

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

Natalya Maldonado Moreno

**EFEITOS DA METADONA NA MOTILIDADE INTESTINAL E NO ESCORES DE
DOR EM EQUINOS SUBMETIDOS A ORQUIECTOMIA EM POSIÇÃO
QUADRUPEDAL**

Belo Horizonte
2023

Natalya Maldonado Moreno

**EFEITOS DA METADONA NA MOTILIDADE INTESTINAL E NO ESCORES DE
DOR EM EQUINOS SUBMETIDOS A ORQUIECTOMIA EM POSIÇÃO
QUADRUPEDAL**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em ciência animal da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Área de Concentração: Medicina e Cirurgia Veterinária

Orientadora: Profa. Dra. Suzanne Lilian Beier

Belo Horizonte
Escola de Veterinária – UFMG
2023

M843e

Moreno, Natalya Maldonado, 1995 -

Efeitos da metadona na motilidade intestinal e nos escores de dor em equinos submetidos a orquiectomia em posição quadrupedal / Natalya Maldonado Moreno . – 2023.
83 f.il

Orientadora: Suzanne Lilian Beier

Dissertação (Mestrado) apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais para obtenção do título de Mestre em Ciência animal.

Área de Concentração: Medicina e Cirurgia Veterinária.

Inclui Bibliografia

Inclui Anexos

1. Equino - Teses - 2. Diagnóstico por imagem - Teses – 3. Ciência animal - Teses –
I. Beier, Suzanne Lilian - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária
III. Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes – CRB2569

Biblioteca da Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

FOLHA DE APROVAÇÃO

NATALYA MALDONADO MORENO

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração Medicina e Cirurgia Veterinárias.

Aprovado(a) em 17 de fevereiro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Suzane Lilian Beier - Orientador(a)

Dr.(a). Rafael Resende Faleiros

Dr.(a). Silvia Renata Gaido Cortopassi



Documento assinado eletronicamente por **Suzane Lilian Beier, Coordenador(a) de curso**, em 17/02/2023, às 13:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Resende Faleiros, Professor do Magistério Superior**, em 17/02/2023, às 14:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Silvia Renata Gaido Cortopassi, Usuário Externo**, em 17/02/2023, às 14:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2052518** e o código CRC **0E548C65**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO - NATALYA MALDONADO MORENO

Às 09:00 horas do dia 17 de fevereiro de 2023, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Comissão Examinadora de Dissertação, para julgar, em exame final, a defesa da dissertação intitulada:

"EFEITOS DA METADONA NA MOTILIDADE INTESTINAL E NO ESCORES DE DOR EM EQUINOS SUBMETIDOS A ORQUIECTOMIA EM POSIÇÃO QUADRUPEDAL"

Como requisito final para a obtenção do Grau de **Mestre em Ciência Animal**, área de concentração em **Medicina e Cirurgia Veterinárias**. Abrindo a sessão, o(a) Presidente da Comissão, **Suzane Lilian Beier**, após informar o aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa de Dissertação, passou a palavra ao candidato (a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Comissão se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da dissertação, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

Examinador / Prof. (a) / Dr. (a)	Aprovado(a)	Reprovado(a)
Suzane Lilian Beier	X	
Rafael Resende Faleiros	X	
Silvia Renata Gaido Cortopassi	X	

Face os resultados, o (a) aluno (a) foi considerado(a):

Aprovado(a)	X	Reprovado(a)	
-------------	---	--------------	--

Para concluir o Mestrado, o(a) candidato(a) deverá entregar a versão final da dissertação, acatando, se houver, as modificações sugeridas pela banca, e a comprovação de submissão de pelo menos um artigo científico em periódico recomendado pelo Colegiado dos Cursos. Para tanto, terá o prazo máximo de 60 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo(a) Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o(a) Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 17 de fevereiro de 2023.

Assinatura dos membros da banca:



Documento assinado eletronicamente por **Suzane Lilian Beier, Coordenador(a) de curso**, em 17/02/2023, às 13:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Resende Faleiros, Professor do Magistério Superior**, em 17/02/2023, às 14:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Silvia Renata Gaido Cortopassi, Usuário Externo**, em 17/02/2023, às 14:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2052508** e o código CRC **3BE4070A**.

Este trabalho é todo dedicado aos meus pais e irmãos, pois é graças ao seu esforço que hoje posso concluir o mestrado. Também dedico este trabalho às minhas duas instituições de ensino, Universidade do Tolima e Universidade Federal de Minas Gerais, bem como a todos os professores que me ajudaram ao longo desta caminhada, e que me influenciaram na minha trajetória profissional.

AGRADECIMENTOS

A minha família, meu pai Vicente Maldonado, minha mãe Maria Nasly Moreno, meus irmãos Johana, Jeferson e Daniela Maldonado, meu cunhado Sergio Arango, minha tia Luz Dary Saavedra e a Deus por me ajudar a superar todos os obstáculos ao longo desta jornada, por me incentivarem nos momentos mais difíceis e entenderem minha ausência para realizar um sonho fora de casa.

Aos meus professores de graduação e pós-graduação, pelos ensinamentos que me permitiram ser um melhor profissional, e que me levo na conclusão deste trabalho.

A minha orientadora do mestrado, professora Suzane Lilian Beier, por sempre me mostrar seu apoio, confortar-me nos momentos de angústia e permitir ser parte da sua equipe de trabalho.

A meu amado Pedro Riquetti, pelo apoio incondicional, paciência, compreensão e por sempre estar presente nos momentos difíceis com palavras de incentivo.

A meus amigos Camilo Osorio, Jazmine Castro, Luis Torres, Mariana Araujo, Paola Fresneda e Thamires Da silva que sempre estiveram ao meu lado, por sua amizade incondicional e o apoio demonstrado durante todo o período do mestrado.

Aos meus colegas, Felipe Colmenares, Felipe Gaia, Julia Moreira e Marina Lopes pelo companheirismo, ajuda e troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como profissional. Especialmente a Felipe Colmenares e Julia Moreira que mostraram seu apoio durante o desenvolvimento e conclusão da pesquisa.

A todos os que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho, participando direta ou indiretamente do desenvolvimento desta pesquisa, enriquecendo meu processo de aprendizagem. Especialmente Residentes e alunos da Graduação Universidade Federal de Minas Gerais.

À Universidade Federal de Minas Gerais, por me aceitar e permitir a realização dos meus estudos, essencial no meu processo de formação profissional. A capes pelo apoio financeiro durante parte do meu mestrado.

“ Sedare dolorem opus divinum est”
(Hipócrates)

“Aliviar a dor é uma obra divina ”
(Hipócrates)

