfato de morfina é o principal sal da morfina. As farmacopéias em geral baseiam o padrão para o ópio em seu teor de morfina e estabelecem que o ópio oficial deve conter não menos que 10% de morfina ( GILMAN et al, 1996).

Há muitos compostos atualmente que produzem analgesia e outros efeitos semelhantes àqueles produzidos pela morfina. Alguns deles podem possuir propriedades especiais, mas nenhum provou ser clinicamente superior no alívio da dor. A morfina continua a ser o modelo com o qual os analgésicos são comparados.

Como a síntese laboratorial da morfina é difícil, o fármaco ainda é obtido do ópio ou extraído da pasta da papoula.



Figura 1 – Papoula (*Papaver somniferum*)

### 2.5.1 FONTE E COMPOSIÇÃO DO ÓPIO

O ópio é obtido de cápsulas de sementes verdes da papoula, *Papaver somniferum*. O exsudato leitoso derivado é seco e polvilhado para produzir o ópio em pó, que contém vários alcalóides. Apenas alguns - a morfina, a codeína e a papaverina - tem uso clínico. Tais alcalóides podem ser classificados em duas categorias químicas distintas, os *fenantrênicos* e os *benzilisoquinolínicos*. Os principais fenantrênicos são a morfina (10% de ópio), a codeína (0,5%) e a tebaína (0,2%). Os principais benzilisoquinolínicos são a papaverina (1,0%), que é um relaxante dos músculos lisos e a norcapina (6,0%).

O ópio é um dos fármacos mais conhecidos em humanos. Sua eficácia no alívio da dor e diarreia tem sido conhecida por milhares de anos.

Durante o século XIX, a morfina foi reconhecida como sendo o principal alcalóide responsável pela maioria dos efeitos benéficos do ópio.

É também responsável pelos efeitos colaterais indesejáveis do ópio, sendo o mais importante o desenvolvido pelo seu uso crônico (SIEGEL et al. 1994).

### 2.5.2 QUÍMICA DA MORFINA E OPIÓIDES CORRELATOS

A molécula de morfina é composta de um núcleo fenantrênico parcialmente hidrogenado, uma ponta de oxigênio e um grupo de etenamina<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NCH<sub>3</sub>. Além disso, dois grupos hidroxílicos um alcoólico e um fenólico, são importantes para manter a integridade farmacológica da molécula.

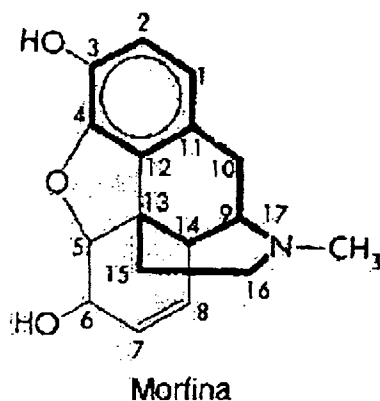


Figura 2 - Estrutura da morfina

A síntese da morfina foi obtida com considerável dificuldade. Os derivados semi-sintéticos são relativamente fáceis de produzir, por substituição de radicais químicos no lugar dos átomos de hidrogênio em uma ou em ambas as posições hidroxílicas da molécula.

Muitos derivados semi-sintéticos são obtidos por modificações relativamente simples da molécula da morfina ou da tebaína. Quando são feitas substituições em um ou em ambos os átomos de hidrogênio nas hidroxílicas fenólica e alcoólica, a atividade farmacodinâmica da molécula de morfina é alterada de modo interessante.

A alteração do grupo hidroxílico fenólico reduz a potência analgésica, a depressão respiratória, a probabilidade de constipação e a ação estimulante do SNC.

A potência analgésica diminuída e o efeito estimulante aumentado caracterizam a atividade farmacodinâmica da codeína. Se a substituição se der na hidroxílica alcoólica, aumentam as depressões narcóticas e respiratórias.

Conseqüentemente, o cloridrato de hidromorfina é mais potente como agente analgésico do que a morfina. A substituição em qualquer uma das posições hidroxílicas diminui a atividade emética da molécula original. Como resultado, tanto a codeína como a hidromorfina são menos potentes do que a morfina para produzir emese. Outros derivados semi-sintéticos da morfina são o *cloridrato de apomorfina*, um agente emético e o *cloridrato de naloxona*, um antagonista de fármacos opióides que tem importante aplicação clínica.

Até agora muitos analgésicos opióides com diversas estruturas químicas foram sintetizados e estudados quanto às suas características analgésicas, antidiarréicas, antitussígenas e causadoras de vícios (MARTIN, 1983).

Conseqüentemente, foram descobertos muitos analgésicos classificados como opióides ou como fármacos semelhantes à morfina, diferindo apenas em suas ações farmacológicas.

A codeína é a metilmorfina, sendo a substituição metílica na OH fenólica. A tebaína difere da morfina em ambos os grupos OH que são metilados e com duas duplas ligações  $\Delta 6-7$ ,  $\Delta 8-14$ . A tebaína tem pouca ação analgésica, mas é um precursor de vários compostos 14-OH importantes, como a oxicodona e a naloxona. Alguns derivados da tebaína são muito mais potentes que a morfina (por exemplo, a etorfina). A diacetilmorfina ou heroína é obtida a partir da acetilação das posições 3 e 6 da morfina. A apomorfina, que pode ser obtida a partir da morfina, é um potente emético e agonista dopaminérgico. A hidromorfina, a oximorfina, a hidrocodona e a oxicodona também são obtidas a partir de modificações da molécula da morfina.



### 2.5.3 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA MORFINA

A morfina e os opióides  $\mu$  agonistas correlatos produzem seus principais efeitos no SNC e no intestino como agonistas, particularmente nos receptores  $\mu$  embora tenham também afinidade pelos receptores  $\sigma$  e  $\kappa$ . Os efeitos são acentuadamente diversos e incluem analgesia, sonolência, alterações do humor, depressão respiratória, diminuição da motilidade gastrintestinal, náuseas, vômitos e alterações endócrinas e do sistema nervoso autônomo (GOODMAN & GILMANN, 1996).

#### 2.5.3.1 EFEITOS DA MORFINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A ação da morfina sobre o cérebro e todo o SNC é irregular. Estudos apontam que o cérebro contém pelo menos três redes nervosas opióides distintas, um sistema encefálico com aqueles componentes encontrados na medula adrenal, um sistema  $\beta$  endorfinico e um sistema dinorfinico (WATSON, 1982). O efeito da morfina sobre o SNC dos eqüinos é excitatório, após a utilização sistêmica, fato que se deve a um reflexo de distribuição dos locais de ligação dos opióides no cerebelo. SIMONDS (1988) investigou e concluiu que as únicas áreas do SNC que apresentam diferenças consistentes são as amídalas e o córtex frontal. Estas regiões são pelo menos duas vezes mais ricas em nível de receptores para opióides. O mesmo autor ainda investigou que quando são dadas doses terapêuticas de morfina aos pacientes

com dor, eles relatam que há dor menos intensa. menos desconfortante ou mesmo ausente; comumente ocorre sonolência. Além do alívio da angústia, alguns pacientes apresentam euforia. (SIMONDS,1988)

Quando a morfina, nas mesmas doses, é fornecida a pacientes presumivelmente normais, ou seja, indivíduos sem dor, a experiência nem sempre é agradável. A náusea é comum e podem ocorrer também vômitos. Pode haver sensações de sonolência, dificuldade de raciocínio, apatia e diminuição da atividade física. Com o aumento da dose, os efeitos tóxicos e a analgesia subjetiva incluindo a depressão respiratória, tomam-se mais pronunciados. Mesmo com doses elevadas a morfina não é anticonvulsivante e usualmente não provoca fala embriagada, labilidade emocional ou incoordenação motora significativa. (SIMONDS,1988)

#### 2.5.4 MECANISMOS DE AÇÃO DA MORFINA E OUTROS EFEITOS NO SNC

Altas doses de opióides podem provocar rigidez muscular em seres humanos. Não é incomum uma rigidez da parede torácica grave a ponto de comprometer a respiração durante a anestesia com fentanil, alfentanil e sulfentanil (MONK, 1988).

Em ratos e outros animais, os opióides e os peptídeos endógenos causam catalepsias, movimentos em círculos e comportamento estereotipados. Tais efeitos estão provavelmente relacionados às ações nos receptores opióides na substância negra e estriada e envolve interações com neurônios tanto dopaminérgico como gabaérgicos. (MONK, 1988)

O mecanismo através do qual os opióides produzem euforia, tranqüilidade e outras alterações de humor não está totalmente esclarecido. A microinjeção de opióides  $\mu$  no tegumento ventral do córtex ativa os neurônios dopaminérgicos que se projetam para os núcleos *accumbens*; esta via é considerada um elemento crítico no reforço dos efeitos dos opióides e, por dedução, na euforia produzida pelos opióides. (WISE, R. A. & BOZARTH, M. A ..1987; KLOOB, G. F. & BLOOM, F. E., 1988).

#### 2.5.5 EFEITOS DA MORFINA NO HIPOTÁLAMO

Os opióides alteram o ponto de equilíbrio dos sistemas hipotalâmicos reguladores do calor, de modo que a temperatura corpórea geralmente é diminuída. Contudo, o uso crônico de grandes doses pode elevar a temperatura corpórea (MARTIN, 1983).

#### 2.5.6 EFEITOS NEUROENDÓCRINOS DA MORFINA

A morfina age no hipotálamo inibindo a liberação das gonadotrofinas (GnRH), do fator de liberação das corticotrofinas (CRF), deste modo diminuindo as concentrações circulantes do hormônio luteinizante (LH), do hormônio folículo estimulante (FSH), do ACTH e dos  $\beta$  endorfinas; os dois últimos peptídeos são geralmente liberados simultaneamente pelos corticotrofos da hipófise. Em virtude da redução das concentrações dos hormônios tróficos da hipófise, as concentrações da

testosterona e do cortisol no plasma caem. A secreção da tireotropina, relativamente, não é afetada. A administração de opióides  $\mu$  aumenta a concentração de prolactina (PRL) no plasma, provavelmente reduzindo a inibição dopaminérgica de sua secreção. Embora alguns opióides aumentem a secreção do hormônio do crescimento, a administração de morfina ou de  $\beta$ -endorfina tem pouco efeito na concentração plasmática do hormônio. Com a administração crônica, desenvolve-se uma tolerância aos efeitos da morfina nos fatores de liberação hipotalâmica.

Observações em pacientes humanos mantidos com metadona refletem este fenômeno; em mulheres, os ciclos menstruais que tinham sido interrompidos pelo uso de heroína retornam ao normal e no homem, as concentrações circulantes de LH e testosterona estão geralmente dentro dos limites normais. Embora os agonistas  $\kappa$  inibam a liberação do hormônio antidiurético (ADH) e provoquem diurese, a administração de agonistas opióides  $\mu$  tende a ter efeitos antidiuréticos no homem (HOWLETT, T. A. & REES, L. H., 1986; GROSSMAN, 1988).

### 2.5.7 EFEITOS DA MORFINA NA PUPILA

A morfina e a maioria dos agonistas opióides causam constrição da pupila no homem. A miose é oriunda de uma ação excitatória no segmento autonômico do núcleo do nervo oculomotor. Após doses tóxicas de opióides  $\mu$  agonistas, a miose é acentuada e pupilas puntiformes são patognomônicas; contudo ocorre midríase acentuada quando surge asfixia. Desenvolve-se alguma tolerância dos efeitos

mióticos, mas os viciados com grandes concentrações circulantes de opióides continuam a apresentar pupilas diminuídas. As doses terapêuticas de morfina aumentam a capacidade de acomodação e diminuem a tensão intra-ocular em olhos normais ou com glaucoma. (HOWLETT, T. A . & REES, L. H., 1986; GROSSMAN, 1988).

#### 2.5.8 EFEITO EXCITATÓRIO DA MORFINA

Em animais, altas doses de morfina e de opióides correlatos provocam convulsões. Vários mecanismos parecem estar envolvidos e diferentes tipos de opióides produzem crises de diferentes características. Os fármacos semelhantes à morfina estimulam alguns grupos de neurônios, especialmente as células piramidais do hipocampo; esses efeitos excitatórios provavelmente decorrem da inibição da liberação do GABA, pelos interneurônios. Os agonistas  $\sigma$  seletivos produzem efeitos semelhantes. Tais ações podem contribuir para as crises que são produzidas por alguns agentes com doses apenas um pouco maiores do que aquelas necessárias para a analgesia, especialmente em crianças. Entretanto, na maioria dos opióides, as convulsões ocorrem apenas com doses bem maiores do que aquelas necessárias para produzir analgesia profunda e as crises não são vistas quando se usam potentes agonistas  $\mu$  para produzir anestesia. (HOWLETT, T. A . & REES, L. H., 1986; GROSSMAN, 1988).

A naloxona é mais potente em antagonizar as convulsões provocadas por alguns opióides (por exemplo, morfina, metadona e d-propoxifeno) do que aquelas produzidas por outras, como a meperidina. Os agentes anticonvulsivantes nem sempre podem ser eficazes em suprimir as crises provocadas pelos opióides. (HOWLETT, T. A. & REES, L. H., 1986; GROSSMAN, 1988).

#### 2.5.9 EFEITOS DA MORFINA NA RESPIRAÇÃO

Os opióides semelhantes à morfina deprimem a respiração, ao menos em parte, por um efeito direto nos centros respiratórios do tronco cerebral. A depressão respiratória ocorre mesmo com doses muito pequenas para alterar a consciência e eleva-se progressivamente quando a dose é aumentada. No homem, a morte por intoxicação pela morfina se dá quase sempre por paradas respiratórias. As doses terapêuticas de morfina no homem deprimem todas as fases da atividade respiratória (velocidade, volume/minuto e volume corrente) e podem produzir também respiração irregular e periódica. A diminuição do volume/minuto deve-se principalmente à menor frequência de respiração, e com quantidades tóxicas a frequência pode cair para três ou quatro movimentos por minuto. O centro respiratório do cão é estimulado através da morfina levando a uma respiração ofegante atribuível ao aumento inicial na temperatura corporal. À medida que a temperatura corpórea cai e a depressão do SNC aumenta, a atividade respiratória decai, resultando na diminuição do volume minuto de ar respirado. Em cães sadios e normais, pequenas doses de morfina podem diminuir o volume/minuto respiratório e o consumo de oxigênio em 10 %.

Após grandes doses de morfina que levam a acessos e convulsões, a frequência respiratória aumenta de maneira acentuada. Sabe-se que a utilização de doses moderadas a grandes provocam constrição bronquial no cão (SHEMANO, I. & WENDEL, H., 1965).

A depressão respiratória máxima ocorre 5 a 10 minutos após a administração endovenosa de morfina ou 30 a 40 minutos após a administração intramuscular ou subcutânea, respectivamente. Os efeitos depressores ocorrem mais rapidamente com fármacos mais lipossolúveis. Após doses terapêuticas, o volume/minuto respiratório pode ficar reduzido entre 4 a 5 horas. O mecanismo primário para a depressão respiratória por opióides envolve redução da capacidade de resposta dos centros respiratórios do tronco cerebral ao dióxido de carbono. Eles também deprimem os centros pontinos e bulbares que participam na regulação do ritmo respiratório e na responsividade dos centros respiratórios bulbares à estimulação elétrica (MARTIN, 1983).

A estimulação dos quimiorreceptores pode ainda ser eficaz após os opióides terem diminuído a resposta ao  $\text{CO}_2$  e a inalação de altas concentrações de  $\text{O}_2$  pode provocar apnéia. Após grandes doses de morfina ou outros agonistas  $\mu$ , os pacientes respiram se estimulados a fazê-lo mas sem tais estímulos, podem permanecer relativamente apnéicos. Em virtude do acúmulo de  $\text{CO}_2$ , a frequência respiratória e algumas vezes mesmo o volume/minuto podem não ser indicadores confiáveis do grau de depressão respiratória produzido pela morfina. O sono natural também produz diminuição da sensibilidade dos centros bulbares ao  $\text{CO}_2$  e os

efeitos da morfina somam-se aos do sono. Vários estudos têm comparado a morfina e opióides morfínicos quanto à relação de suas atividades analgésicas e atividades depressoras na respiração. A maioria dos estudos apontam que, quando se usam doses equianalgésicas, o grau de depressão respiratória observada com os opióides semelhantes à morfina não é diferente daquele observado com a morfina. Entretanto, os opióides agonistas parciais e agonistas-antagonistas têm menos probabilidade de provocar depressão respiratória e são muito menos associados com morte por superdosagem (MARTIN, 1983).

Altas concentrações de receptores opióides, bem como peptídeos endógenos, são encontrados em regiões bulbares que parecem ser importantes no controle ventilatório. Como já foi mencionado anteriormente, a depressão respiratória pode ser mediada por uma superpopulação de receptores  $\mu$  ( $\mu_2$ ) diferentes daqueles que estão envolvidos no efeito analgésico  $\mu$ ; há também evidências de que os receptores  $\kappa$  e  $\sigma$  tem algumas participações nos efeitos depressores da respiração pela morfina. Contudo, é menos provável que ocorra depressão respiratória grave após a administração de grandes doses de agonistas seletivos  $\kappa$ . (MARTIN, 1983).

#### 2.5.10 EFEITOS DA MORFINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Embora peptídeos opióides inicialmente fossem associados à regulação da



dor, parecem também ter importância na regulação do sistema cardiovascular; sendo particularmente importantes em seu controle neural central (HOLADAY, 1983).

No cão consciente, a morfina (2mg/kg) administrada pela via IV induz a um grau substancial de vasoconstrição coronária quando da redução no fluxo sanguíneo coronariano e aumento em sua resistência vascular (VATNER et al, 1975).

Nos pacientes em posição supina, as doses terapêuticas de opióides morfínicos não têm maiores efeitos na pressão sanguínea ou no ritmo ou na frequência cardíaca. Tais doses realmente produzem vasodilatação periférica, resistência periférica reduzida e inibição dos reflexos barorreceptores. Entretanto, quando os pacientes na posição supina assumem uma posição com a cabeça para cima, pode ocorrer hipotensão ortostática e desmaios. A ocorrência de dilatação venosa e arteriolar envolve vários mecanismos. A morfina e alguns outros opióides provocam a liberação de histamina que, por vezes, tem importante participação na hipotensão. Contudo, a vasodilatação é parcialmente bloqueada pelos antagonistas H1, mas é revertida eficazmente pela naloxona. A morfina também bloqueia o reflexo de vasoconstrição pela  $PCO_2$  aumentada. Os efeitos no miocárdio não são significativos no homem normal. Em pacientes com doença de artéria coronária mas sem problemas médicos agudos, oito a 15 mg de morfina por via endovenosa produzem decréscimo do consumo de oxigênio, da pressão diastólica final ventricular esquerda e do trabalho cardíaco, os efeitos no índice cardíaco sendo usualmente fracos (SETHNA et al, 1982).

Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, as respostas cardiovasculares à morfina podem ser mais variáveis que em pacientes normais e a magnitude de

alterações (por exemplo, a diminuição da pressão sangüínea) pode ser mais pronunciada (ROTH et al, 1988).

Doses muito grandes de morfina podem ser utilizadas para produzir anestesia, contudo, a diminuição da resistência periférica bem como da pressão sangüínea é problemática. O fentanil e o sulfentanil que são agonistas  $\mu$  seletivos potentes tem menor probabilidade de causar instabilidade hemodinâmica durante a cirurgia, em parte porque não provocam a liberação de histamina. (MONK, 1988).

#### 2.5.11 EFEITOS DA MORFINA NO SISTEMA DIGESTÓRIO

O esvaziamento das vias gastrointestinais (GI) é a primeira resposta do cão à morfina. Após esvaziamento inicial, a morfina causa constipação no cão e em outras espécies animais. As vias GI parecem conter receptores  $\mu$  e  $\sigma$  de opióides. A ativação ou estimulação desses receptores resulta em inibição de motilidade das vias GI. A morfina tem um efeito espasmogênico persistente sobre a musculatura lisa intestinal através de ação direta, em parte por um mecanismo colinérgico e em parte por um mecanismo histaminérgico (TURKER, R. K. & KAYMAKCALAN, S., 1971).

Foram identificadas encefalinas e Substância P associadas a receptores de opióides nas vias GI. A estimulação de receptores de opióides em íleo de cobaias leva à constipação (KNOLL, 1977).

A morfina e outros agonistas geralmente diminuem a secreção de ácido clorídrico, embora a estimulação seja algumas vezes evidente. A ativação dos

receptores opióides nas células parietais aumenta a secreção de somatostatina do pâncreas e reduz a liberação de acetilcolina que parece ser prevalente na maioria das circunstâncias (KROMER, 1988).

Doses pequenas de morfina diminuem a motilidade gástrica aumentando o tempo de esvaziamento gástrico, podendo aumentar a possibilidade de refluxo esofágico. (DUTHIE, D. J. & NIMMO, W. S., 1987).

A morfina diminui as secreções biliares, pancreáticas e intestinais (DOOLEY et al. 1988) e retarda a digestão alimentar no intestino delgado. O tônus de repouso é aumentado e se observam espasmos periódicos. A parte superior do intestino delgado, especialmente o duodeno é mais afetada que o íleo. Na presença de hipersecreção intestinal que pode estar associada à diarreia, os fármacos morfínicos inibem a transferência de líquido e eletrólitos para a luz do intestino através de ações sensíveis a naloxona, na mucosa intestinal e no SNC. Os efeitos dos opióides iniciados tanto no SNC como no plexo submucoso podem ser mediados, em grande parte, pela secreção de norepinefrina e pela estimulação de receptores alfa-2 adrenérgicos nos enterócitos (COUPAR, 1987), ações dos opióides na secreção intestinal (AWOUTERS, F.; NIEMEGGERS, C. J. E.; JANSSEN, P. A. J. (1983), (MANARA, L. & BIANCHETTI, A., 1985) e (KROMER, 1988).

Após a administração de morfina, as ondas peristálticas propulsivas do cólon são diminuídas ou abolidas e o tônus é aumentado até o nível de espasmo. O retardo resultante na passagem do conteúdo causa ressecamento considerável das fezes, o que retarda ainda mais o movimento do cólon. Os efeitos gastrointestinais da morfina são mediados por receptores opióides  $\mu$  e  $\gamma$  (gama) no intestino. Contudo,

injeções de opióides nos ventrículos cerebrais ou nas proximidades da medula espinhal podem inibir a atividade propulsiva gastrointestinal enquanto a inervação extrínseca do intestino está intacta. A penetração relativamente pequena da morfina no SNC pode explicar como preparações do tipo “elixir paregórico” podem causar constipação com doses menores do que as analgésicas e podem ser responsáveis por alguns efeitos colaterais gastrintestinais inoportunos durante o uso oral de morfina para o tratamento de dor pelo câncer (MANARA, L. & BIANCHETTI, A ., 1985).

#### 2.5.12 EFEITOS DA MORFINA NA PELE

As doses terapêuticas de morfina causam dilatação dos vasos sangüíneos cutâneos. A pele da face e da parte superior do tórax toma-se ruborizada em seres humanos. Tais alterações podem ser, em parte, provocadas pela liberação de histamina e podem ser responsáveis pelo suor e pelo prurido que ocasionalmente ocorrem após a administração sistêmica de morfina. A liberação da histamina é provavelmente a responsável pela urticária que é comumente observada no local da injeção, efeito esse que não é mediado pelos receptores de opióides e não é bloqueado pela naloxona. Este efeito é observado com a morfina e com a meperidina, mas não com a oximorfona, metadona, fentanil ou sulfentanil (DUTHIE, D. J. R. & NIMMO, S. W., 1987).

O prurido pode, em parte, envolver efeitos dos opióides sobre os neurônios, uma vez que isso é provocado por opióides que não liberam histamina e é rapidamente abolido por pequenas doses de naloxona (BALLANTYNE et al 1988).

### 2.5.13 EMPREGO DA MORFINA NA ANALGESIA

O alívio da dor pelos opióides semelhantes à morfina é relativamente seletivo, porque outras modalidades sensoriais não são bloqueadas. Os pacientes humanos freqüentemente referem que a dor ainda está presente, mas se sentem mais confortáveis. A dor surda e contínua é mais eficazmente aliviada que a dor intermitente em pontadas, mas com doses suficientes de morfina é possível aliviar mesmo a dor grave associada à cólica biliar ou renal. Qualquer discussão significativa a respeito da ação dos agentes analgésicos deve incluir algumas distinções entre a dor como *sensação específica transmitida por estruturas neurofisiologicamente distintas*, e a dor como *sofrimento (sensação primária mais as reações causadas por esta sensação)*. É geralmente aceito que todos os tipos de experiências dolorosas são produzidas experimentalmente ou ocorrendo clinicamente como resultado de uma patologia; incluem tanto a sensação primária como a reação à sensação. Também é importante distinguir entre a *dor causada pela estimulação dos receptores nociceptivos*, a *dor transmitida por vias neuronais intactas (dor nociceptiva)* e a *dor causada por lesões a estruturas nervosas geralmente envolvendo uma hipersensibilidade neural (dor neuropática)*. Embora a

dor nociceptiva seja geralmente responsiva aos analgésicos opióides, a dor neuropática responde tipicamente mal (McQUAY, 1988).

Em situações clínicas, a dor não pode ser extinta como se deseja e o significado da sensação e da angústia é acentuadamente afetado pelas experiências prévias anteriores e as expectativas atuais. Na dor produzida experimentalmente, a avaliação dos efeitos da morfina no limiar da dor não têm sido sempre consistentes. Alguns pesquisadores acham que os opióides realmente elevam o limiar, enquanto para muitos outros não há mudanças significativas. Ao contrário, doses moderadas são bastante eficazes no alívio da dor clínica e aumentam a capacidade em tolerar a dor induzida experimentalmente. Os opióides diminuem a resposta ao estímulo doloroso em muitos locais do SNC. Não apenas a sensação da dor é alterada pelos analgésicos opióides, mas as respostas efetivas também são alteradas. Este último efeito é melhor avaliado perguntando-se ao paciente com dor clínica sobre o grande alívio produzido pelo fármaco administrado. Quando a dor não causa suas repostas usuais (ansiedade, medo, pânico e sofrimento), a capacidade do paciente em tolerar a dor pode ser bastante aumentada mesmo quando a capacidade em percebê-la está relativamente inalterada. É evidente, contudo, que as alterações da reação emocional ao estímulo doloroso não é o único mecanismo de analgesia. A administração intratecal de opióides pode produzir analgesia de determinados segmentos sem causar alterações significativas das funções motoras ou sensitivas ou efeitos subjetivos (YAKSH, T. L. & NOUEIHED, R., 1985; YAKSH, 1988).

## 2.6 MECANISMOS E LOCAIS DE ANALGESIA PRODUZIDOS PELOS OPIÓIDES

A analgesia produzida pelos opióides deve-se a ações em vários locais do SNC. Em relação a isso têm sido identificados sítios espinhais bem como múltiplos sítios supra-espinhais. A morfina e outros opióides  $\mu$ -agonistas inibem seletivamente vários reflexos nociceptivos e produzem analgesia profunda quando administrados intratecalmente ou instilados localmente no corno dorsal da medula espinhal, enquanto que outras modalidades sensoriais (como toque), geralmente não são afetados. Os receptores, nos terminais dos nervos aferentes primários, medeiam a inibição da liberação de Substância P. A morfina também antagoniza os efeitos da Substância P administrada exogenamente por ações de inibição pós-sináptica nos interneurônios e nos neurônios eferentes do trato espinotalâmico que transportam informações nociceptivas para centros superiores do cérebro. Tanto os receptores  $\sigma$  (sigma) como os  $\kappa$  (kappa) parecem agir de modo semelhante embora os agonistas  $\kappa$  suprimam muito pouco os estímulos térmicos nocivos e os seus efeitos máximos na dor visceral sejam consideravelmente menores (LEWIS et al, 1987).

A analgesia profunda também pode ser produzida pela instilação de morfina no terceiro ventrículo ou em vários locais do tronco cerebral e do bulbo, principalmente na substância cinzenta periaqueductal e no núcleo magno da rafe. Tanto a estimulação elétrica como a química nesses locais produz analgesia que é antagonizada pela naloxona, sugerindo que há uma mediação pelos peptídeos opióides. Embora o circuito não esteja totalmente esclarecido, todas estas manobras

resultam em aumento de atividade nas vias descendentes aminérgicas bulboespinhais que exercem efeito inibitório no processamento das informações nociceptivas na medula espinhal. A instilação de  $\sigma$ -agonistas parece ser igualmente eficaz, mesmo depois do bloqueio dos receptores  $\mu$ . Apesar do fato de que a substância cinzenta periaqueductal possua uma grande quantidade de receptores e de peptídeos dinorfínicos, a administração de agonistas seletivos  $\kappa$  por esta via não produz efeitos apreciáveis. (LEWIS et al, 1987).

## 2.7 ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, DESTINO E EXCREÇÃO DA MORFINA NO ORGANISMO

### 2.7.1 ABSORÇÃO

Em geral os opióides são totalmente absorvidos no trato gastrintestinal; a absorção pela mucosa retal é adequada e alguns fármacos, como a morfina e hidroximorfina, são disponíveis em supositórios. Os opióides mais lipofílicos são mais prontamente absorvidos pela mucosa nasal ou bucal; aqueles com maior lipossolubilidade podem ser absorvidos transdermicamente (WEINBERG et al, 1988).

Os opióides são totalmente absorvidos após a injeção subcutânea ou intramuscular e podem penetrar adequadamente na medula espinhal após a administração epidural ou intratecal. A analgesia satisfatória em pacientes com



câncer tem sido associada com um amplo espectro de concentrações plasmáticas de equilíbrio dinâmico de morfina (16 a 364 ng/ml) (NEUMANN et al, 1982).

## 2.7.2 DISTRIBUIÇÃO E DESTINO DA MORFINA

Em concentrações plasmáticas terapêuticas de morfina, cerca de um terço está ligada às proteínas. A morfina não perdura nos tecidos e após 24 horas da última dose as concentrações tissulares são muito baixas. Embora o SNC seja o local primário de ação da morfina, em adultos uma pequena parte atravessa a barreira hematoencefálica. Em comparação com outros opióides mais lipossolúveis como a codeína, a heroína e a metadona, a morfina atravessa a barreira hematoencefálica em taxas consideravelmente menores. Pequenas quantidades de morfina introduzidas epiduralmente ou diretamente na medula espinhal podem produzir analgesia profunda que pode perdurar de 12 a 24 horas (YAKSH & NOUEIHED, 1985). Entretanto, há uma disseminação rostral da morfina no líquido cefalorraquidiano, e efeitos indesejados importantes, especialmente depressão respiratória, podem aparecer posteriormente quando a analgesia não estiver mais presente. Com fármacos altamente lipofílicos como a hidromorfina ou fentanil, a rápida absorção pelos tecidos nervosos causa efeitos bastante localizados e analgesia segmentar. A duração da ação é menor por causa da distribuição desses opióides na circulação sistêmica e a gravidade da depressão respiratória é acentuadamente proporcional à sua concentração plasmática (GUSTAFSSON, L. L. & WIESENFELD – HALLIN, Z., 1988).

A principal via do metabolismo da morfina é a conjugação com o ácido glicurônico formando produtos ativos e inativos; a morfina-6-glicuronídeo é mais potente que a morfina (PAUL et al, 1989).