RESUMO

Ao considerar sedação ou anestesia geral em cavalos, uma abordagem multimodal é preferida a um único medicamento, o que inclui a associação de agonistas alfa-2 adrenérgicos, fenotiazinas e/ou opioides. Esta administração parece minimizar os efeitos adversos dos fármacos usados individualmente. Na atualidade, o uso de opioides em cavalos ainda é limitado devido ao risco de estimulação simpática, excitação, bem como diminuição da motilidade intestinal. O objetivo do presente estudo foi demonstrar se a metadona combinada com acepromazina e detomidina produz menores escores faciais de dor com efeitos adversos mínimos na motilidade intestinal de cavalos submetidos a orquiectomia. A população do estudo incluiu 19 cavalos machos inteiros, sem raça definida e hígidos. Os cavalos foram divididos em dois grupos aleatoriamente. Grupo 1- ADM, n: 10 (Acepromazina 0,05mg/kg) + (Detomidina 10 µg/kg) + (Metadona 0,05mg/kg) via intravenosa (IV) ou Grupo 2- ADS n:9 (Acepromazina 0,05mg/kg) + (Detomidina 10µg/kg) + (Solução salina fisiológica) via IV, ambos os grupos receberam meloxicam 0,6 mg/kg no pós-cirúrgico. As avaliações realizadas foram: motilidade intestinal mediante auscultação abdominal nos quatro quadrantes abdominais e ultrassonografia de quatro segmentos intestinais (duodeno descendente (USDou), corpo do ceco (USCEC), cólon ventral direito (USCVD) e cólon ventral esquerdo (USCVE), assim como dilatação do estômago e avaliação facial da dor mediante escala da Universidade de Utrecht para equinos (EQUUS-FAP). Isto foi realizado em sete momentos, pelo mesmo avaliador cego ao tratamento: tempo 1 (T1): 1 dia antes do procedimento, tempo 2 (T2): antes do procedimento, (T3, T4, T5, T6 e T7): 1, 2, 4, 6 e 8 horas após aplicação de ADS ou ADM. Este é um ensaio clínico controlado e randomizado. Os resultados são apresentados como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Para as variáveis FC, f e TR, foi realizada análise de variância. Para as outras variáveis foi realizado o teste de Mann-Whitney, teste de Durbin ou teste exato de Fisher. O nível de significância considerado foi de 5%. Para os parâmetros fisiológicos avaliados FC, f e TR não houve diferença estatística significativa entre os grupos (ADM) ou (ADS). A motilidade intestinal se encontrou reduzida pelo método de auscultação significativamente no T3 e T4, voltando a parâmetros normais no T6 e T7. A ultrassonografia também mostrou diminuição da motilidade, entretanto os câmbios foram mais sutis nos segmentos CVE, CVD e Ceco, quando comparado com a auscultação. O duodeno não mostrou diferenças significativas. A dilatação do estômago foi maior no grupo ADM comparado com o ADS, tendo diferença significativa (p-valor < 0,05) nos tempos T1, T5, T6 e T7. Na expressão facial foi observada diferença significativa (p-valor < 0,05) entre os grupos no T4, T5 e T6. Os

cavalos do grupo ADM apresentaram escores inferiores quando comparados com ADS. Os resultados indicam que a combinação de metadona 0,05 mg/kg com acepromazina e detomidina (ADM) proporcionou melhor analgesia pós-operatória segundo expressão facial, sem causar alterações cardiorrespiratórias adversas de relevância clínica e sem potencializar a diminuição da motilidade intestinal induzida pelo $\alpha 2$ -agonista, sugerindo que esta associação é segura para emprego na espécie equina.

Palavras-chaves: metadona; motilidade intestinal; expressão facial; ultrassonografia.

ABSTRACT

When considering sedation or general anesthesia in horses, a multimodal approach is preferred to a single medication, which includes the combination of alpha-2 adrenergic agonists, phenothiazines and/or opioids. This administration appears to minimize the adverse effects of the drugs used individually. Currently, the use of opioids in horses is still limited due to the risk of sympathetic stimulation, excitement, as well as decreased intestinal motility. The aim of the present study was to demonstrate whether methadone combined with acepromazine and detomidine produces lower facial pain scores with minimal adverse effects on intestinal motility in horses undergoing orchiectomy. The study population included 19 healthy, mongrel, intact male horses. The horses were randomly divided into two groups. Group 1- ADM, n: 10 (Acepromazine 0.05mg/kg) + (Detomidine 10 µg/kg) + (Methadone 0.05mg/kg) intravenously (IV) or Group 2- ADS n:9 (Acepromazine 0, 05mg/kg) + (Detomidine 10µg/kg) + (Physiological saline solution) via IV, both groups received meloxicam 0.6 mg/kg post-surgery. The evaluations carried out were: intestinal motility through abdominal auscultation in the four abdominal quadrants and ultrasound of four intestinal segments (descending duodenum (USDQU), body of the cecum (USCEC), right ventral colon (USCVD) and left ventral colon (USCVE), as well as stomach dilation and facial pain assessment using the Utrecht University scale for horses (EQUUS-FAP). This was carried out in seven moments, by the same evaluator blind to the treatment: time 1 (T1): 1 day before the procedure, time 2 (T2): before the procedure, (T3, T4, T5, T6 and T7): 1, 2, 4, 6 and 8 hours after application of ADS or ADM. This is a controlled and randomized clinical trial. The results are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range. For the variables HR, f and TR, analysis of variance was performed. For the other variables, the Mann-Whitney test, Durbin test or Fisher's exact test were performed. The level The significance level considered was 5%. For the physiological parameters evaluated HR, f and TR there was no statistically significant difference between the groups (ADM) or (ADS). Intestinal motility was significantly reduced by the auscultation method at T3 and T4, returning to normal parameters at T6 and T7. Ultrasonography also showed decreased motility, however the changes were more subtle in the CVE, CVD and Cecum segments, when compared to auscultation. The duodenum showed no significant differences. Stomach dilation was greater in the ADM group compared to the ADS, with a significant difference (p-value < 0.05) at times T1, T5, T6 and T7. In facial expression, a significant difference (p-value < 0.05) was observed between the groups at T4, T5 and T6. Horses in the ADM group had lower scores when compared to ADS. The results indicate that

the combination of methadone 0.05 mg/kg with acepromazine and detomidine (ADM) provided better postoperative analgesia according to facial expression, without causing adverse cardiorespiratory changes of clinical relevance and without potentiating the decrease in intestinal motility induced by α_2 -agonist, suggesting that this association is safe for use in the equine species.

Keywords: methadone; intestinal motility; facial expression; ultrasound.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição das janelas ultrassonográficas no abdômen equino Fonte: Adaptado de (Busoni et al., 2011)	37
Figura 2 - Imagem ultrassonográfica do estômago, onde se observa a curvatura maior do estômago (Flecha) Fonte: Arquivo pessoal	47
Figura 3 - Imagem ultrassonográfica do cólon ventral esquerdo, na qual se observa três saculações características do CVE (flecha) Fonte: Arquivo pessoal.....	48
Figura 4 - Imagem ultrassonográfica do cólon ventral direito, na qual se observa duas saculações características do CVD (flecha) Fonte: Arquivo pessoal	48
Figura 5 - Imagem ultrassonográfica na qual se observa A- duodeno, B- fígado Fonte: Arquivo pessoal	49
Figura 6 - Imagem ultrassonográfica do corpo do ceco (Flecha) Fonte: Arquivo pessoal.....	49

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Valores de mediana (Q1-Q3) para o espaço intercostal (IEC) onde foi observada a curvatura maior do estômago (EST) por ultrassonografia. Em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM). (T1): 1 dia antes do procedimento, (T2): jejum de 12 horas, (T3, T4, T5, T6 e T7): 1, 2, 4, 6 e 8 horas após administração de metadona 0,05mg/kg ou NaCL 0,9% respectivamente. 57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Localização topográfica das principais janelas ultrassonográficas no abdômen equino	37
Tabela 2. Frequência normal das contrações intestinais em diferentes regiões do intestino...	38
Tabela 3. Escala composta de expressão facial (EQUUS-FAP).....	50
Tabela 4. Valores de Média ($\pm$ desvio padrão) para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR) e tempo de preenchimento capilar (TPC), em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)	52
Tabela 5. Proporção de animais que apresentaram atitude (AT) alerta (A), excitado (E) ou passivo (P). Em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM).....	53
Tabela 6. Valores de medianas (Q1-Q3) para motilidade intestinal por auscultação dos quatro quadrantes, quadrante dorsal esquerdo (AQDE), quadrante ventral esquerdo (AQVE), quadrante dorsal direito (AQDD) e quadrante ventral direito (AQVD) em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)	54
Tabela 7. Valores de medianas (Q1-Q3) para número de contrações/min nas diferentes janelas abdominais avaliadas mediante ultrassonografia. Ultrassom cólon ventral direito e esquerdo respectivamente (USCVD), (USCVE), Ultrassom Ceco (USCEC) e ultrassom Duodeno (USDOD) em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM).....	55
Tabela 8. Valores de medianas (Q1-Q3) para o espaço intercostal (IEC) onde foi observada a curvatura maior do estômago (EST) por ultrassonografia. Em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)	56
Tabela 9. Valores de medianas (Q1-Q3) para avaliação de dor mediante escala de expressão facial EQUUS-FAP de 0 a 18 pontos, em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)	58