### 2.7.3 EXCREÇÃO DA MORFINA

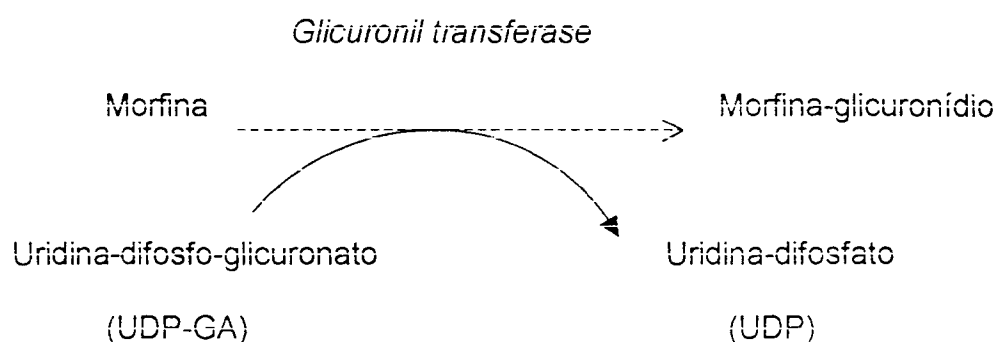
Pouca morfina é excretada sem alterações. É eliminada por filtração glomerular, principalmente com morfina-3-glicuronídeo; 90% da excreção total ocorre no primeiro dia. Ocorre a circulação entero-hepática da morfina e seus glicuronídeos, responsável pela pequena quantidade de morfina nas fezes e na urina por vários dias após a última dose. (YAKSH, T. L. & NOUEIHED, R., 1985).

### 2.8 ABSORÇÃO, DESTINO E EXCREÇÃO DA MORFINA NOS EQUINOS

A morfina pode ser encontrada em amostras de soro durante pelo menos 24 horas após uma injeção IV de 0,1 mg/kg; está presente na urina por até 144 horas (COMBIE et al, 1983).

A morfina é facilmente absorvida no intestino delgado, pouco absorvida no estômago e prontamente absorvida após injeção subcutânea. A morfina não é absorvida na pele intacta, mas um epitélio escarificado permite seu acesso à circulação. (YAKSH, T. L. & NOUEIHED, R., 1985). A biotransformação da morfina em morfina-3-O-glicuronídeo é a principal via metabólica para sua inativação e eventual eliminação (SANCHEZ, E. & TEPHLY, T. R., 1974). O principal catalisador

na formação do glicoronídeo de morfina é uma glicuronil transferase microsossômica hepática e que catalisa a molécula do ácido glicurônico do ácido UDP-glicurônico para morfina.



Com exceção do gato, aproximadamente 50% da morfina administrada na maioria dos mamíferos aparecem na urina sob a forma de glicuronídeo. No gato uma deficiência em UDP-GA e sua enzima associada glicuronil transferase não favorece a glicuronidação da morfina. A maior toxicidade da aspirina e de fármacos salicilados está ligada à incapacidade do gato para conjugar os compostos com ácido glicurônico. A meia vida biológica da morfina supostamente seria mais longa no gato, devido à sua incapacidade de formar glicuronídeos.

Surpreendentemente, a meia vida biológica da morfina no plasma do gato é de apenas 3,05 horas após injeção subcutânea (1mg/kg) (DAVIS, L. E. & DONNELLY, E. J., 1968). A meia vida biológica da morfina em outras espécies provavelmente é mais curta do que no gato. Esses valores não foram encontrados na literatura.

No homem, a morfina foi estudada após uma única dose IV (10mg/70 kg); ocorreu rápido declínio inicial da morfina no sangue durante as primeiras seis horas após a administração (SPECTOR, S. & VESELL, E. S., 1971). Após o rápido declínio

inicial do fármaco durante várias horas puderam ser detectados níveis de morfina no sangue, fato que pode ser atribuível á recirculação entero-hepática, à persistência de metabólitos ou uma combinação desses entre outros fatores. Durante as primeiras seis horas, a meia vida da morfina variou de 1,9 a 3,1 horas. Depois disso, o desaparecimento do fármaco foi lento, com uma meia vida de 20 a 44 horas (SPECTOR, S. & VESELL, E. S., 1971).

## 2.9 EFEITOS COLATERAIS DA MORFINA E PRECAUÇÕES

A morfina e os opióides correlatos produzem amplo espectro de efeitos indesejados, incluindo depressão respiratória, náuseas, vômitos, tonturas, obnubilação mental, disfonia, prurido, constipação, aumento de pressão no trato biliar, retenção urinária e hipotensão.

Raramente, um paciente pode desenvolver delírio. Pode ocorrer também após o fim da analgesia um aumento da sensibilidade à dor. (DAVIS, L. E. & DONNELLY, E. J., 1968).

Vários fatores podem alterar a sensibilidade do paciente aos opióides analgésicos incluindo a integridade da barreira hematoencefálica. Por exemplo, quando a morfina é administrada à mãe antes do parto, a criança recém-nascida pode apresentar depressão respiratória mesmo que o fármaco não tenha produzido qualquer depressão significativa na mãe. Em adultos, a duração da analgesia causada pela morfina aumenta progressivamente com a idade, embora o nível de analgesia obtido com determinada dose mude pouco (KAIKO, 1980).

Todos os analgésicos opióides são metabolizados no fígado e os fármacos devem ser usados com cuidado em pacientes com doença hepática, uma vez que podem ocorrer aumento de biodisponibilidade ou efeitos cumulativos após a administração oral. (SAWE et al, 1981). A doença renal também altera significativamente a farmacocinética da morfina, codeína, dihidrocodeína, meperidina e propoxifeno. Embora doses únicas de morfina sejam bem toleradas, o metabólito ativo, a morfina-6-glicuronídeo pode acumular-se e sintomas de superdosagens por opióides podem surgir (CHAN, G. L. & MATZKE, G. R., 1987).

## 2.10 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DA MORFINA E POSOLOGIA

Morfina - Soluções de sulfato de morfina são disponíveis para uso oral (de 2 a 20 mg/ml) e para injeção (de 2 a 15 mg/ml); comprimidos de liberação lenta e supositórios retais também são disponíveis. Soluções sem preservativos (0.5 e 1 mg/ml) são disponíveis para injeção intravenosa, epidural ou intratecal. Por via subcutânea ou intramuscular, 10 mg/70 kg de peso corpóreo são geralmente aceitos como ótima dose inicial de morfina e produzem analgesia satisfatória em cerca de 70 % dos pacientes com dor moderada a grave (por exemplo, na dor pós-operatória) com incidência moderada de efeitos colaterais em humanos. Doses subseqüentes podem ser maiores ou menores dependendo de resposta analgésica e dos efeitos colaterais que ocorrem. A dose usual oral de morfina para adultos é de 10 a 30 mg. (DAVIS, L. E. & DONNELLY, E. J., 1968)

Contudo, estudos controlados têm mostrado que em média, a administração oral tem cerca de um sexto da eficiência da administração parenteral. Há uma grande variabilidade na fase inicial do metabolismo e a dose deve ser usada de acordo com as necessidades do paciente.

## 2.11 TOXICIDADE DA MORFINA

Os animais recém-nascidos são mais sensíveis à morfina do que os adultos (AUGUY - VALETTE et al, 1978).

A toxicidade induzida pela morfina diminui com a maturidade do animal, fato que está associado à diminuição na capacidade da morfina para atingir o cérebro, proporcional ao desenvolvimento da barreira hematoencefálica.

Em cães, a dose tóxica da morfina é variável. Por via subcutânea ou intravenosa a dose fatal é de 110 a 220 mg/kg. Na maioria das espécies ocorrem acessos convulsivos bastante semelhantes aos provocados pela estricnina. Nos pequenos roedores (camundongos) a toxicidade aguda e a morte por morfina são produzidas pela administração IV de 221 a 311 mg/kg; uma dose subcutânea entre 420 e 526 mg/kg produz morte. Em suínos, a dose 6,6mg/Kg intramuscular leva à excitação e morte 3 horas após a injeção.

## 2.12 TOXICIDADE AGUDA POR OPIÓIDES

A toxicidade aguda pelos opióides pode resultar de superdosagem clínica,

súperdosagem acidental em viciados ou tentativas de suicídio em seres humanos. É difícil de estabelecer-se a exata quantidade de qualquer opióide que é tóxica ou letal para o homem. (CHAN, G. L. & MATZKE, G. R., 1987).

## 2.13 SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO DE PACIENTES SOB O EFEITO DE OPIÓIDES

Um paciente que tomou grande dose de opióides encontra-se geralmente torporoso e pode atingir um estado de coma muito profundo. A frequência respiratória é baixa (algumas vezes dois a quatro movimentos respiratórios por minuto) e a cianose pode estar presente. Há diminuição da função respiratória e queda da pressão sanguínea. Caso se restaure a oxigenação, a pressão sangüínea melhora. Se a hipóxia persiste sem tratamento, pode ocorrer lesão capilar e podem ser necessárias medidas de combate ao choque. As pupilas são simétricas e puntiformes, mas se há hipóxia elas podem estar dilatadas. A formação de urina diminui. A temperatura corpórea cai e a pele se torna fria e úmida. Os músculos esqueléticos tomam-se flácidos, a mandíbula relaxa, bem como a língua, podendo indiretamente obstruir as vias aéreas. Podem se notar convulsões em crianças e lactentes. Quando ocorre a morte, ela é quase sempre causada por insuficiência respiratória. Mesmo se a respiração é restabelecida, pode ainda ocorrer morte como resultado de complicações como a pneumonia ou choque que se desenvolve durante o período de coma. O edema pulmonar não cardiogênico pode comumente ocorrer na intoxicação pelos opióides, provavelmente, não sendo oriundo de reações

anafiláticas ou contaminantes e têm sido observadas a sua aparência após doses tóxicas de morfina, metadona, propoxifeno e heroína não contaminada. (CHAN, G. L. & MATZKE, G. R., 1987).

## 2.14 USOS CLÍNICOS DA MORFINA

A morfina e outros opióides são utilizados no cavalo, mais particularmente para aliviar a dor aguda da cólica espasmódica. A morfina é administrada por via intramuscular ou intravenosa lenta. Para uso pré-anestésico a morfina é aplicada numa dose IV de 0,12 mg/kg (MUIR et al, 1978).

Muitos cavalos demonstram estimulação central indesejável de excitação. Ocorre perda de coordenação motora no equino entre 20 e 100 minutos após a administração IV de 2,4 mg de morfina/Kg durando até sete horas (COMBIE et al, 1979). Os cavalos caminham, cambaleiam ou vão de encontro a paredes e parecem não ter consciência do local onde estão; mantém a capacidade de fazer as correções adequadas da postura, apesar de dificuldades de coordenação.

A morfina (0,1 mg/kg) pode ser detectada no sangue por até 48 horas e na urina durante 144 horas após administração IV no cavalo (COMBIE et al, 1983). A meia vida sérica dessa dose é de aproximadamente 88 minutos.

PHANEUF et al (1972) relataram o uso IV de cloridrato de morfina (1mg/kg) em dois pôneis sob a forma clássica na cólica. O efeito analgésico produzido pelo



fármaco resultou em uma contração hiperativa porém uniforme do jejuno. Os espasmos do jejuno se tomam proeminentes e o estômago permanece imóvel.

STEIN et al (1991) descobriram que utilizando-se 1 mg de morfina intrarticular após artroscopia de joelho em humanos, ela produz efeito analgésico.

JOSH et al (1992) utilizaram 5 mg de morfina intrarticular e obtiveram eficácia analgésica em até 2 horas após artroscopia de joelho em humanos.

HAYNES et al (1994) mostraram que a utilização de 1 mg de morfina intrarticular foi efetiva para a analgesia em cirurgias ortopédicas em seres humanos. fato demonstrado pela diminuição de utilização de analgésicos no pós-operatório.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 AMOSTRAGEM**

Foram utilizados 15 eqüinos de diversas raças, sendo 7 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com idade variando entre 5 a 14 anos, com peso médio de 450 a 500 quilos, alojados no Regimento de Cavalaria da Polícia Militar “Coronel Dulcídio”, Jockey Club do Paraná e Haras situados na Região Metropolitana de Curitiba, portadores de afecções claudicógenas de origem articular do carpo e metacarpo-falangeana-sesamoidea e sem outro tipo de alteração física aparente.

#### **3.2 DIAGNÓSTICO DAS LESÕES ARTICULARES**

Os animais selecionados para o experimento apresentavam lesões articulares crônicas, sendo que muitos deles já haviam sido submetidos, anteriormente, a terapias articulares com outros fármacos no período anterior a seis meses deste experimento.

Os animais foram submetidos a exames físicos envolvendo a inspeção (verificação do grau de claudicação), palpação no local da lesão articular e flexão da articulação metacarpo-falangeana sesamoidea e a articulação intercárpica, a fim de serem observadas as alterações morfológicas e a dinâmica de locomoção bem como a realização de exames radiológicos (unidade de radiologia móvel), além da observação dos parâmetros clínicos.

Os exames caracterizaram os animais da amostragem como portadores de afecções articulares crônicas (Quadro 1). Foram também realizados exames clínicos nos eqüinos observando-se Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR), Temperatura Corporal (TC) e exame das mucosas aparentes (conjuntival, oral, nasal, vulvar) com a finalidade de determinar as condições físicas gerais em todos os animais, padronizando as condições clínicas para o início do experimento.

Os pacientes selecionados para participarem do experimento apresentavam as lesões articulares registradas no Quadro 2 e ilustradas nas figuras de número 3 a 15.