LISTA DE ABREVIATURAS

$\alpha 1$: Alfa 1

$\alpha 2$: Alfa 2

μ : Receptores opioides mu

κ : Receptores opioides kappa

δ : Receptores opioides delta

NMDA: Receptor N-metil-D-aspartato

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Sistema nervoso periférico

mg: Miligramas

kg: Quilogramas

μ g: Microgramas

IV: Intravenosa

IM: Intramuscular

β : Receptor adrenérgico beta

MHz: Megahertz

TGI: Trato gastrointestinal

CVD: Cólon ventral direito

CVE: Cólon ventral esquerdo

IEC: Espaço intercostal

FC: Frequência cardíaca

f: Frequência respiratória

HRVA: Análise da variabilidade da frequência cardíaca

VAS: Escala analógica visual

EN: Escala numérica

EDS: Escala descritiva simples

CPS: Escalas compostas para avaliação da dor

DIVAS: Escala analógica visual interativa dinâmica

HGS: Horse Grimace Scale

EquiFACS: Sistema de codificação de ação facial equina

EQUUS-FAP: Escala da Universidade de Utrecht para Avaliação Facial da Dor em Equinos

MUC: Coloração das mucosas

TPC: Tempo de preenchimento capilar

AT: Atitude do animal

AQDD: Auscultação quadrante dorsal direito

AQVD: Auscultação quadrante ventral direito

AQDE: Auscultação quadrante dorsal esquerdo

AQVE: Auscultação quadrante ventral esquerdo

USDUO: Ultrassonografia Duodeno

USCVD: Ultrassonografia cólon ventral direito

USCEC: Ultrassonografia CECO

USCVD: Ultrassonografia colón ventral direito

EST: Estômago

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	21
2.1. Objetivo Geral.....	21
2.2. Objetivos Específicos.....	21
3. REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1. Fenotiazinas	23
3.1.1. Acepromazina.....	23
3.2. Agonistas alfa 2 adrenérgicos	24
3.2.1. Detomidina	27
3.3. Opioides	28
3.1.2. Metadona.....	30
3.4. Avaliação da Motilidade intestinal em equinos	33
3.4.1. Auscultação abdominal	34
3.4.2. Ultrassonografia	35
3.5. Reconhecimento e avaliação da dor nos equinos.....	38
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
4.1. Animais	43
4.2. Delineamento experimental	43
4.3. Preparo dos animais	44
4.4. Protocolo anestésico.....	45
4.5. Procedimento Cirúrgico	45
4.6. Avaliação pós-operatória	45
4.6.1. Avaliação motilidade intestinal	46
4.6.2. Avaliação da dor pós-operatória.....	50
4.7. Análise estatística.....	51
5. RESULTADOS.....	51
6. DISCUSSÃO	58

7. CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS.....	68
ANEXOS.....	82

1. INTRODUÇÃO

Ao considerar sedação ou anestesia geral em cavalos, uma abordagem multimodal é frequentemente preferida a um único medicamento, o que geralmente inclui a associação de agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos, fenotiazinas e/ou opioides, a fim de melhorar os efeitos sedativos e analgésicos (Nannarone et al., 2021).

Os agonistas alfa-2 são moléculas sintéticas que proporcionam sedação, analgesia, relaxamento muscular e ansiólise confiáveis em cavalos. Seus efeitos resultam da interação com os adrenoceptores alfa 1 (α_1) e alfa 2 (α_2) localizados no sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP) (Knaus et al., 2007). Seu uso tem ganhado grande importância na prática clínica e em procedimentos diagnósticos menores, pois os efeitos sedativos e analgésicos diminuem as respostas gerais dos equinos e, portanto, melhoram a segurança dos veterinários durante o manejo.

A detomidina um agonista alfa-2-adrenérgico e acepromazina uma fenotiazina, têm sido comumente usados como sedativos, analgésicos e agentes pré-anestésicos na anestesia de equinos. Entretanto, quando administrados isoladamente, os agonistas alfa-2-adrenérgicos estão frequentemente associados à redução da frequência cardíaca (FC), menor débito cardíaco e aumento da resistência vascular pulmonar e sistêmica (Leonardi et al., 2018), além de ataxia, bradiarritmias, redução da frequência respiratória (f), tensão arterial de oxigênio e motilidade gastrointestinal (Zeiler, 2014). Porém foi demonstrado por Pignatton et al. (2016) que a combinação detomidina/opioide pode prevenir ligeiramente os efeitos negativos da detomidina na FC.

O tratamento adequado da dor é importante e sugere o estado de bem-estar dos animais. Especificamente nos equinos muitas vezes é negligenciado e deve ser levado em consideração em procedimentos de rotina, como a castração a qual é uma cirurgia com potencial para desenvolver nocicepção intraoperatória, consideráveis complicações e dor pós-operatória (Cardona e Hernández, 2020). Dado o exposto há uma crescente demanda e necessidade de terapia antálgica efetiva em equinos, com fármacos analgésicos que promovam o alívio da dor, além de produzir contenção química adequada para exames clínicos e procedimentos cirúrgicos menores (Schatzmann et al., 2001; Gozalo-Marchilla et al., 2017). A combinação de agonistas alfa-2 com opioides favorece o sinergismo, economiza anestésicos e minimiza os efeitos colaterais indesejados de cada fármaco individualmente (Nannarone et al., 2021). Isso

representa um benefício durante os procedimentos em posição quadrupedal, onde a ataxia deve ser evitada e a antinocicepção é desejável.

Entretanto, o uso de opioides é atualmente limitado em cavalos devido ao risco de estimulação simpática, estimulação do sistema nervoso central, excitação e agitação da cabeça (Nannarone et al., 2021), bem como diminuição da motilidade gastrointestinal (Gozalo-Marchilla et al., 2017; Tessier et al., 2019) e efeitos comportamentais (Clutton, 2010). Dentro dos opioides, a metadona é um agonista μ completo sintético com potência analgésica e com farmacocinética semelhante à da morfina, cada vez mais preferida devido à sua relativa segurança clínica e aos seus efeitos sedativos, antinociceptivos e comportamentais em cavalos conscientes (De oliveira et al., 2014).

A motilidade intestinal nos equinos é um aspecto importante a ter em conta durante a anestesia. Sua redução está frequentemente associada aos fármacos sedativos e analgésicos usados nos protocolos. Sabe-se que agonistas α_2 (Valverde, 2010) e opioides (Clutton, 2010) diminuem a motilidade intestinal quando administrados individualmente. Em um estudo realizado por Gozalo-Marcilla et al. (2018a), não foi encontrado efeito aditivo, ou seja, uma diminuição significativa da motilidade intestinal quando combinados os dois tipos de fármacos, fato que está de acordo com um estudo anterior do mesmo autor (Gozalo-Marcilla et al., 2017), onde a adição de metadona (0,2 mg/kg) a detomidina (5 μ g/kg) não alterou os escores de motilidade intestinal registrados após detomidina isolada (5 μ g/kg). A combinação de metadona e detomidina tem apresentado resultados positivos, sugerindo sua utilidade no manejo anestésico de equinos submetidos a procedimentos cirúrgicos (Lopes et al., 2016). Embora os efeitos dessas combinações tenham sido comparados em cavalos conscientes, a dose mínima clinicamente eficaz permanece incerta.