QUADRO 2 – LESÕES ARTICULARES DIAGNOSTICADAS ATRAVÉS DO EXAME RADIOLÓGICO NOS ANIMAIS SELECIONADOS PARA O EXPERIMENTO

TIPO DE LESÃO	Nº DE EQUÍNOS														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Membro Torácico Direito: exostose no osso sesamóide proximal medial, fratura osteocondral proximal no osso 1ª falange (Fig.3)															
Membro Torácico Esquerdo: exostose no osso sesamóide proximal lateral (Fig. 4)															
Membro Torácico Esquerdo: exostose nos ossos sesamóides proximais, fratura osteocondral no osso 1ª falange, extremidade proximal (Fig. 5)															
Membro Torácico Esquerdo: exostose no osso sesamóide lateral (Fig. 6)															
Membro Torácico Direito: exostose no osso intermédio do carpo e no osso terceiro carpiano (Fig.7)															
Membro Torácico Esquerdo: exostose no osso intermédio do carpo (Fig. 8 e 9)															
Membro Torácico Direito: exostose no osso carpo radial (Fig.10)															
Membro Torácico Esquerdo: exostose no osso carpo radial, terço médio e distal e exostose no osso terceiro carpiano (Fig.11)															
Membro Torácico Direito: fratura osteocondral proximal no osso terceiro carpiano (Fig.12)															
Membro Torácico Direito: exostose proliferativa no osso intermédio do carpo e no osso terceiro carpiano (Fig.13)															
Membro Torácico Direito: exostose proliferativa no osso carpo radial e no osso terceiro carpiano (Fig.14)															
Membro Torácico Direito: exostose proliferativa no osso carpo radial e no osso terceiro carpiano (Fig.15)															

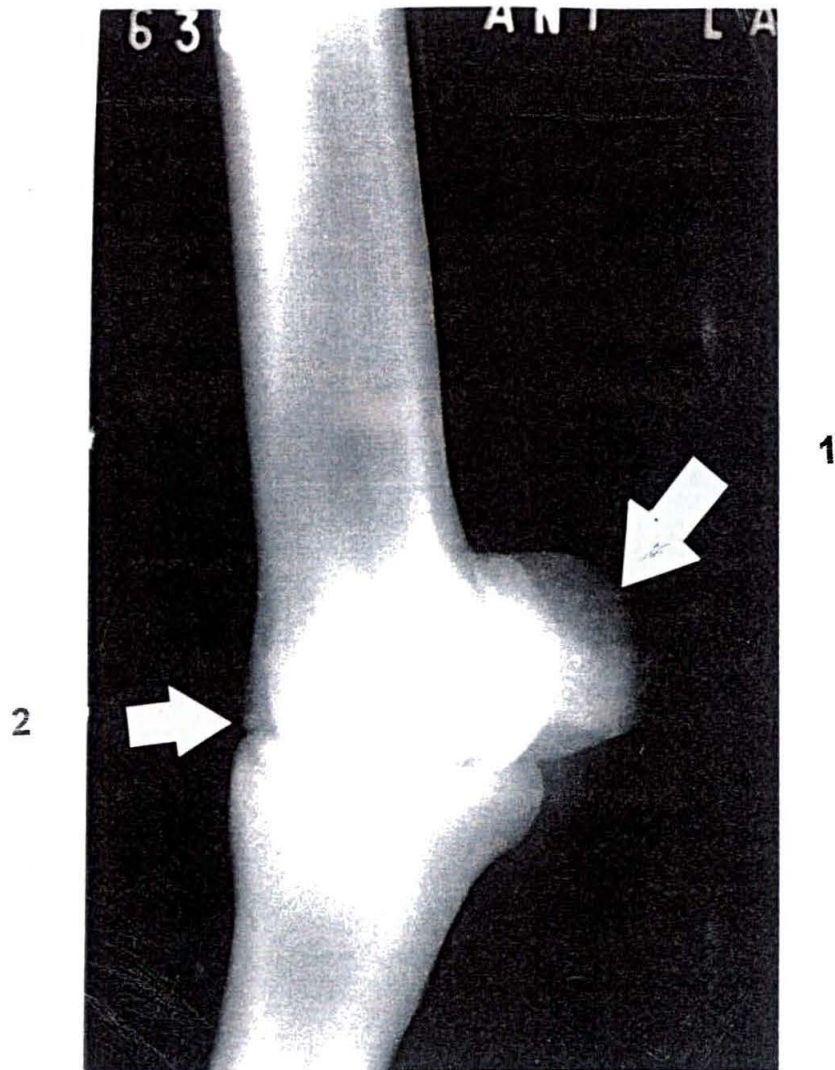


Fig. 3 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Direito: equino nº 2 evidenciando: (1) exostose no osso sesamóide proximal medial; (2) fratura osteocondral proximal no osso primeira falange



Fig. 4 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Esquerdo: eqüino nº 4 apresentando exostose no osso sesamóide proximal lateral



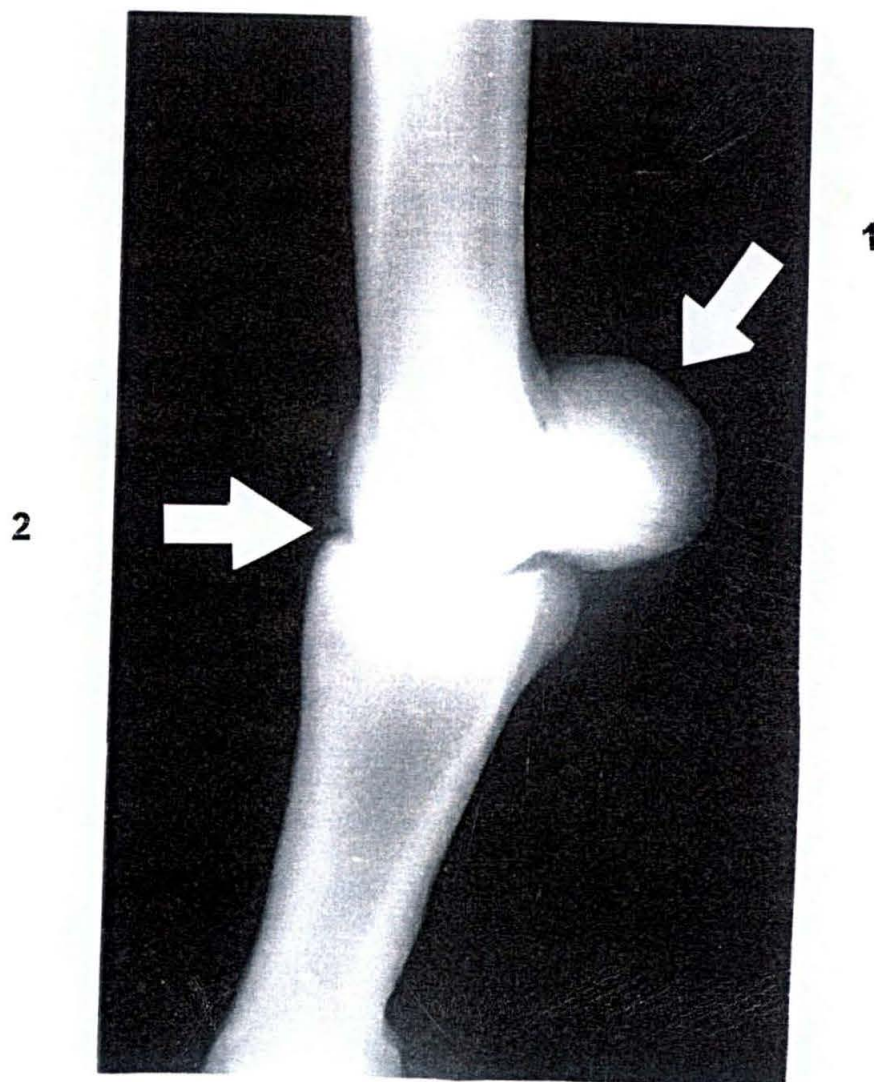


Fig. 5 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Esquerdo: equino nº 3 apresentando: (1) exostose nos ossos sesamóides proximais; (2) fratura osteocondral no osso primeira falange, extremidade proximal



Fig. 6 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Esquerdo: eqüino nº 6 apresentando exostose no osso sesamóide lateral





Fig. 7 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Direito: eqüinos nºs 1, 9 e 12 apresentando exostose no osso intermédio do carpo e no osso terceiro carpiano

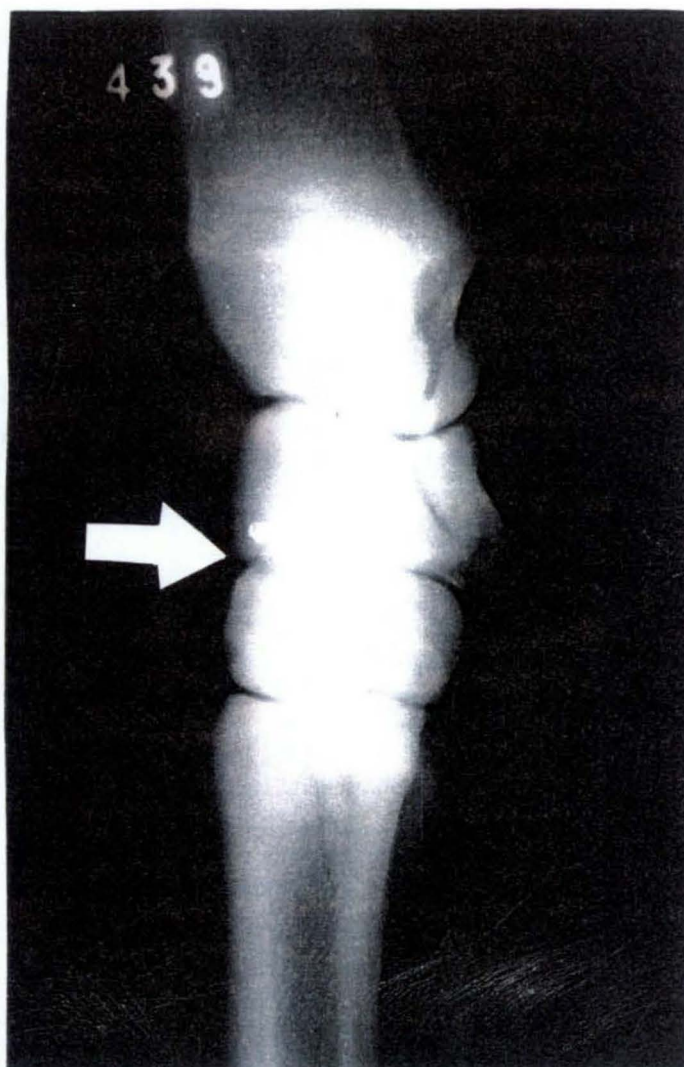


Figura 8 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Esquerdo: eqüinos nº 10 e 13 apresentando exostose no osso intermediário do carpo

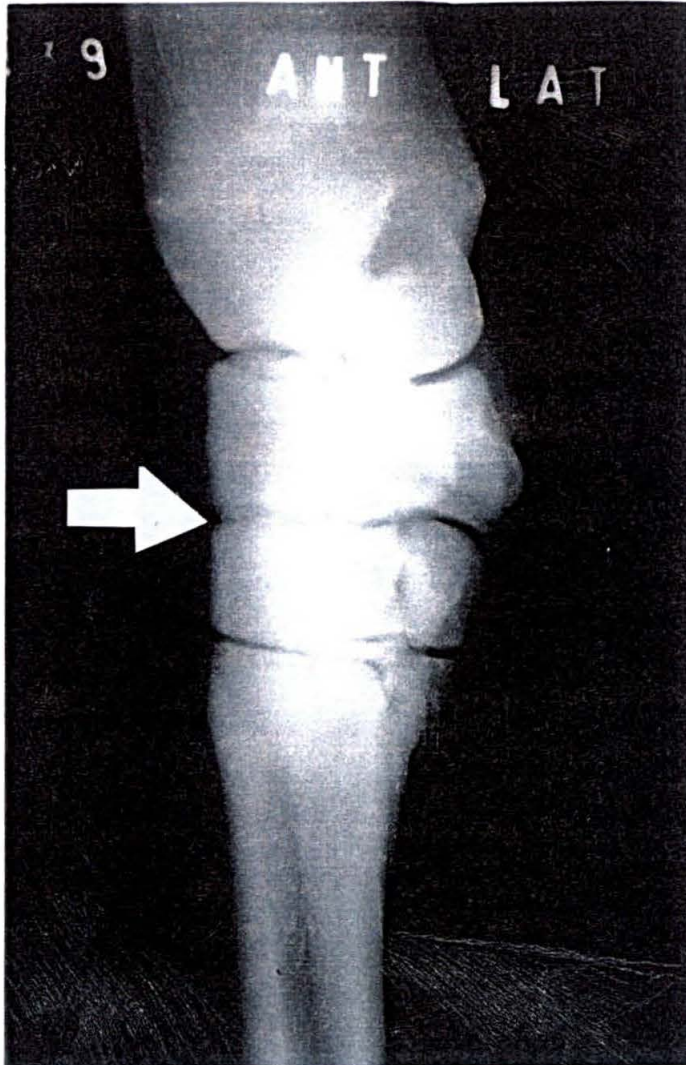


Fig. 9 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Esquerdo: eqüinos nº10 e 13 apresentando exostose no osso intermédio do carpo

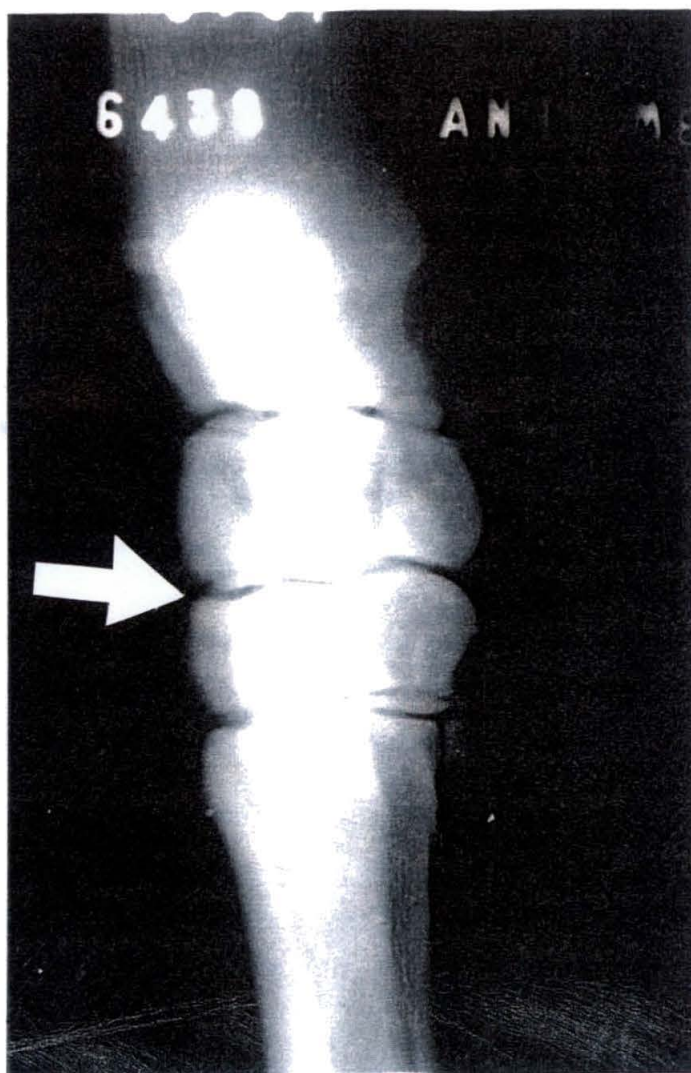


Fig. 10 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Direito: equino nº11 apresentando exostose no osso carpo radial



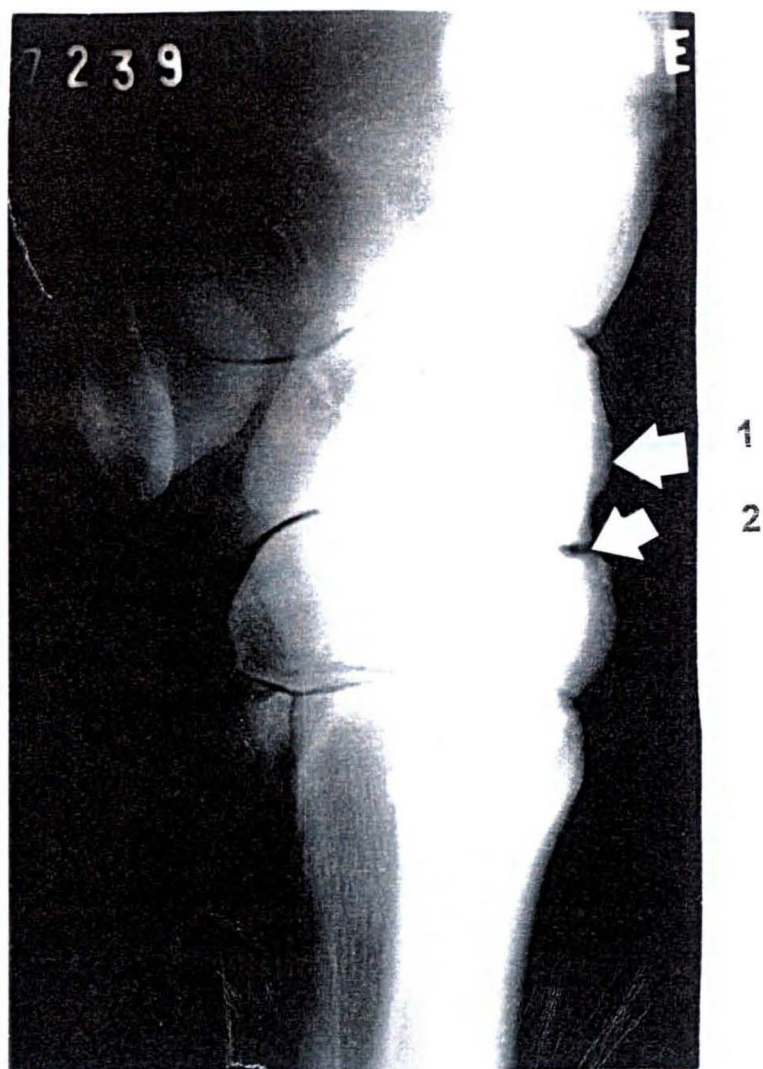


Fig. 11 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Esquerdo: eqüino nº 5 apresentando: (1) exostose no osso carpo radial, terço médio e distal ; (2) exostose no osso terceiro carpiano

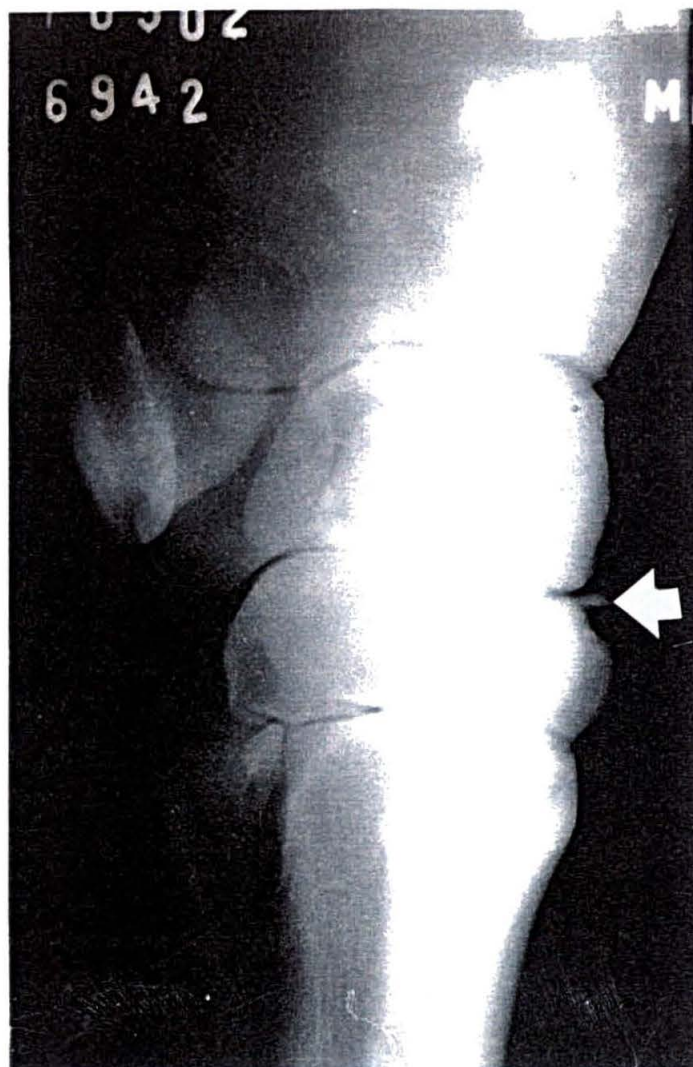


Fig. 12 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Direito: eqüino nº 14 apresentando fratura osteocondral proximal no osso terceiro carpiano

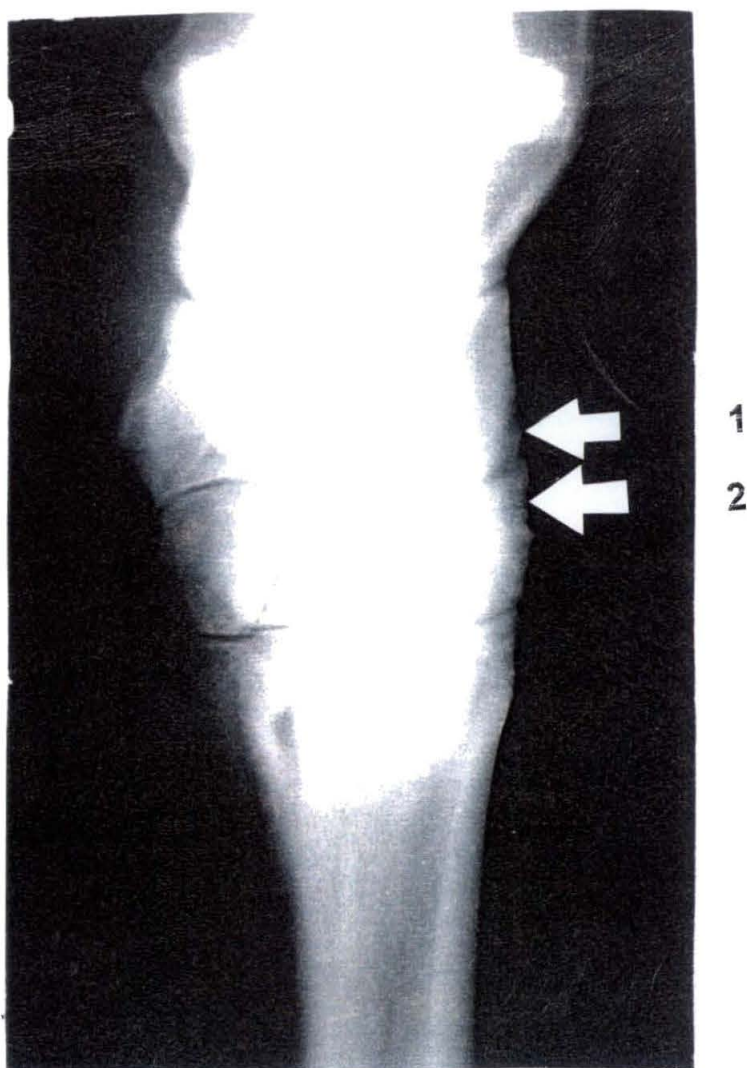


Fig. 13 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Direito: eqüino nº 15 apresentando: (1) exostose proliferativa, no osso intermédio do carpo; (2) exostose proliferativa no osso terceiro carpiano



Fig. 14 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Direito: eqüino nº 7 apresentando: (1) exostose proliferativa no osso carpo radial; (2) exostose proliferativa no osso terceiro carpiano



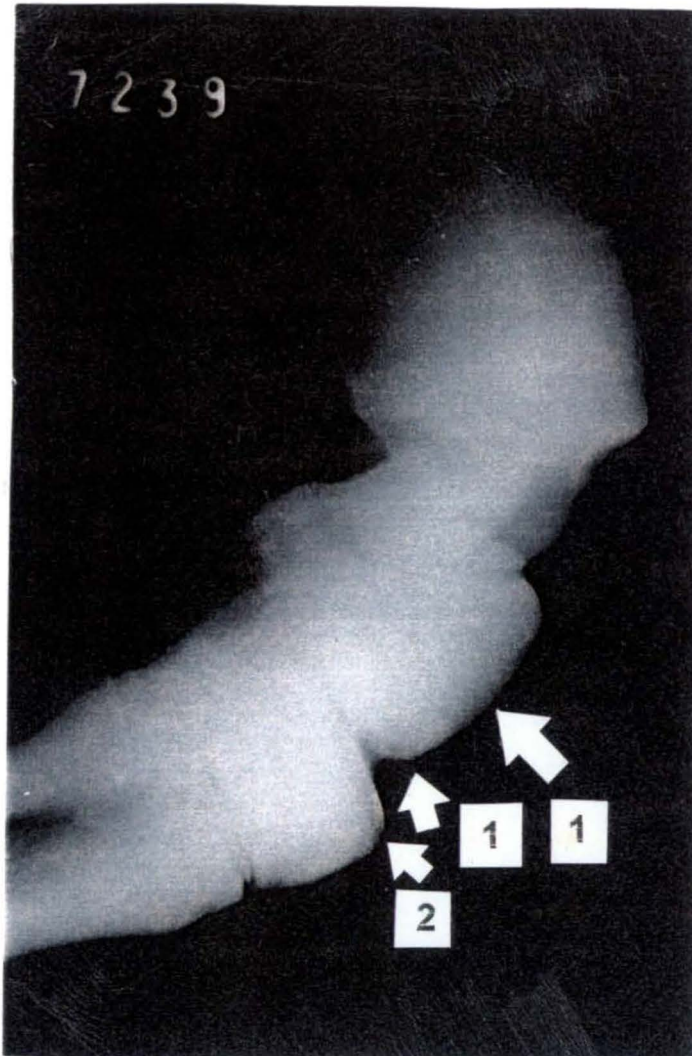


Fig. 15 – Exame Radiográfico do Membro Torácico Direito: eqüino nº 8 apresentando: (1) exostose proliferativa no osso carpo radial; (2) exostose proliferativa no osso terceiro carpiano



Figura 16 – Animal do experimento (eqüino nº 11), com exostose no osso carpo radial), membro torácico direito



Fig. 17 – Eqüino nº 3, com exostose nos ossos sesamóides proximais, fratura osteocondral no osso 1ª falange, extremidade proximal, membro torácico esquerdo

### 3.3 FÁRMACO UTILIZADO E PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

Após depilação e criteriosa anti-sepsia do local determinado, todos os animais do experimento foram submetidos à infiltração com sulfato de morfina<sup>1</sup> na dosagem de 4mg via intra-articular, sendo avaliados nos seguintes momentos (M):

M0 – aplicação do fármaco;

M1 – 1 hora após a aplicação do fármaco;

M2 – 6 horas após a aplicação do fármaco;

M3 – 24 horas após a aplicação do fármaco

### 3.4 LOCAL DA INFILTRAÇÃO

A infiltração foi realizada nos espaços intercárpicos laterais e mediais do tendão extensor carpo-radial, tomando-se o cuidado de não lesar o tendão do extensor digital lateral (figuras 18, 20 e 21).

A infiltração também foi realizada na articulação metacarpo-falangeana sesamoidea (figura 19 e 22).

---

1 Dimorf – Laboratório Cristália (Rodovia Itapira, Km 14 – Lindóia – Itapira – SP)



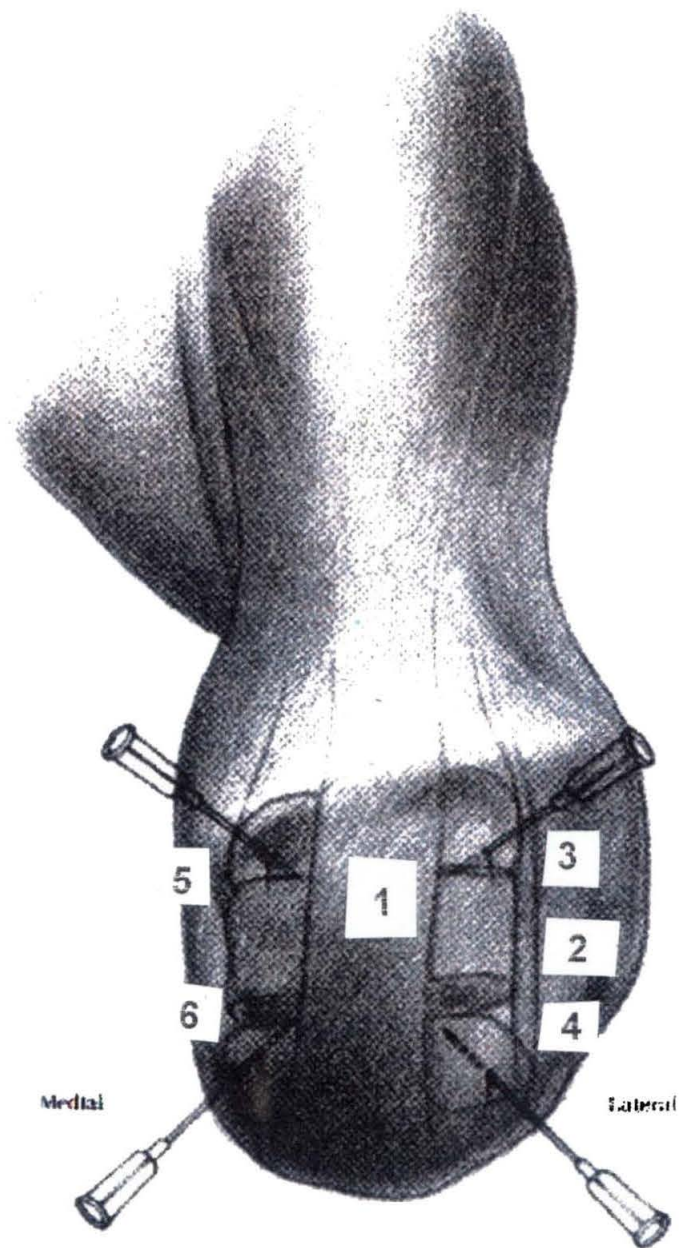


Figura 18 – Local da infiltração do sulfato de morfina na articulação intercarpal nos eqüinos acometidos de lesão articular; (1) tendão extensor carpo-radial; (2) tendão extensor digital lateral; (3) espaços intercarpícos proximais laterais; (4) espaços intercarpícos distais laterais; (5) espaços intercarpícos proximais mediais; (6) espaços intercarpícos distais mediais

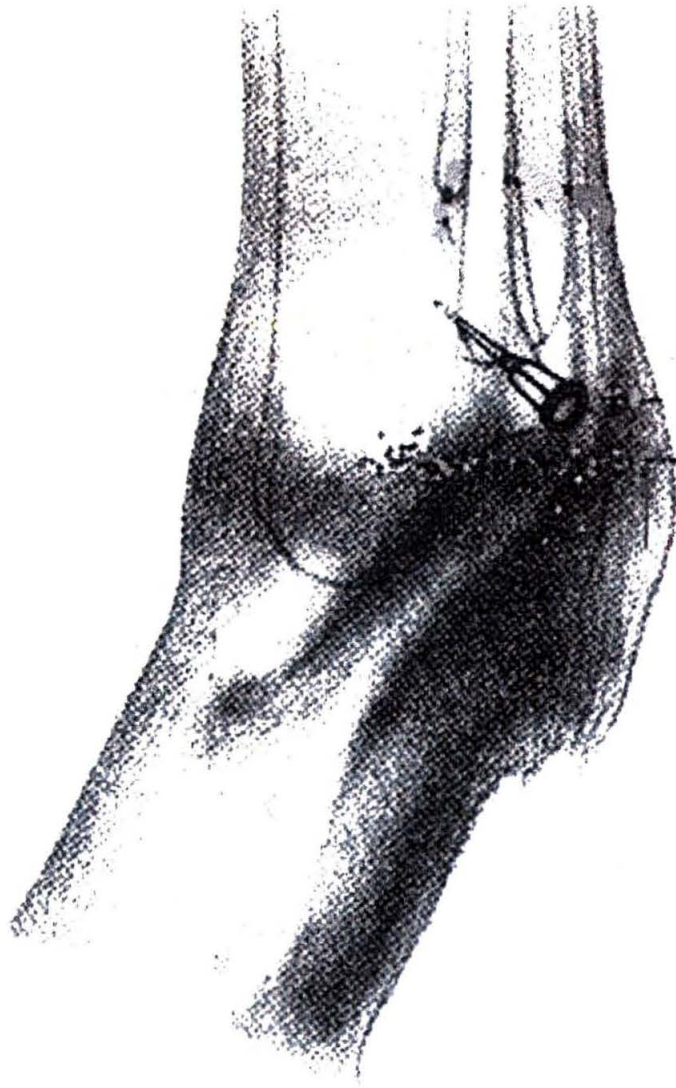


Figura 19 – Local da infiltração do sulfato de morfina na articulação metacarpo-falangeana sesamoidea, face lateral, nos eqüinos acometidos de lesão articular



Fig. 20 – Posicionamento da agulha, previamente à aplicação do sulfato de morfina (eqüino nº 11), com exostose no osso carpo radial, membro torácico direito, face medial





Fig. 21 – Aplicação do sulfato de morfina (eqüino nº 11), com exostose no osso carpo radial, membro torácico direito, face medial





Fig. 22 – Aplicação do sulfato de morfina (eqüino nº 3), com exostose nos ossos sesamóides proximais, fratura osteocondral no osso 1ª falange, extremidade proximal, membro torácico esquerdo, face lateral

### 3.5 REGISTRO DAS OBSERVAÇÕES

Foram utilizados dois métodos para selecionar e analisar os pacientes:

a) **Quadro Descritivo Simples:** utilizado para identificar e registrar as lesões dos eqüinos pesquisados.