Assim, estudos em um âmbito clínico real como a orquiectomia em posição quadrupedal avaliando doses mais baixas de metadona em combinação com acepromazina e detomidina em cavalos, podem valer a pena e precisam de uma avaliação mais aprofundada incluindo qualidade da analgesia e repercussão na motilidade intestinal. Até o momento os estudos são de tipo experimental usando modelos de nocicepção térmicos, concentrando-se em diferentes combinações de detomidina mantendo a dose padrão de metadona.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O objetivo do estudo foi avaliar qual dos protocolos, acepromazina + detomidina + metadona (ADM) ou acepromazina + detomidina + solução salina 0,9% (ADS) produz menores escores faciais de dor com efeitos adversos mínimos na motilidade intestinal de cavalos submetidos à orquiectomia eletiva em posição quadrupedal.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar a motilidade intestinal mediante auscultação e ultrassom abdominal, para identificar por quanto tempo a motilidade intestinal pode-se ver reduzida.
- Avaliar por meio da expressão facial a dor pós-operatória, assim como o efeito analgésico até 8 horas após administração de (ADM) ou (ADS).
- Identificar mediante ultrassonografia o espaço intercostal onde se encontra a curvatura maior do estômago até 8 horas após administração de (ADM) ou (ADS).

3. REVISÃO DE LITERATURA

Quando comparada à anestesia de outras espécies domésticas, a anestesia de equinos sempre é associada com maior risco ao paciente. Diversos fatores estão envolvidos, incluindo a grande variedade de tamanhos, a necessidade de controlar o decúbito durante a indução anestésica, o requerimento de equipamentos especializados, a perfusão tecidual relacionada com a grande massa corporal e o comportamento instintivo da espécie (Bidwell, 2017). Adicionalmente, as doses dos fármacos são frequentemente extrapoladas de outras espécies e muitos dos fármacos são utilizados de maneira empírica, desconhecendo-se as doses mínimas clinicamente eficazes, que poderiam gerar menos efeitos adversos. O entendimento dos fatores únicos associados à anestesia de equinos deve ser estudado com o fim de oferecer maior segurança a pacientes e proprietários.

Sempre que seja possível, a sedação de equinos para exame físico ou procedimentos em posição quadrupedal é preferida sob o decúbito e anestesia geral, devido a efeitos adversos como alta taxa de mortalidade (Johnston et al., 2002), sendo 1% em cavalos, quando comparado com outras espécies, humanos (0,01%), cães (0,05%) e gatos (0,11%) (Senior, 2013), assim como depressão cardiorrespiratória causada pelo uso de anestésicos inalatórios (Coelho et al., 2014). Portanto, caso a analgesia e sedação sejam adequadas e eficientes, diversos procedimentos clínico-cirúrgicos de curta duração e minimamente invasivos como orquiectomias, remoção de pequenos tumores, suturas de pele, grossa dos dentes e tratamentos de afecções podais podem ser realizados com o animal em posição quadrupedal (Mostafa et al., 1995).

A neuroleptoanalgesia é definida como o efeito produzido pela combinação de analgésicos opioides e tranquilizantes, ou fármacos sedativos. Esta administração combinada parece minimizar os efeitos adversos dos fármacos usados individualmente e as consequências excitatórias devido ao uso dos opioides (Love et al., 2012). A administração intravenosa (IV) de agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos (p. ex., xilazina, detomidina, romifidina, medetomidina ou dexmedetomidina) constitui a base da maioria das associações de fármacos usados para obter sedação moderada ou profunda em equinos (Bettschart-Wolfensberger, 2017). Segundo seja o caso e o comportamento do cavalo, fenotiazinas, como a acepromazina, pela via intramuscular (IM) ou intravenosa, podem ajudar a tranquilizar alguns equinos antes de realizar aplicação de sedativos e analgésicos (Johnston et al., 2002). Os opioides são bons coadjuvantes e, a associação de agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos com um agonista dos

receptores opioides pode melhorar a qualidade da sedação e analgesia em equinos que não ficam profundamente sedados com o uso de um fármaco isoladamente (Ringer et al., 2012). O uso de protocolos multimodais favorece a recuperação do paciente, já que se houver necessidade de doses adicionais de sedativos para produzir efeitos calmantes satisfatórios, podem ocorrer efeitos cardiopulmonares de longa duração, caracterizados por redução do débito cardíaco, vasoconstrição periférica grave e redução da perfusão periférica (Edner et al., 2002).

3.1. Fenotiazinas

As fenotiazinas são comumente empregadas como tranquilizantes ou em associações como medicação pré-anestésica. Têm atividade em uma ampla variedade de receptores, incluindo receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos e histamínicos. Este tipo de fármaco é metabolizado pelo fígado em metabólitos conjugados e não-conjugados excretados pela urina (Rankin, 2017).

A acepromazina, clorpromazina, levomepromazina e prometazina são integrantes do grupo dos fenotiazínicos, sendo a acepromazina, o tranquilizante mais comumente utilizado na prática veterinária, tanto em animais de pequeno porte, quanto os de grande porte. Em doses clínicas caracteriza-se por gerar relaxamento muscular, ptose palpebral, ligeira protrusão da membrana nictitante, abaixamento de cabeça e redução da atividade motora espontânea (Booth e McDonald, 1992; Driessen et al., 2011; Rankin, 2017).

3.1.1. Acepromazina

A acepromazina é classificada como antipsicótico ou neuroléptico e promove tranquilização leve, sem que ocorra desligamento do animal ao meio ambiente. Ao contrário dos fármacos sedativos, o aumento da dose não aumenta o grau de tranquilização, apenas os efeitos adversos (Adams, 2003). A dose utilizada em equinos é de 0,02 a 0,05 mg/kg, com efeito tranquilizante após 20 a 40 minutos da administração, e com efeito sedativo leve durante uma a três horas (Clarke et al., 2014; Bettschart-Wolfensberger, 2017). A acepromazina não tem propriedades analgésicas e, com frequência, é administrada em associação com opioides para produzir neuroleptoanalgesia. Também é utilizada frequentemente em cavalos como tranquilizante antes da administração adicional de sedação com agonistas adrenérgicos alfa-2 e indução de anestesia para procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos (Driessen et al., 2011). Ademais, a associação de agonistas alfa-2 adrenérgicos e fenotiazinas a opioides tem sido usada a fim de melhorar a possível excitação do SNC e o aumento da atividade locomotora em cavalos (Lopes et al., 2016). Considera-se que esse efeito locomotor resulta da atividade dopaminérgica dos opioides (Pascoe e Taylor, 2003), e que a administração de acepromazina, devido ao

bloqueio fenotiazínico dos receptores adrenérgicos e dopaminérgicos centrais e periféricos, reduz a resposta locomotora (Muir, 2009).

A acepromazina é de ação mais longa, e não pode ser antagonizada. Portanto seus efeitos adversos potenciais são numerosos e deve-se evitar o seu uso em casos de hipotensão preexistente, hematócrito baixo ou comprometimento hepático moderado a grave (Bettschart-Wolfensberger, 2017). Alguns dos principais efeitos clínicos adversos da acepromazina são diminuição da resistência vascular sistêmica e do débito cardíaco, assim como vasodilatação periférica, que leva a hipotensão quando é usada isoladamente (Pequito et al., 2013; Rankin, 2017). Em equinos, na dose de 0,1 mg/kg IV, pode ocorrer redução na pressão aórtica média e diminuição no débito cardíaco; além disso, segundo Pequito et al. (2012), a pressão arterial média foi significativamente reduzida em equinos em posição quadrupedal aos quais foi administrada uma dose de acepromazina de 0,1 mg/kg. Entretanto, equinos em estação que receberam 0,04 mg/kg de acepromazina IV tiveram pressões mais baixas na artéria facial, porém não apresentaram nenhuma alteração real no fluxo da artéria digital palmar, em comparação com equinos tratados com solução salina (Leise et al., 2007). E dizer doses baixas e clinicamente eficazes podem ser usadas com mais segurança pois raramente exibem essa redução notável da pressão arterial. Em relação à FC esta não é afetada, e, quando é alterada, pode aumentar para compensar a diminuição da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial (Rankin, 2017).

A administração de acepromazina também está associada a prolapso de pênis (priapismo) em garanhões. No estudo de Driessen et al. (2011), 2,4% dos equinos apresentaram prolapso de pênis de 1 a 4 horas de duração e um (0,02%) entre 12 e 18 horas. Por último, a acepromazina também apresenta ação espasmolítica intestinal em equinos (Davies e Gerring, 1983; Yamada, 2021).

3.2. Agonistas alfa 2 adrenérgicos

Os agonistas do receptor α_2 -adrenérgico, proporcionam sedação, analgesia e relaxamento muscular. Os fármacos comumente usados incluem xilazina, detomidina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina (Rankin, 2017). Os receptores α_2 -adrenérgicos têm ampla distribuição no corpo, no tecido neural, na maioria dos órgãos e em locais extrassinápticos no tecido vascular e nas plaquetas. Os receptores adrenérgicos são subdivididos em alfa (α) e beta (β). O desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores alfa resultou na divisão em α -1 e α -2, que por sua vez estão localizados pós-sinapticamente (α -1 e α -2) e pré-sinapticamente (α -2) nas junções neuroefetoras simpáticas de muitos órgãos

(Valverde, 2010). Atualmente existem diversos subtipos de receptores α_2 -adrenérgicos, sendo quatro comumente descritos: os receptores α_2a que estão localizados no córtex cerebral e no tronco encefálico e são os encarregados da sedação, analgesia supraespinhal, estágio de consciência e estado de vigília. Também promovem neuroproteção e inibição da liberação de insulina. Além disso, a bradicardia e hipotensão mediadas centralmente são atribuídas a esse subtipo; os receptores α_2b estão localizados na medula espinhal e no endotélio vascular, e sua estimulação resulta em analgesia espinhal, vasoconstrição e bradicardia periféricamente mediada; os receptores α_2c localizados na medula espinhal, modulam a analgesia espinhal, possivelmente a termorregulação, a cognição e a regulação da liberação de adrenalina pela adrenal; por último acredita-se que os receptores α_2d sejam semelhantes aos receptores α_2a na sua função e distribuição (Blaxall et al., 1993; Katzung, 2004; Valverde, 2010). Os agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos de uso clínico também apresentam algum efeito sobre os receptores α_1 -adrenérgicos, o que pode resultar em excitação e aumento da atividade motora nos animais. Quanto menos seletivo for um fármaco para os receptores α_2 -adrenérgicos, maior a probabilidade de observação de rigidez e/ou excitação paradoxal (Rankin, 2017). A seletividade α_2/α_1 para agonistas alfa-2 é de 160:1 para xilazina, 220:1 para clonidina, 260:1, para detomidina, 340:1 para romifidina, e 1620:1 para medetomidina ou dexmedetomidina. À medida que a seletividade para os receptores alfa-2 aumenta, a maior potência especialmente nos adrenoceptores alfa-2 centrais (Virtanen et al., 1988; Rankin, 2017).

No SNC, segundo Rankin (2017), os alfa 2 agonistas reduzem a liberação de norepinefrina por ocupação dos receptores α_2 -adrenérgicos por um dos agonistas α_2 , no tronco encefálico; a ligação de agonistas aos receptores α_2 -adrenérgicos no locus coeruleus e medula lateral rostroventral, causa sedação, devido à redução da frequência de descarga dos tratos no córtex. A analgesia ocorre como resultado da ligação do agonista aos receptores α_2 -adrenérgicos em vários pontos nas vias nociceptivas (corno dorsal da medula espinal e no tronco encefálico). Portanto, a administração de alfa-2 agonistas em qualquer um desses locais oferece a possibilidade de ações analgésicas, que também podem ser sinérgicas com outros grupos de fármacos analgésicos (Valverde, 2010). Os agonistas alfa-2 administrados por via IV em doses clínicas têm meia-vida de eliminação inferiores a 1,5 horas, sendo ligeiramente mais longa quando administrados por via intramuscular (IM). O pico do efeito sedativo pode variar de 2 a 5 minutos pela via IV e 15 a 30 minutos pela via IM (Grimsrud et al., 2009). Com base em efeitos sedativos semelhantes, as doses IV equipotentes desses medicamentos são: 5 a 10 $\mu\text{g/kg}$ de medetomidina, 3,5 $\mu\text{g/kg}$ de dexmedetomidina, 20 a 40 $\mu\text{g/kg}$ de detomidina, 80 a 120 $\mu\text{g/kg}$

de romifidina, 1 mg/kg de xilazina e 25 µg/kg de clonidina (Dirikolu et al., 2006; Valverde, 2010).

A nível cardiovascular, os efeitos dos agonistas dos receptores α_2 -adrenérgicos são os que causam maior preocupação quando esses fármacos são usados em animais, já que pode resultar em uma ampla variabilidade na resistência vascular sistêmica, pressão arterial, frequência e ritmo cardíacos e fluxo sanguíneo. É comum a ocorrência de bradicardia, que inicialmente se trata de um reflexo mediado por barorreceptores (vagal), devido ao aumento da resistência vascular sistêmica, mas que, à medida que a resistência vascular se normaliza, a bradicardia persistente está frequentemente relacionada ao efluxo simpático central diminuído. Além disso, o débito cardíaco pode diminuir secundariamente à redução da FC, em uma tentativa de manter a pressão arterial fisiológica na presença de resistência vascular sistêmica aumentada. Em consequência, o fluxo sanguíneo tecidual encontra-se diminuído (Valverde, 2010). No sistema respiratório, os agonistas α_2 diminuem a complacência pulmonar e produzem diminuição dose-dependente na frequência e volume respiratório, causando diminuição dos valores da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2). Entretanto, geralmente os parâmetros clínicos de hemogasometria são mantidos quando se utiliza esses agentes isoladamente. Quando os agonistas α_2 são administrados concomitantemente com opioides, sedativos ou anestésicos gerais nota-se alterações dos gases sanguíneos com consequente insuficiência respiratória (Nyman et al., 2009).

Em relação aos efeitos gastrointestinais, a motilidade intestinal tipicamente está diminuída, o que pode predispor ao íleo paralítico e o tempo de esvaziamento gástrico pode ser retardado (Rankin, 2017). O efeito depressor dos agonistas α_2 é mediado pela ativação de receptores no plexo mioentérico, alterando a contração muscular gastrointestinal (Freeman e England, 2001). Em equinos, a xilazina produz vasoconstrição da vasculatura cecal diminuindo o fluxo sanguíneo arterial para a artéria cecal lateral, reduzindo, assim, a motilidade por até 120 minutos com uma dose sedativa (1,1 mg/kg, via IV) e por 30 minutos com uma dose mais baixa (0,275 mg/kg) (Rutkowski et al., 1991; Valverde, 2010). Outros efeitos já foram relatados na motilidade intestinal no cavalo: detomidina (10–30 µg/kg, IV) e, em menor grau, xilazina (0,5–1,0 mg/kg, IV), levam a diminuição do esvaziamento gástrico (Sutton et al., 2002); detomidina (12,5 µg/kg, IV) e, em menor grau, xilazina (0,5 mg/kg, IV), podem gerar diminuição da motilidade do duodeno (Merritt et al., 1998); e romifidina (80–120 µg/kg, IV) pode levar a diminuição da motilidade do intestino delgado, ceco e cólon ventral esquerdo (Freeman e England, 2001).