QUADRO 1 – MODELO DE QUADRO PARA O REGISTRO DE LESÕES DIAGNOSTICADAS ATRAVÉS DO EXAME RADIOLÓGICO

LESÕES	EQÜINOS														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

b) **Escala Analógica Visual:** utilizada para expressar o julgamento sobre a intensidade da dor que o animal esteja apresentando, sendo registrada em uma escala graduada de 0 a 4. O observador assinala, na escala, o grau em ordem crescente da intensidade do fenômeno doloroso de acordo com o julgamento do observador (Escala 1). Para a graduação da intensidade da dor, este estudo utilizou a seguinte graduação: grau 0 significa "ausência de dor"; grau 1 para "dor leve"; grau 2 para "dor moderada"; grau 3 para "dor grave" e grau 4 para "pior dor possível". A escala abaixo foi adaptada de STASHAK (1994).

ESCALA 1 – MODELO DE ESCALA ANALÓGICA VISUAL DE GRADUAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR

ANIMAIS	ESCALA																			
	0 h					1 h					6 h					24 h				
1	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
2																				
3																				
4																				
5																				
6																				
7																				
8																				
9																				
10																				
11																				
12																				
13																				
14																				
15																				

Após a aplicação do fármaco foram registradas as respostas obtidas aos seguintes parâmetros:

a) *Tempo de resposta à aplicação do fármaco (T):*

T 0 – Momento de aplicação do fármaco

T 1 – 1 hora após a aplicação

T 6 – 6 horas após a aplicação

T 24 – 24 horas após a aplicação

b) *Duração da analgesia após a aplicação do fármaco (A):*

A 0 – 0 hora

A 1 – 1 hora

A 6 – 6 horas

A 24 - 24 horas

- c) As pesquisas para detectar a presença de efeitos colaterais sistêmicos tais como *depressão respiratória, vasodilatação periférica, bradicardia, incoordenação motora, excitação, alterações de comportamento, prurido e edema localizado* foram denominados de EC (efeitos colaterais) e pesquisados nos seguintes momentos:

EC 1 – 1 hora

EC 6 – 6 horas

EC 24 – 24 horas

Uma vez que todos os pacientes do experimento eram portadores de lesões intra-articulares e claudicavam, as determinações dos graus de claudicação foram escalonadas de acordo com a descrição abaixo (STASCHAK, 1994):

- d) *Graus de claudicação do animal após a aplicação do fármaco (G):*

G 1 – Grau de claudicação I (claudicação leve – é observada ao passo, mas é reconhecível ao trote)

G 2 - Grau de claudicação II (claudicação moderada – é notada ao passo e mais evidente ao trote)

G 3 – Grau de claudicação III (claudicação grave – é evidente tanto o passo quanto ao trote)

## G 4 – Grau de claudicação IV (claudicação sem suportar peso)

## 3.6 Análise Estatística

Foi utilizado o procedimento de análise para modelos lineares, com o objetivo de verificar a existência de variância entre as variáveis *tempo* e *dor*. Foi analisado o coeficiente de correlação entre o momento de aplicação do fármaco, 1 hora, 6 horas e 24 horas após a aplicação do mesmo. O coeficiente obtido foi  $r = 1$ , o que significou a correlação perfeita positiva entre o tempo de aplicação do fármaco e a graduação da dor de cada um dos 15 animais estudados.

TABELA 1 – GRADUAÇÃO DA DOR DOS PACIENTES EQUÍNOS SUBMETIDOS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR ANTES DA APLICAÇÃO DO FÁRMACO ( $p < 0,01$ )

EQÜINOS	GRAU DE DOR
1	3
2	2
3	2
4	2
5	3
6	2
7	3
8	3
9	3
10	3
11	3
12	3
13	3
14	3
15	3

4	Dor gravíssima
3	Dor grave
2	Dor moderada
1	Dor leve
0	Sem dor

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Tempo de Resposta à Aplicação do Sulfato de Morfina

Os resultados obtidos no presente experimento serão demonstrados em tabelas e gráficos conforme se segue:

TABELA 2 – GRADUAÇÃO DA DOR DOS PACIENTES EQÜINOS SUBMETIDOS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR ANTES DA APLICAÇÃO DO FÁRMACO, 1, 6 E 24 HORAS APÓS O TRATAMENTO ( $p < 0,01$ )

EQÜINOS	APLICAÇÃO	1 HORA	6 HORAS	24 HORAS
1	3	3	2	0
2	2	2	1	0
3	2	2	1	0
4	2	2	1	0
5	3	3	2	0
6	2	2	1	0
7	3	3	2	0
8	3	3	2	0
9	3	3	2	0
10	3	3	2	0
11	3	3	2	0
12	3	3	2	0
13	3	3	2	0
14	3	3	2	0
15	3	3	2	0

#### LEGENDA

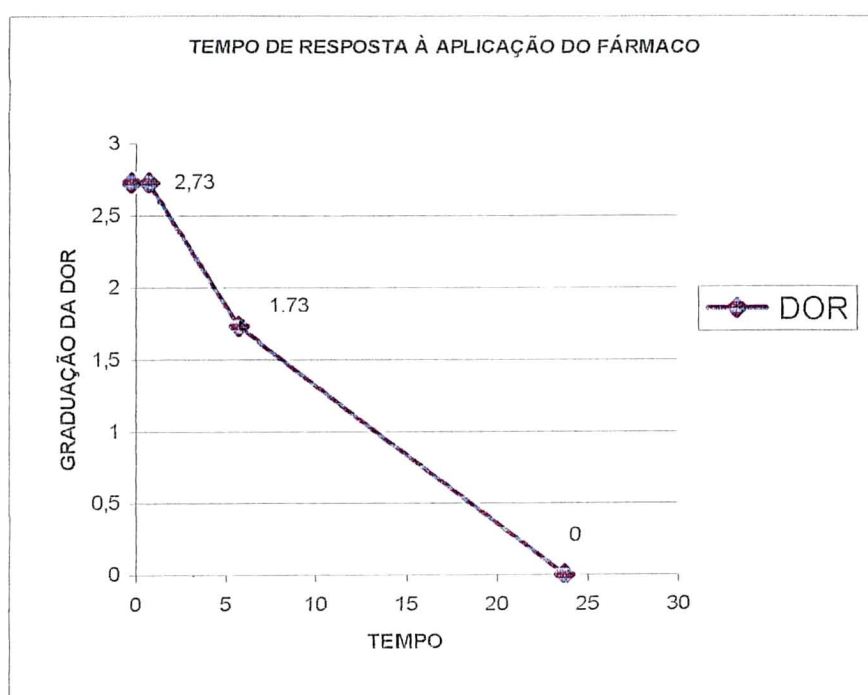
4	Dor gravíssima
3	Dor grave
2	Dor moderada
1	Dor leve
0	Sem dor

Conforme a Tabela 2 de Tempo de Resposta à Aplicação do Fármaco e o Gráfico 1, observa-se que, na primeira hora de aplicação, nenhum animal manifestou resposta ao fármaco injetado e também não ocorreu diminuição da graduação da dor. Às 6 horas e posteriormente às 24 horas, todos os animais do experimento



apresentaram resposta à aplicação do fármaco que variou desde a presença de dor grave (grau 3) até a ausência da dor (grau 0). Estes resultados podem ser melhor visualizados no gráfico a seguir:

GRÁFICO 1 – COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO NO MOMENTO DE APLICAÇÃO DO FÁRMACO, 1, 6 E 24 HORAS APÓS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR EM EQUÍNOS PORTADORES DE LESÃO ARTICULAR



Neste gráfico podemos observar que no momento de aplicação do sulfato de morfina até a primeira hora após sua aplicação, nenhum animal obteve resposta ao fármaco injetado, sendo que às 6 horas e 24 horas após a aplicação do sulfato de morfina, todos os 15 animais responderam à ação analgésica do mesmo.

#### 4.2 Duração da Analgesia após a Aplicação do Sulfato de Morfina Intra-articular em Eqüinos:

Na Tabela 2 e Gráfico 1, na primeira hora de aplicação do fármaco, 11 animais apresentaram-se com dor grave (dor que interfere na dinâmica de locomoção, fazendo com que o mesmo relute em se movimentar) e 4 animais apresentaram-se com dor moderada (movimento com dificuldade ao passo e trote). Nestes 15 animais não ocorreu efeito analgésico do fármaco aplicado naquele momento da pesquisa.

No momento 2, ou seja, após 6 horas da aplicação do fármaco, o efeito analgésico foi verificado em 11 animais que apresentaram-se 1 hora após a aplicação do fármaco com dor grave e passaram a apresentar após 6 horas dor moderada; 4 animais que apresentaram dor moderada na primeira hora, passaram a apresentar 6 horas após a aplicação do fármaco dor leve (animal movimentava-se, mas ao apoiar-se tenta diminuir o tempo de permanência do membro claudicante em apoio).

Após 24 horas da aplicação do fármaco, todos os 15 animais não apresentaram sinais de dor.

Cada um dos quinze animais do experimento recebeu um valor numérico que correspondia à graduação da sua dor no momento de aplicação do fármaco, a fim de serem observados o tempo de resposta à aplicação do mesmo. As graduações designadas foram: *grau 4* para animais que apresentaram *dor gravíssima*; *grau 3* para animais que apresentaram *dor grave*; *grau 2* para animais que apresentaram *dor moderada*; *grau 1* para animais que apresentaram *dor leve* e *grau 0* para animais



que *não apresentaram nenhuma dor* no momento de aplicação do fármaco sendo que a graduação da dor para estes 15 animais totalizou 41 pontos. Fazendo a média aritmética simples destes 15 animais, a mesma foi de 2,73 pontos mantendo-se também 1 hora após a aplicação do fármaco para os mesmos 15 animais

Nas 6 horas posteriores da aplicação do fármaco, os 11 animais que estavam com grau 3 (dor grave) passaram a apresentar grau 2 (dor moderada) e os 4 animais que estavam com grau 2 (dor moderada), passaram a apresentar grau 1 (dor leve) totalizando 26 pontos ; a média aritmética simples para esta hora foi de 1,73 pontos.

Nas 24 horas posteriores à aplicação do fármaco todos os 15 animais totalizaram grau 0 de dor (sem nenhuma dor) o que comprovou, estatisticamente, a eficácia do fármaco.

Na estatística para modelos lineares analisou-se a existência de variância para *tempo* apresentando o valor de  $p < 0,01$  em todas as variáveis pesquisadas, o que não foi significativo, pois com grau de liberdade (GL) 3 ( 4 momentos analisados – 1), a soma dos quadrados foi de 74,8; o quadrado médio foi de 24,93; a frequência foi 158,6 não ocorrendo significância, pois  $p < 1\%$  (0,01). Na variável *dor*, o grau de liberdade (GL) também foi 3 ( 4 momentos analisados – 1), a soma dos quadrados foi 74,8; o quadrado médio foi de 24,9; a frequência foi de 476, não sendo significativo, pois  $p < 1\%$  (0,01).

Tabela 3 – DURAÇÃO DA ANALGESIA APÓS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR EM EQUINOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES (P<0,01)

EQÜINOS	0 hora (aplicação)	1 hora	6 horas	24 horas
1	ASF	NOA	OA	OA
2	ASF	NOA	OA	OA
3	ASF	NOA	OA	OA
4	ASF	NOA	OA	OA
5	ASF	NOA	OA	OA
6	ASF	NOA	OA	OA
7	ASF	NOA	OA	OA
8	ASF	NOA	OA	OA
9	ASF	NOA	OA	OA
10	ASF	NOA	OA	OA
11	ASF	NOA	OA	OA
12	ASF	NOA	OA	OA
13	ASF	NOA	OA	OA
14	ASF	NOA	OA	OA
15	ASF	NOA	OA	OA
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>15</b>

LEGENDA:

ASF – aplicação do sulfato de morfina

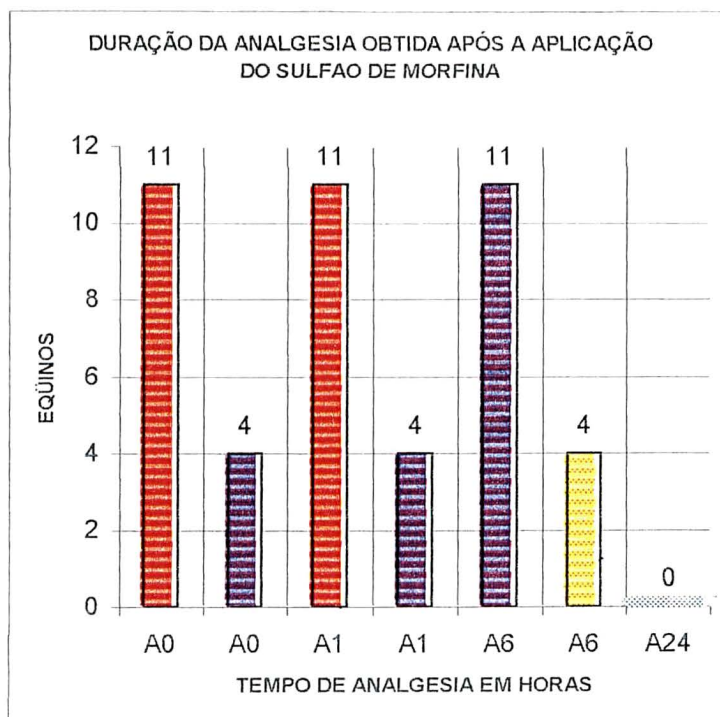
NOA – não ocorreu analgesia

OA – ocorreu analgesia

4	<i>Dor gravíssima</i>
3	<i>Dor grave</i>
2	<i>Dor moderada</i>
1	<i>Dor leve</i>
0	<i>Sem dor</i>

Comparando a Tabela 3 com a Tabela 2, observa-se respectivamente, a ocorrência de analgesia nos animais a partir das 6 horas, momento este em que houve resposta à aplicação do sulfato de morfina.

Gráfico 2 – GRAU DE DOR, PRESENÇA E DURAÇÃO DA ANALGESIA APÓS A APLICAÇÃO DO SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR EM EQUÍNOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES



LEGENDA:

A 0 – aplicação do sulfato de morfina  
 A 1 – 1 hora após a aplicação  
 A 6 – 6 horas após a aplicação  
 A 24 – 24 horas após a aplicação

4	<b>Dor gravíssima</b>
3	<b>Dor grave</b>
2	<b>Dor moderada</b>
1	<b>Dor leve</b>
0	<b>Sem dor</b>

A Escala Analógica Visual apresentou os seguintes resultados:

Conforme a Escala 2, na primeira hora após a aplicação do fármaco, 11 animais manifestaram Grau 3 de dor (dor grave) e 4 animais apresentaram Grau 2 (dor moderada) como se segue na Escala 2.