3.2.1. Detomidina

A detomidina é o agonista alfa-2 mais utilizado em equinos como medicação pré-anestésica. É empregada com o intuito de proporcionar alívio da dor, sedação e relaxamento muscular (Vigani e Garcia-Pereira, 2014). Este fármaco é mais potente do que a xilazina, exigindo quantidades menores para obter sedação semelhante. O pico de sedação em equinos é de aproximadamente 5 min após administração intravenosa, perdurando seu efeito por aproximadamente até 1 h (Hubbell e Muir, 2004). Os efeitos associados às doses clínicas em equinos incluem sedação, relaxamento da musculatura da região do pescoço, abaixamento de cabeça e das orelhas, indiferença aos estímulos externos, ptose de lábio inferior, manutenção da posição quadrupedal com afastamento do apoio dos membros e incoordenação motora dose dependente (Taylor e Clarke, 2009; Guilhen et al., 2011). Para este fármaco, são descritas doses desde 0,0075 a 0,04 mg/kg para bólus (Clarke et al., 2014) e 0,0066 mg/kg/h a 0,036 mg/kg/h para infusão contínua (Wilson et al., 2002).

Os principais efeitos adversos são observados a nível cardiovascular, sendo dose dependentes. Na dose de 10 µg/kg IV, reduz a FC em 2 min e pode induzir bloqueio sinoatrial ou bloqueio atrioventricular de segundo grau. A função sistólica é também alterada assim como o débito cardíaco é reduzido em até 50%, com elevação significativa da pressão arterial e da resistência vascular sistêmica em doses que variam de 20 a 40 µg/kg IV (Yamashita et al., 2000; Buhl et al., 2006). Entretanto, a administração de detomidina isoladamente parece não ter grande influência sobre a frequência respiratória, embora o aporte de oxigênio seja reduzido à medida que o débito cardíaco diminui (Nyman et al., 2009). A nível gastrointestinal em equinos, a detomidina é um potente analgésico. Seu efeito e a duração são dependentes da dose e podem se estender por várias horas com doses superiores a 20 µg/kg. Contudo ocorre redução da atividade mioelétrica e da motilidade. Pode também haver um efeito negativo sobre o fluxo sanguíneo gastrointestinal (Malone e Graham, 2002). No estudo de Hollis et al. (2020) não se encontraram intercorrências de caráter gastrointestinal após o término da sedação contínua em cavalos prémedicados com acepromazina (0,02 mg/kg) e butorfanol (0,1 mg/kg), sedados com detomidina (0,01 mg/kg + 0,006 mg/kg/h) ou medetomidina (0,005 mg/kg + 0,0035 mg/kg/h) e submetidos a braquiterapia.

Apesar das desvantagens, os agonistas alfa-2 adrenérgicos como a detomidina promovem melhor sedação do que as fenotiazinas em cavalos conscientes (Lopes et al., 2016). E a combinação de opioides e agonistas alfa-2 adrenérgicos, melhora a analgesia e a sedação, reduzindo os efeitos colaterais comumente associados ao uso de opioides. A excitação ou

aumento da atividade locomotora devido a sua administração (Lopes et al., 2016) pode ser evitada pela combinação com sedativos (Pignatton et al., 2016). Por último, agonistas alfa-2 como a detomidina podem ser antagonizados, quando seja necessário ou algum efeito adverso seja produzido após sua administração. Isto apresenta uma vantagem frente a outros fármacos.

3.3. Opioides

Os analgésicos opioides têm sido usados por séculos e representam a pedra angular no controle da dor humana (Yoxall, 1978). Entretanto, nos animais, seu uso aumentou paulatinamente desde que se propôs que era dever do veterinário aliviar a dor sempre que ela ocorresse. Em comparação com outras espécies domesticadas, o cavalo tem se beneficiado menos com o aumento da compreensão da farmacologia de opioides em animais (Clutton, 2010). Essa situação surgiu porque a literatura inicial foi negligenciada, enquanto trabalhos posteriores, examinando efeitos colaterais adversos em vez de analgesia, concluíram que as doses analgésicas e excitatórias eram irreconciliavelmente próximas. Estudos mais recentes indicaram um papel crescente dos analgésicos opióides no tratamento da dor equina (Hellyer et al., 2003; Clutton, 2010).

O uso de opioides em cavalos ainda é controverso devido ao potencial de estimulação simpática, ativação do SNC, aumento da atividade locomotora e redução da motilidade gastrointestinal (Carregaro et al., 2007). Isso pode ser explicado devido ao mecanismo de ação dos opioides, os quais proporcionam analgesia a partir da estimulação dos receptores opioides μ (μ) e kappa (κ) no cérebro e corno dorsal da medula espinhal (Nannarone et al., 2021). O cerebelo, cérebro e córtex cerebral apresentam uma maior densidade de receptores μ e uma pequena população de receptores delta (δ), o que pode explicar a sensibilidade à ação dos opioides (Thomasy et al., 2007). É importante esclarecer que a excitação geralmente é observada quando os opioides são administrados isoladamente, em animais sem dor ou em altas doses. Portanto, o uso de analgésicos opioides em cavalos pode ser justificado quando os benefícios de suas propriedades analgésicas e sedativas superam as desvantagens de possíveis efeitos colaterais. Porém, demonstrar as propriedades analgésicas dos opioides não é simples (pelo menos em condições experimentais) devido a resultados inconsistentes, pela variabilidade biológica entre os animais estudados, efeitos farmacológicos inconsistentes e o uso de modelos de dor defeituosos (Bennet e Steffey, 2002).

Os opioides são alcalóides sintéticos derivados do ópio, que produzem seus efeitos através de receptores específicos no SNC e no SNP, resultando em efeitos sistêmicos como analgesia, sedação e hipnose (Geiser, 1990; Fereguetti, 2021). Na medicina veterinária são os

analgésicos mais potentes, e estão indicados no tratamento das diferentes formas de dor, aguda ou crônica, moderada a severa, visceral ou somática (Cassu e Andrade, 2008; Guilhen et al., 2011). Na medicina de equinos, estes fármacos são utilizados principalmente na neuroleptoanalgesia, objetivando-se sedação ou tranquilização, associado à analgesia, para a realização de avaliação clínica, procedimentos diagnósticos e cirúrgicos (Hubbell, 2009).

Dentre os integrantes desta classe farmacológica, a morfina, metadona, butorfanol e meperidina são comumente empregados no atendimento de equinos. Estes fármacos são classificados quanto à sua afinidade aos diferentes receptores opioides μ , κ e δ ou podem ser classificados pelo receptor ou receptores com os quais interagem, bem como pelo efeito produzido (p. ex., relação de concentração-resposta ou dose-resposta), sendo denominados agonistas totais, agonistas parciais, agonista-antagonistas e antagonistas de receptores opioides (Wagner, 2009). Um agonista completo irá produzir um aumento dependente da dose no efeito até que seja alcançada a estimulação máxima do receptor. Um agonista parcial produz um aumento dependente da dose no efeito, porém alcança um platô em um efeito máximo menor do que o efeito máximo de um agonista completo (Kukanich e Wiese, 2017).

Os receptores μ são os principais associados aos efeitos analgésicos, e estão distribuídos por todo o SNC, principalmente no corno dorsal da medula espinhal e algumas áreas cerebrais (substância cinza periaquedutal) e são responsáveis pela via nociceptiva inibitória descendente. Os receptores kappa estão associados a alguns efeitos analgésicos fracos, disforia e ao efeito teto (Borer-Weir, 2015). Além disso, os receptores opioides estão ligados à proteína G, resultando em hiperpolarização celular pelo efluxo de potássio, fechamento dos canais de cálcio e redução da produção do AMPc inibindo a via da adenilato ciclase. Desta forma reduzem a excitabilidade celular e inibem a liberação de neurotransmissores (Borer-Weir, 2015), assim como a elevação do limiar nociceptivo (Love et al., 2011).