ESCALA 2 - GRADUAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR DE ACORDO COM A ESCALA ANALÓGICA VISUAL PROPOSTA POR STASHAK (1994) EM EQUÍNOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES

ANIMAIS	ESCALA																			
	APLICAÇÃO					1H					6H					24H				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
1				3					3				2			0				
2			2					2					1			0				
3			2					2					1			0				
4			2					2					1			0				
5			3					3					2			0				
6			2					2					1			0				
7			3					3					2			0				
8			3					3					2			0				
9			3					3					2			0				
10			3					3					2			0				
11			3					3					2			0				
12			3					3					2			0				
13			3					3					2			0				
14			3					3					2			0				
15			3					3					2			0				

LEGENDA

4	<b>Dor gravíssima</b>	<i>Animal permanece em estação ou decúbito</i>
3	<b>Dor grave</b>	<i>Evidente ao passo e acentuada ao trote</i>
2	<b>Dor moderada</b>	<i>Observada ao passo, evidente ao trote</i>
1	<b>Dor leve</b>	<i>Não observada ao passo, mas sim ao trote</i>
0	<b>Sem dor</b>	<i>No andar e no trote, o animal não apresenta dor</i>

Na Escala 2, observa-se que os mesmos 11 animais que apresentavam Grau 3 de dor (dor grave), 6 horas após a aplicação do fármaco passaram a apresentar

Grau 2 (dor moderada); os 4 animais que anteriormente apresentaram Grau 2 (dor moderada) passaram a apresentar Grau 1 (dor leve).

Após 24 horas da aplicação do fármaco, todos os animais não apresentaram sinais de dor (Grau 0).

#### 4.3 Graduação da Claudicação

O Quadro 3 a seguir, o qual demonstra a graduação das claudicações no momento de aplicação do fármaco, quando 11 animais apresentaram Grau III de claudicação grave (claudicação evidente tanto ao passo quanto ao trote) e 4 animais apresentaram Grau II de claudicação moderada (notada ao passo e mais evidente ao trote).

Após 6 horas da aplicação do sulfato de morfina, os 11 animais que apresentaram Grau III de claudicação grave, passaram para o Grau II de claudicação moderada enquanto que os 4 animais que apresentavam-se com Grau II de claudicação moderada, passaram a apresentar Grau I de claudicação I (leve).

Após 24 horas da aplicação do sulfato de morfina, todos os animais apresentaram-se com Grau 0, ou seja, nenhum animal apresentou sinais de claudicação.

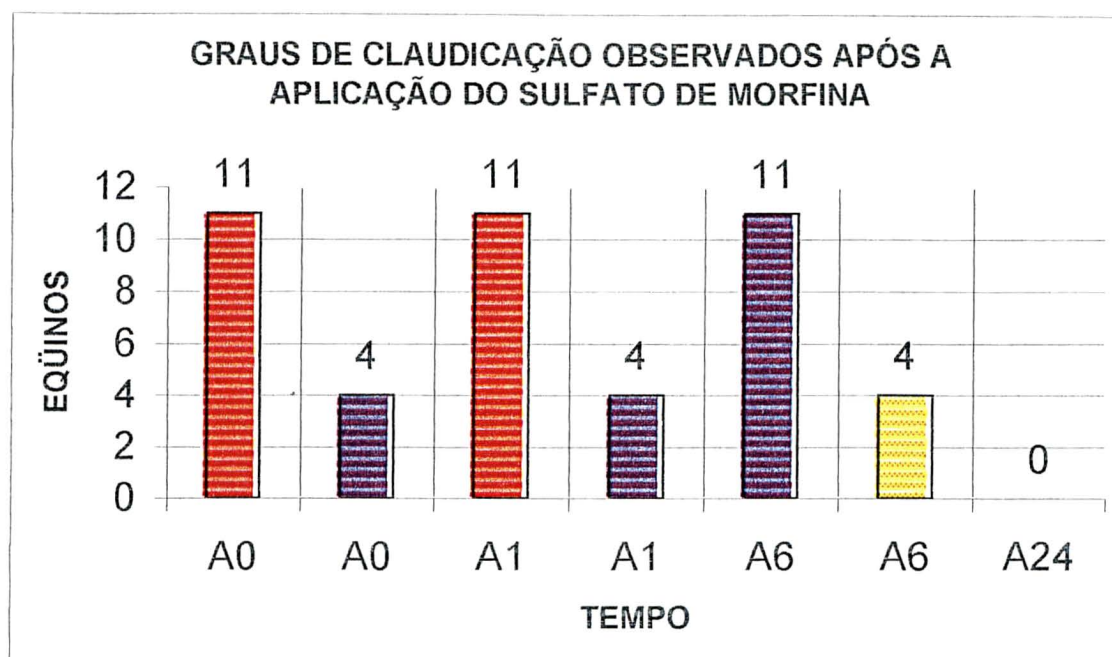


QUADRO 3 – GRADUAÇÃO DA CLAUDICAÇÃO DIAGNOSTICADA EM EQÜINOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES

ANIMAIS	GRAUS DE CLAUDICAÇÃO																				
	APLICAÇÃO					1 H					6 H					24 H					
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
1				3					3				1								
2			2					2				1									
3			2					2				1									
4			2					2				1									
5			3					3				2									
6			2					2				1									
7			3					3				2									
8			3					3				2									
9			3					3				2									
10			3					3				2									
11			3					3				2									
12			3					3				2									
13			3					3				2									
14			3					3				2									
15			3					3				2									

GRAU DE DOR		GRAU DE CLAUDICAÇÃO	
4	<i>Dor gravíssima</i>	GRAU IV	– CLAUDICAÇÃO SEM SUPORTAR PESO
3	<i>Dor grave</i>	GRAU III	– CLAUDICAÇÃO GRAVE
2	<i>Dor moderada</i>	GRAU II	– CLAUDICAÇÃO MODERADA
1	<i>Dor leve</i>	GRAU I	– CLAUDICAÇÃO LEVE
0	<i>Sem dor</i>	GRAU 0	– MARCHA NORMAL

GRÁFICO 3 – GRAUS DE CLAUDICAÇÃO OBSERVADOS APÓS A APLICAÇÃO DE 4 MG DE SULFATO DE MORFINA INTRA-ARTICULAR EM EQUÍNOS PORTADORES DE AFECÇÕES ARTICULARES



LEGENDA:

GRAU DE DOR		GRAU DE CLAUDICAÇÃO
4	<i>Dor gravíssima</i>	GRAU IV – CLAUDICAÇÃO SEM SUPORTAR PESO
3	<i>Dor grave</i>	GRAU III – CLAUDICAÇÃO GRAVE
2	<i>Dor moderada</i>	GRAU II – CLAUDICAÇÃO MODERADA
1	<i>Dor leve</i>	GRAU I – CLAUDICAÇÃO LEVE
0	<i>Sem dor</i>	GRAU 0 – MARCHA NORMAL

#### 4.4 Efeitos Colaterais

Os pacientes utilizados neste experimento não apresentaram efeitos colaterais em 1 hora, 6 horas e 24 horas após a aplicação do sulfato de morfina via intra-articular quais sejam: incoordenação motora, excitação, alterações de

comportamento, depressão respiratória, vasodilatação periférica, bradicardia, prurido ou edema localizado.

Os exames físicos realizados abrangendo FC (frequência cardíaca), FR (frequência respiratória), TC (temperatura corporal), coloração das mucosas (conjuntival, oral, nasal, vulvar) não apresentaram alterações durante as fases do experimento.



## 5 DISCUSSÃO

A utilização do sulfato de morfina por via intra-articular não apresentou quadro de excitação, motilidade gástrica, bradicardia, sudorese, liberação de histamina como relatado por DHUTIE, D. J. R. & NIMMO, S. W. (1987) e GOODMAN & GILMANN (1996).

STEIN et al (1991) realizaram seus estudos em humanos utilizando 0,5 a 1 mg de morfina associada com outros fármacos (naloxona e solução salina), observando os efeitos analgésicos da morfina em aplicação IA comparado com a administração IV após a cirurgia artroscópica de joelho obtendo efeitos similares aos verificados neste experimento.

Também na espécie humana, ROSSELAND et al (1999), RITTER et al (1999), McSWINEY et al (1983), KALSO et al (1997) obtiveram efeitos analgésicos satisfatórios no uso intra-articular de morfina nas concentrações de 1 a 2 mg, 10 mg, 5 mg e 0,5 a 5 mg, respectivamente com associação de bupivacaína em uma única amostragem de indivíduos. Esses autores utilizaram doses diferentes do fármaco obtendo resultados positivos de analgesia em seres humanos. Neste estudo (uma única dosagem de 4 mg de morfina para todos os indivíduos) independente do grau de intensidade da dor que apresentaram, os resultados obtidos demonstram a efetividade da ação do sulfato de morfina aplicada nos animais pesquisados.

McSWINEY et al (1983) utilizaram 2 mg de morfina intrarticular associada à bupivacaína (0,25%), sendo que não foram observados efeitos analgésicos

satisfatórios após artroscopia de joelho em seres humanos. Apesar da dose ser considerada alta quando comparada com este experimento, os resultados não foram efetivos

JOSH et al (1992) utilizaram 5 mg de morfina com eficácia analgésica e duração de até duas horas após a aplicação, quando realizaram artroscopia de joelho em humanos. Neste experimento, a dose de 4 mg de morfina intra-articular resultou em analgesia satisfatória 24 horas após a aplicação do fármaco.

HAYNES et al (1994) mostraram que a utilização de morfina intrarticular foi efetiva de 3 a 6 horas para analgesia em cirurgias ortopédicas em humanos diferente dos eqüinos deste experimento, que apresentaram analgesia duradoura. Após 24 horas de aplicação do fármaco, nenhum dos animais apresentou sinais de dor ou de claudicação.

Citando CORNELISSEN et al (1998), o mesmo observou que a idade pode ser responsável pela perda de inervação local. Nos eqüinos, um grande número de fibras são encontradas nos locais de inervação de ligamentos, as quais têm papel de propriocepção. Essas fibras podem ser importantes na manutenção da função normal do sistema locomotor. Na ausência dos reflexos, o alcance normal da articulação será excedido nos tecidos articulares e periarticulares sujeitos a um trauma mecânico o qual levará a uma degeneração articular.

Para esta pesquisa, os estudos de NIXON, A. J. & CUMMINGS, J. F. (1994) foram valiosos, pois com a utilização da morfina intra-articular em humanos, eles relataram a existência da Substância P associada aos efeito analgésico da mesma.

Ainda os mesmos autores, identificaram o undecapeptídeo Substância P, no osso subcondral da articulação metacarpo-falangeana eqüina. As fibras aferentes imunorreativas à Substância P no osso subcondral eqüino são pequenas, amielinizadas e tortuosas. Esta substância é um neurotransmissor responsável pela liberação de prostaglandina PGE<sub>2</sub> e de enzimas que determinam a degeneração da matriz cartilaginosa onde os processos inflamatórios se instalam.

KIRKER-HEAD (2000) verificou que há um aumento significativo das concentrações de Substância P e PGE<sub>2</sub> no líquido sinovial das articulações osteoartríticas dos eqüinos, e que estas biomoléculas estão envolvidas no processo inflamatório. O mesmo autor observou que a indução química de inflamação articular pode estimular substancialmente a liberação de Substância P e PGE<sub>2</sub> que naturalmente desenvolvem a doença.

KIRKER-HEAD et al (2000), NIXON, A . J. & CUMMINGS, J. F. (1994), CARON et al (1992), LOTZ et al (1988), CORNELISSEN et al (1998), WALKER (1978), SIEGEL et al (1994), OEHME, P. & KRIVOY, W. A . (1983), PERT et al (1974), MARSHALL et al (1990) comentam a hipótese de que a Substância P exerce importante papel na etiopatogenia da doença articular clínica, fixando uma fase de estratégias terapêuticas analgésicas mais modernas e para posteriores estudos sobre o tema, admitindo que o uso terapêutico de opióides têm um efeito moderador na liberação da Substância P nas fibras nervosas aferentes periféricas, através de sua interação com receptores  $\sigma$  e  $\mu$ . Isto nos permite supor (embora não tenha sido objeto deste estudo) ser este peptídeo o responsável pelos resultados obtidos, pois a

Substância P encontra-se em grande concentração em tecidos inflamados, sendo mediadora da inflamação e ao mesmo tempo atuando como um receptor opióide, confirmando os dados do presente experimento que proporcionou a analgesia efetiva nos eqüinos portadores de afecções articulares. A morfina age pois, bloqueando a liberação da Substância P (neurotransmissor), evitando desta forma a progressão de processos inflamatórios no tecido lesado.

A duração da analgesia efetiva com a utilização da morfina está atribuída à sua molécula que é hidrofílica e também pela sua baixa solubilidade lipídica, perdurando assim a meia vida do fármaco; tais estudos relatados por WEINBERG et al (1988), NEUMANN et al (1982), YAKSH & NOUEIHED (1985) confirmam os resultados obtidos neste experimento, que apontaram a completa analgesia 24 horas após a sua aplicação e o tempo de latência prolongado que observou-se em todos os animais pesquisados.

## 6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos na presente pesquisa, pode-se concluir que:

1. O sulfato de morfina, na dose de 4 mg, mostrou-se eficaz para a analgesia *intra-articular* em eqüinos controlando efetivamente a dor;
2. A morfina, na dose utilizada de 4 mg por via *intra-articular*, proporcionou analgesia de 6 a 24 horas em eqüinos portadores de afecções articulares;
3. A aplicação de morfina *intra-articular* não interfere na *deambulação* dos animais proporcionando aos mesmos condições de efetuarem a *dinâmica* de locomoção com andar confortável, sem sinais de *claudicação*;
4. Observou-se a completa ausência de efeitos colaterais sistêmicos em consequência da administração do sulfato de morfina *intra-articular* durante o período de observação clínica;

## REFERÊNCIAS

- 1 ALWAN, W. H.; CARTER, S. D.; DIXON, J. B.; BENNETT, D.; MAY, S. A. & EDWARDS, G. B. . Interleukin-1-like activity in sinovial fluids and sera of horses with arthritis. **Rev. Vet. Sci.** , London, v. 51. n. 1. p. 72-77. 1991.
- 2 AUGUY-VALETTE, A .; CROSS, J.; GOUARDERES, C. H. Morphine analgesia and cerebral opiate receptors : a developmental study. **Br. J. Pharmacol.**, London, v. 63, n. 2, p. 303-308, 1978.
- 3 AWOUTERS, F.; NIEMEGGERS, C. J. E.; JANSSEN, P. A . J.. Pharmacology of antidiarrheal drugs. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** , Palo Alto. CA. v. 23. p. 279-301, 1983.
- 4 BALLANTYNE, J.C.; LOACH, A .B.; CARR, D.B. Itching after epidural and spinal opiates. **Pain**, Amsterdam, v. 33, n. 2, p. 149-160. 1988.
- 5 CARON, J. P.; BOWKER, R. M.; ABHOLD, R. H.; TOPPIN, D. S. ; SONEA, I. M. & VEX, K. B.. Substance P in the synovial membrane and fluid of the equine middle carpal joint. **Equine Vet. J.**, London, v. 4, n. 5. p. 364-366. 1992.
- 6 CHAN, G. L. ; MATZKE, G. R. . Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics opiod analgesics. **Drug Intell. Clin. Pharm.**, Cincinnati, v. 21, n. 10, p. 773-783, 1987.
- 7 CHAVKIN, C.; JAMOS, I. F. ; GOLDSTEIN, A . . Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor. **Sci.**, Washington. v. 215. n. 4531, p. 413-415, 1982.
- 8 COMBIE, J. D.; NUGENT, T. E. & TOBIN, T.. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse quantitative detection of morphine in equine blood and urine and logit-Log transformations of this data. **Am. J. Vet. Res.**. Chicago. v. 42, n. 9, p. 1523-1530, 1983.