Dentro dos efeitos adversos devido ao uso diário de opioides em humanos encontra-se diminuição da motilidade do trato gastrointestinal, aumento no tempo de trânsito da ingestão pelo trato intestinal e aumento da absorção de fluidos do conteúdo intestinal (Yuan, 2004). Efeitos semelhantes são observados em cavalos e podem levar ao desenvolvimento de cólica de compactação (Senior et al., 2004). Especificamente os opioides que atuam no receptor μ -opioide (agonistas totais) são os principais relacionados ao efeito analgésico em diferentes espécies, porém, em equinos, podem levar ao aumento da atividade locomotora, excitação, redução da motilidade gastrointestinal e defecação e aumento do trânsito intestinal (Vigani e Garcia-Pereira, 2014). Acredita-se que os receptores μ são distribuídos periféricamente no trato

gastrintestinal (TGI), em localizações como submucosa, plexo mioentérico, nos neurônios Dogiel tipo I compostos por neurônios motores e interneurônios e nas proximidades das células de Cajal, que funcionam como marcapasso para a motilidade gastrointestinal. A presença dos receptores opioides nos interneurônios e neurônios secretores do TGI são importantes para manter a homeostase intestinal, por coordenar os movimentos de propulsão e a secreção do TGI (Dehaven-Hudkins et al., 2008). Além disso, a redução da motilidade intestinal também está relacionada à inibição da liberação de acetilcolina, que por sua vez aumenta o tônus do músculo liso (Lisowski et al., 2018).

3.1.2. Metadona

A metadona é um opioide sintético, que apresenta atividade agonista nos receptores opioides μ , δ e κ , localizados em sítios centrais e periféricos, no entanto, apresenta maior afinidade e seletividade com os receptores μ (Peckham e Traynor, 2006; Pollock et al., 2011). Além disso tem efeito antagonista nos receptores NMDA, o que pode torná-la um analgésico mais efetivo do que a morfina para alívio da dor crônica e refratária, além de diminuir o desenvolvimento de tolerância (Kukanich e Wiese, 2017). Outro mecanismo que contribui para o efeito antinociceptivo da metadona é a atividade monoaminérgica, promovendo a inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina no SNC (Codd et al., 1995; Guedes, 2018; Kukanich e Papich, 2018). A metadona apresenta-se, na forma de mistura racêmica com seus dois enantiômeros: S- metadona, ou isômero d, e R-metadona, ou isômero l (Inturrisi, 2005). O isômero d metadona é considerado inativo ou fraco como um opioide, enquanto o l-metadona exerce atividade analgesia por afinidade nos receptores opioides μ (Davis e Walsh, 2001), além de ser de 8 a 50 vezes mais potente que a d-metadona, a qual tem propriedade antitussígena predominante (Shaiova, 2005). Por último, ambos isômeros se ligam ao receptor NMDA, antagonizando-o (Gorman et al., 1997).

Em relação a suas propriedades farmacocinéticas, é um fármaco básico, com $pK_a = 9,2$ e lipossolúvel, de modo que sua absorção e distribuição são rápidas e sua taxa de ligação a proteínas plasmáticas é alta (cerca de 86%) (Garrido e Trocóniz, 1999). A metabolização ocorre no fígado por meio de um processo de N-demetilação, que forma metabólitos inativos e estes são eliminados na urina e fezes (Dickerson, 2001; Ribeiro et al, 2002).

A metadona pode ser administrada IV como bolus lento ou infusão, SC ou IM. A dose varia entre 0,05 mg/kg a 0,5mg/kg sendo esta última causa de má coordenação nos equinos (Clutton, 2010; Kukanich e Wiese, 2017). Seu início de ação após administração parenteral é rápido, em torno de 10 a 20 minutos (Coda, 2009). Na espécie canina, diferente do homem, a

metadona é rapidamente eliminada e apresenta meia-vida de eliminação entre 1,53-1,75 (Kukanich et al., 2005; KuKanich e Borum, 2008) e $3,9 \pm 1$ horas após administração intravenosa (Ingvast-Larsson et al., 2010). Na espécie equina a administração via oral é bem tolerada e resulta em alta e rápida concentração sérica, apresentando analgesia consistente como em outras espécies, assim como uma curta meia-vida de eliminação sem a ocorrência de efeitos colaterais comportamentais e fisiológicos (Linardi et al., 2009).

Os efeitos adversos associados à metadona são comuns a outros opioides como constipação, prurido, náuseas entre outros. Entretanto, a metadona parece apresentar menor efeito constipante e menos tolerância a seus efeitos analgésicos em humanos, quando comparado a outros opioides (Andrews et al., 2009). Alterações comportamentais também são observadas com a administração de metadona em animais conscientes e sem dor, assim como para os outros agonistas μ (Pascoe, 2000).

Contudo, devido a seus benefícios como grande potência analgésica e baixo custo, a metadona tem se tornado popular para o uso parenteral como analgésico ou em combinação com tranquilizantes, ou sedativos para gerar neuroleptoanalgesia (Leibetseder et al., 2006). Além disso, a metadona tem sido cada vez mais preferida devido à sua relativa segurança clínica e seus efeitos sedativos, antinociceptivos e comportamentais em cavalos conscientes (De oliveira et al., 2014; Lopes et al., 2016). Em contraparte, Gozalo-Marcilla et al. (2017) mencionam que a metadona sozinha não aumenta os limiares antinociceptivos em cavalos, mas a combinação de metadona e detomidina sim, sugerindo sua utilidade no manejo anestésico de cavalos submetidos a procedimentos cirúrgicos. Ademais, a combinação de metadona com detomidina produz sedação profunda e melhores efeitos antinociceptivos do que a combinação de metadona com acepromazina (Lopes et al., 2016). Além disso, Bomfin et al. (2020) mencionam em seu estudo que a adição de metadona poderia ter evitado os efeitos cardiovasculares e gasométricos negativos que de outra forma ocorreriam com a detomidina isolada. Por último, e apesar de ser menos empregada no tratamento da dor peri-operatória, a administração IV de uma dose única de metadona pode proporcionar analgesia prolongada, reduzindo o requerimento de doses suplementares de analgésicos no período pós-operatório (Gourlay et al., 1982; Chui e Gin, 1992).

Entretanto, na medicina veterinária, apesar do seu grande potencial analgésico, existem poucos estudos avaliando a eficácia da metadona (De oliveira, 2011). Em um estudo experimental foi relatado que a administração de metadona 0,2 mg/kg IV em cavalos melhora a antinocicepção com efeitos sedativos quando combinada com 10 μ g/kg de detomidina,

contrariamente à sedação foi insuficiente com outros tratamentos, incluindo 0,2 mg/kg de metadona isoladamente ou combinada com detomidina 2,5 e 5 µg/kg IV (Gozalo-Marcilla et al., 2017). Por sua parte, Nannarone et al. (2021) relataram que a metadona na dose de 0,1 mg/kg, é um fármaco pré-anestésico satisfatório quando, associado a romifidina 0,05 mg/kg, demonstrando ser uma alternativa adequada ao butorfanol em equinos, pois promoveu sedação e indução de boa qualidade, assim como menor resposta ao ruído, estabilidade locomotora e ausência de ataxia.