- 9 CORNELISSEN, B. P. M.; BUMA, P.; RIJKENHUIZEN, A . B. M. & BARNEVELD, A .. Innervation of the equine mature and immature proximal sesamoid bone by calcitonin gene-related peptide and substance P – containing nerves. **Am. J. Vet. Res.** , Chicago, v. 59, n. 11, p. 1378-1385, 1998.
- 10 COUPAR, I. M. . Opioid action of the intestine: the importance of the intestinal mucosa. **Life Sci.**, Elmsford, v. 41, n. 8, p. 917-925, 1987.
- 11 DAVIS, L. E. ; DONNELLY, E. J. . Analgesic drugs in the cat. **J. M. Vet. Med. Associ.** , Chicago, v. 153, n. 9, p. 1161-1167, 1968.
- 12 DOOLEY, C. P. ; SAAD, C. ; VALENZUELA, J. E. . Studies of the role of opioids in control of human pancreatic secretion. **Dig. Dis. Sci.**, NY, v. 33. n. 5, p. 598-604, 1988.
- 13 DUTHIE, D. J. R. ; NIMMO, W. S. . Adverse effects of opioid analgesic drugs. **Br. J. Anaesth.** , Oxford, v. 59, n. 1, p. 61-77, 1987.
- 14 EGAN, T. M. ; NORTH, R. A . . Both mu and delta opiate receptors exist on the same neuron. **Sci.** , Washington, v. 214, n. 4523, p. 923-924, 1981.
- 15 GOLDSTEIN, A . . Enkephalins, opiate receptors, and general anesthesia. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 49, n. 1, p. 1-2, 1978.
- 16 GILMAN, A . G. .; RALL, T. W.; NIES. A . S. & TAYLOR, P. . As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 9 ed. 1996.
- 17 GRÖNBLAD, M.; KONTTINEN, Y. T.; KORKALA, O .; LIESI, P.; HUKKANEN, M. & POLAK, J. M.. Neuropeptides in Synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **J. Rheumatol.**, Toronto, v. 15, n. 2, p. 1807-1810, 1988.
- 18 GROSSMAN, A . .Opioids and stress in man. **J. Endocrinol.** , Bristol, v. 119, n. 3, p. 377-381, 1988.
- 19 GUSTAFSSON, L. L.; WIESENFELD-HALLIN, Z. . Spinal opioid analgesia. A critical update. **Drugs**, Sydney, v.35, n.6, p. 597-603, 1988.
- 20 HARVEY, A . R. . Neurophysiology of reumathic pain. **Baillieres – Clin. Rheumatol.**, London, v.1, n.1, p. 1-26, 1987.

- 21 HAYNES, T. K.; APPADURAI, I. R.; POWER, I.; ROSEN, M. & GRANT, A. .  
Intra-articular morphine and bupivacaine analgesia after arthroscopic knee  
surgery. **Anaesthesia**, London, v. 49, n. 1, p. 54-56, 1994.
- 22 HELLEBREKERS, L. J. **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002.
- 23 HO, S. T.; WANG, J. J.; TANG, J. J. S.; LIAW, W. O. & HO, C. M.. Pain relief  
after arthroscopy knee surgery: intravenous morphine, epidural morphine, and  
intra-articular morphine. **Clin. J. pain**, New York, v. 16, n. 2, p. 105-109, 2000.
- 24 HOLADAY, J. W. . Cardiovascular effects of endogenous opiate systems.  
**Annu. Rev. Toxicol.**, Palo Alto, CA, v. 23, p. 541-594, 1983.
- 25 HOWLETT, T. A. .; REES, L. H. .Endogenous opioid peptides and  
hypothalamo-pituitary function. **Annu. Rev. Physiol.**, Palo Alto, CA, v. 48, p.  
527-537, 1986.
- 26 JOSHI, G. P.; MCCARROLL, S. M.; COONEY, C. M.; BLUNNIE, W. P.;  
O'BRIEN, T. M. & LAWRENCE, A. J.. Intra-articular morphine for pain relief  
after knee arthroscopy. **J. Bone Surg.**, Boston, v. 74, n. 5, p. 749-751, 1992.
- 27 KAIKO, R. F. .Age and morphine analgesia in cancer patients with  
postoperative pain. **Clin, Pharmacol. Ther.**, St. Louis, MO, v.28, n.6, p.823-  
826, 1980.
- 28 KALSO, E.; TRAMER, M. R.; CARROLL, D. ; McQUAY, H. J. & MOORE. R. A  
. Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative and  
systematic review. **Pain**, Amsterdam, v. 71, p. 127-134, 1997.
- 29 KELLGREN, J. H.; SAMUEL, E. P. . The sensitivity and innervation of the  
articular capsule. **J. Bone Surg.**, v. 32B, p. 84-92. 1950.
- 30 KIRKER-HEAD, C. A. .; CHANDMA, V. K.; AGARWAL, R. K.; MORRIS, E. A. .;  
TIDWELL, A. .; O'CALLAGHAN, M.; RAND, W. & KUMAR, M. S. A. ., et al.  
Concentrations of substance P and prostaglandin E2 in synovial fluid of normal  
and abnormal joints of horses. **Am. J. Vet. Res.**. Chicago, v. 61. n. 6, p. 714-  
718. 2000.
- 31 KNOLL, J. . Two kinds of opiate receptor. **Pol. J. Pharmacol. Pharm.**,  
Krakow, v. 29, n. 3, p. 165-175, 1977.



- 32 KLOOB, G. F.; BLOOM, F. E. . Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. **Sci.**, Washington, v. 242, n. 4879, p. 715-723, 1988.
- 33 KROMER, W. . Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. **Pharmacol. Rev.**, Baltimore, v.40, n.2, p. 121-162, 1988.
- 34 LEMBECK, F.; HOLZER, P. . Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasion. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.**, Berlin, v. 310, n. 2, p. 175-183, 1979.
- 35 LEWIS, J.; MANSOUR, A. ; KHACHATURION, H.; WATSON, S. J. & AKIL, H.. Opioids and pain regulation. **Pain and headache**, Basel, v. 9, p. 129-159, 1987.
- 36 LOTZ, M.; CARON, D. A . & VAUGHAN, J. H.. Substance P activation of rheumatoid Synoviocytes: neural pthway in pathogenesis of arthritis. **Sci.**, Washington, DC, v. 235, n. 4791, p. 893-895, 1988.
- 37 MANARA, L.; BIANCHETTI, A . . The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. **Annu. Rev. Pharmacol.**, Palo Alto, CA, v. 25, p. 249-273, 1985.
- 38 MARSHALL, K. W.; CHIU, B.; INAMN, R.D. . Substance P and arthritis: analysis of plasma and synovial fluid levels. **Arthritis and Rheum.**, Atlanta, v. 33, n. 1, p. 87-90, 1990.
- 39 MARTIN, W. R. . Pharmacological of opioids. **Pharmacol. Rev.**, Baltimore, v. 35, n. 4, p. 283-323, 1983.
- 40 McQUAY, H. J. . Phamacological treatment of neuralgic pain. **Cancer Surv.**, Oxford, v. 7, n. 1, p. 141-159, 1988.
- 41 McSWINEY, M. M.; JOSHI, G. P.; KENNY, P. & McCARROLL, S. M.. Analgesia following arthroscopic knee surgery. A controlled study of intra-articular morphine, bupivacaine or both combined. **Anaesth. Intensive Care**. Sydney, v. 21, n. 2, p. 201-203, 1983.
- 42 MONK, J. . Sulfentanil: A review pharmacological properties and therapeutic use. **Drugs**, Sydney,v. 36, n. 3, p. 286-313, 1988.

- 43 MORRIS, E. A. ; McDONALD, B. S.; WEBB, A. C. & ROSENWASSER, L. J..  
Identification of interleukin-1 in equine osteoarthritic joint effusions. **Am. J. Vet. Res.**, Chicago, v. 51, n. 1, p. 59-64, 1990.
- 44 MUIR, W. W.; SKADA, R. T.; SHEEHAN, W.. Power and T.E., **Equine Pharmacology**, Proceedings of the 2<sup>nd</sup> Equine Pharmacology Symposium, Golden, Colo: American Association of Equine Practicioners, p.173, 1978
- 45 NEUMAN, P. B.; HENRIKSEN, H.; GROSMAN, N. & CHRISTENSE, C. B..  
Plasma morphine concentrations during chronic oral administration in patients with cancer pain. **Pain**, Amsterdam, v. 13, n. 3, p. 247-252, 1982.
- 46 NIXON, A. J.; CUMMINGS, J. F. . Substance P immunohistochemical study of the sensory innervation of normal subchondral bone in the equine metacarpophalangeal joint. **Am. J. Vet. Res.**, Chicago, v. 55, n. 1, p. 28-33, 1994.
- 47 OEHME, P.; KRIVOY, W. A. .5 HT and narcotic induced hypothermia. **Trends Pharmacol. Sci.** , Elmsford, v.4, p. 521, 1983.
- 48 OKA, T. . HT and narcotic-induced hypothermia. **Gen. Pharmacol.**, Elmsford, v. 9, n. 3, p. 151-154, 1978.
- 49 PAUL, D.; STANDIFER, K. M.; INTURRISI, C. E. & PATERNACK, G. W..  
Pharmacological characterization of morphine-6 B-glucoronide, a very potent morphine metabolite. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 251, n. 2, p. 477-483, 1989.
- 50 PERT, C. B.; APOSHIAN, D.; SNYDER, S. H. .Phylogenetic distribution of opiate receptor binding. **Brain Res.**, Amsterdam, v. 75, n. 2, p. 356-361, 1974.
- 51 PETTIPHER, E. R.; HENDERSON, B.; MONCADA, S. & HIGGS, G. A. ..  
Cartilage proteoglycan depletion in acute and chronic antigen-induced arthritis. **Arthritis and Rheum.**, Atlanta, v. 32, n. 5, p. 601-607, 1989.
- 52 PETTIPHER, E. R. . et al. Leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan loss in immune arthritis in the rabbit. **Br. J. Pharmacol.**, London, v. 95, n. 1, p. 169-178, 1988.

- 53 PHANEUF, L. P.; GRIVEL, M. L.; RUCKEBUSH, Y. . Eletromyenterography during normal gastro-intestinal activity, painful or non-painful colic and morphine analgesia, in the horse. **Can. J. Comp. Med.**, Ottawa, v. 36, n. 2, p. 138-144, 1972.
- 54 RITTER, M. A . ; KHOELER, M.; FARIS, P. M. and MEDING, J. B. . Intra-articular morphine and/or bupivacaine after total knee replacement. **J. Bone Surg.**, v.81, p. 301-303, 1999.
- 55 ROSSELAND, L. A . ; STUBHAUG, a . ; SKOGLUNG, A . BREIVIK, H. .**Acta Anaesthesiol Scand** , v. 43, p. 252-257, 1999.
- 56 ROTH, A . ; KEREN, G.; GLUCK, A . ; BRAUN, S. & LANAIDO, S.. Comparison of nalbuphine hydrochloride versus morphine sulfate for acute myocardial infarction with elevated pulmonary artery wedge pressure. **Am. J. Cardiol.**, New York, v. 62, n. 9, p.551-555, 1988.
- 57 SANCHEZ, E.; TEPHLY, T. R. .Morphine metabolism. 1. Evidence for separate enzymes in the glucoronidation of morphine and p-nitrophenol by rat hepatic microsomes. **Drug Metab. Dispos.**, Baltimore, v. 2, n. 3, p. 247-253, 1974.
- 58 SAWE, J.; DAHISTRON, B.; PAALZOW, L. & RANE, A .. Morphine kinetics in câncer patients. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, MO, v. 30, n. 5, p. 629-635, 1981.
- 59 SETHNA, D. H.; MOFFITH, E. A . ; GRAY, R. J.; BUSELL, J.; RAYMOND, M.; CONKDIN, C.; SHELL, W. E. & MATLOFF, J. M.. Cardiovascular effects of morphine in patients with coronary arterial disease. **Anesth. Analg.**, New York, v. 61, n. 2, p. 109-114, 1982.
- 60 SHEMANO, I. WENDEL, H. .Effects of meperidine hydrochloride and morphine sulfate on the lung capacity of intact dogs. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, Baltimore, v. 149, n. 3, p. 379-384, 1965.
- 61 SIBINGA, N. E. S.; GOLDSTEIN, A. . Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. **Annu. Rev. Immunol.**, Palo Alto, CA, v. 6, p. 219-249, 1988.

- 62 SIMONDS, W. F. . The molecular basis of opioid receptor function. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 9, n. 2, p. 200-212, 1988.
- 63 SNYDER, S. H. . Drugs and neurotransmitter receptors in the brain. **Sci.**, Washington, v. 224, n. 4644, p. 22-31, 1984.
- 64 SPECTOR, S.; VESELL, E. S. . Disposition of morphine in man. **Sci.**, Washington, v. 174, n. 7, p. 421-422, 1971.
- 65 STASHAK, T. S. . Diagnóstico da claudicação. In: ADAMS, O . R. . **Claudicação em eqüinos segundo Adams**. 4 ed.. São Paulo: Roca, p. 101-159, 1994.
- 66 STEIN, C.; COMISEL, K. HEIMERL, E.; YASSOURIDIS, A .; LEHRBERGER, K.; HERZ, A . & PETER, K.. Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery. **The N. Engl. J. Med.**, Waltham, v. 325, n. 16, p. 1123-1126, 1991.
- 67 TURKER, R. K.; KAYMAKCALAN, S. . Effects of morphine and nalomorphine on the intestinal motility of the cat. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.** , Ghent, Belgica, v. 193, n. 2, p. 397-404, 1971.
- 68 VATNER, S. F.; MARSH, J. D.; SWAIN, J. A. . Effects of morphine on coronary and left ventricular dynamics in conscious dogs. **J. Clin. Invest.**. New York, v. 55, n. 2, p. 207-217, 1975.
- 69 WALKER, J. M.; AKIL, H.; WATSON, S. J. E.; YOUNG, E.; LEWIS, M. E. & KHACHATURIAN, H.. Nonopiate effects of dynorphin and des-Tyr-dynorphin. **Sci.**, Washington, v. 218, n. 4577, p. 1136-1138, 1982.
- 70 WALKER, R. J. . Polypeptides as central transmitters. **Gen. Pharmacol.**, Elmsford, v. 9, n. 3, p. 129-138, 1978.
- 71 WATSON, S. J.; WALKER, J. M.; AKIL, H.; YOUNG, E.; LEWIS, M. E. & KHACHATURIAN, H.. Comparison of the distribution of dynorphin systems and enkephalin systems in brain. **Sci.**, Washington, DC, v. 218, n. 4577, p. 1134-1136, 1982.

- 72 WEINBERG, D. S.; INTURRISI, C. E.; REIDENBERG, B.; MOULIN, D. W.; NIP, T. J.; WALLENSTEIN, S.; HOUDE, R. W. & FOLLEY, K. M.. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, MO, v. 44, n. 3, p. 335-342, 1988.
- 73 WHITNALL, M. H.; GAINER, H.; COX, B. M.. Dynosphin – A- (1-8) is contained vasopressin neurosecretory vesicles in rat pituitary. **Sci.**, Washington, DC, v. 222, n. 4628, p. 1137-1139, 1983.
- 74 WISE, R. A.; BOZARTH, M.A. .A psychomotor stimulant theory of addiction. **Psychol. Rev.**, Washington, v. 94, n. 4, p. 469-492, 1987.
- 75 YAKSH, T. L. . CNS mechanisms of pain and analgesia. **Cancer Surv.**, Oxford, v. 7, n. 1, p. 5-28, 1988.
- 76 YAKSH, T. L.; NOUEIHED, R. . The physiology and pharmacology of spinal opiates. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, Palo Alto, CA, v. 25, p. 433-462, 1985.
- 77 ZALOGA, G. P.; HOSTINSKY, C.; CHERNOW, B. .Endogenous opioid peptides: critical care implications. **Heart & Lung**, St. Louis, MO, v. 13, n. 4, p. 421-430, 1984.