O estudo de Olbrich e Mosing (2003) comparou a analgesia promovida pela administração epidural de lidocaína e metadona em equinos. Neste estudo, a analgesia foi aferida por meio de estimulação térmica sobre a pele íntegra e observação da reação de aversão dos animais. Os resultados mostraram que no grupo que recebeu lidocaína (0,35 mg/kg) a analgesia teve uma duração de três horas, enquanto no grupo que recebeu metadona (0,1 mg/kg) a duração do efeito foi de cinco horas. E dizer que a analgesia gerada pela metadona foi mais duradoura e atingiu dermatômos mais craniais, além disso, os animais não ficaram atáxicos e nem demonstraram dificuldades na defecação ou micção. No estudo de Schatzmann et al. (2001), a administração de butorfanol (25 µg/kg) e levometadona (100 µg/kg) em associação a detomidina (10 µg/kg) prolongou a duração da antinocicepção de 15 para 75 minutos quando comparado com a detomidina isolada, tanto no estímulo térmico quanto pressórico. Por sua vez em um estudo realizado por Pignatton (2011) a associação de detomidina (10 µg/kg) e metadona (0,2 mg/kg) IV resultou em prolongamento da sedação e da analgesia de 15 para 30 minutos, quando comparada com a administração isolada de detomidina sem causar efeitos cardiovasculares e gastrointestinais relevantes.

No estudo de De oliveira et al. (2014) utilizaram uma dose alta de 0,5 mg/kg de metadona que, embora teve um efeito antinociceptivo, os efeitos adversos associados como redução significativa da motilidade intestinal aos 15 minutos e que perdurou por 2 horas contraindicam seu uso clínico nessa dose. Contrariamente, uma dose mais baixa de 0,1 mg/kg potencializou a antinocicepção induzida pela detomidina sem efeitos adversos, o que pode ser útil em circunstâncias clínicas. Por sua vez, Bonfim et al. (2020) realizaram um estudo onde foram comparados os efeitos da metadona 0,1 mg/kg combinada com detomidina 0,02 mg/kg (MD) ou acepromazina 0,05 mg/kg (MA), sobre a qualidade da sedação e sua influência na anestesia dissociativa em cavalos saudáveis. O grupo MA apresentou menor pressão arterial e maior FC em relação ao grupo MD. Os resultados sugerem que ambos os protocolos de pré-medicação produzem boa sedação e qualidade da anestesia, mas o grupo MD produziu boa

estabilidade cardiopulmonar em comparação a MA. Os equinos do grupo MD apresentaram menor altura da cabeça e ptose palpebral e labial e menor resposta aos estímulos ambientais em relação ao grupo MA

Concluindo, a metadona (0,5 mg/kg) pela via IV administrada isoladamente aumenta a atividade locomotora espontânea e a coordenação encontra-se prejudicada em cavalos (De oliveira et al., 2014). Doses menores como (0,2 mg/kg) via IV resultam em menos efeitos comportamentais adversos, mas forneceram antinocicepção insuficiente (De oliveira et al., 2014). Estudos mais recentes concordam com o fato de que a metadona 0,2 mg/kg não produz antinocicepção suficiente quando administrada isoladamente, mas potencializa a antinocicepção induzida pela detomidina 10 µg/kg (De Oliveira et al., 2014; Lopes et al., 2016). Doses ainda mais baixas tem poucos relatos na literatura, (Linardi et al., 2009) menciona que nenhum efeito adverso foi encontrado após a administração de metadona (0,15 mg kg) IV, mas a antinocicepção foi diminuída nesses casos. Por último (Fereguetti, 2021) concluiu que a metadona potencializa e prolonga o efeito sedativo da dexmedetomidina, usando a combinação de dexmedetomidina 2 µg/kg e metadona 0,05mg/kg sem causar alterações cardiorrespiratórias que limitem sua utilização clínica, sugerindo que esta associação é segura para a espécie em procedimentos menores ou cirurgia com uma duração máxima de 30 minutos.

3.4. Avaliação da Motilidade intestinal em equinos

A motilidade é uma questão central em casos de cólica equina, convalescença pós-operatória e condições de alimentação encontradas na prática clínica. Existem síndromes significativas de dismotilidade intestinal no cavalo, como distúrbios obstrutivos e íleo pós-operatório, que ainda não são bem compreendidos (Hudson e Merritt, 2008). A motilidade é um fator importante da função gastrointestinal e pode ser alterada por vários fatores, incluindo dieta, níveis de exercício, administração de medicamentos, endotoxemia e doença gastrointestinal (Freeman e England, 2001). Especificamente, a anestesia no cavalo causa hipomotilidade (Lester et al. 1992) que predispõe a condições como íleo e impactação cecal (Hunt et al. 1986; Freeman e England, 2001).

A avaliação da motilidade intestinal no cavalo é importante tanto na clínica quanto na pesquisa. Algumas das técnicas publicadas para avaliar a motilidade gastrointestinal incluem biologia molecular, cultura de tecidos, imuno-histoquímica, eletrofisiologia e estudos com animais in vivo (Hudson e Merritt, 2008). Quanto aos métodos de eletrofisiologia e estudos mecânicos, essas técnicas envolvem o registro de padrões mioelétricos (Ross et al., 1990), a avaliação da atividade contrátil do intestino usando transdutores de força de calibre de tensão

(Sasaki e Yoshihara, 2000) e a avaliação do trânsito por meio de marcadores que determinam a taxa de passagem através do trato intestinal e inclui marcadores não digeríveis, como cobalto-EDTA e fibra de cromo (Pearson e Merritt, 1991), esferas preenchidas com bário não absorvíveis (Lippold et al., 2004; Boscan et al., 2006), ou marcadores absorvíveis, incluindo acetaminofeno (Lohmann et al., 2000) ou radioisótopos (Ringger et al., 1996; Lester et al., 1998). A ultrassonografia está se tornando uma ferramenta cada vez mais comum para avaliar cavalos com distúrbios gastrointestinais e tem sido usada para avaliar a motilidade intestinal tanto por via transcutânea (Sasaki et al., 2008) quanto por via transretal (Freeman e England, 2001). Portanto, a auscultação abdominal e a ultrassonografia têm sido usadas atualmente por serem mais fáceis de executar e por apresentar resultados positivos.

Vanderbroek et al. (2018) avaliaram três modalidades para detectar a redução da motilidade intestinal em cavalos que receberam xilazina 0,4 mg/kg ou solução salina. O estudo mostrou que as três modalidades detectaram uma redução na motilidade gastrointestinal após a administração de xilazina com uma área sob a curva (AUC-ROC) de 0,85, 0,84 e 0,86 para ausculta, ultrassonografia e biossensores não invasivos de vigilância gastrointestinal acústica (AGIS), respectivamente. A sensibilidade, especificidade e precisão para ausculta foi de 88%, 71% e 75%; para ultrassonografia foi de 67%, 63% e 64%; e para AGIS foi de 69%, 70% e 70%, respectivamente.

3.4.1. Auscultação abdominal

A auscultação abdominal representa talvez o método mais fácil e menos invasivo para avaliar a motilidade em cavalos. Embora possa ser bastante subjetivo, com diferenças significativas entre examinadores individuais (Cohen et al., 2004), também tem sido relatado análises bem-sucedidas usando a pontuação subjetiva (Duronghongtorn et al., 2006; Sasaki et al., 2008) dos sons abdominais.

A auscultação abdominal é normalmente realizada mediante auscultação dos quadrantes dorsal e ventral do abdômen direito e esquerdo, ao nível da fossa paralombar com ajuda de um estetoscópio, por um período que varia de 1 a 5 minutos. A qualidade dos sons e a quantidade de borborismos recebem uma pontuação que dependendo do autor pode variar. Para Sasaki et al. (2008), a motilidade deve ser avaliada mediante um escore de 0–3, onde 0: borborismos ausentes; 1: o período sem borborismos foi maior do que o período com borborismos; 2: o período com borborismos foi maior do que o período sem borborismos; 3: borborismos constantes e contínuos (exemplo, atividade normal). Outros autores como Boscan et al. (2006) mencionam que deve ser avaliado seguindo uma pontuação de 0 a 5 pontos, onde 0 é a ausência

de sons intestinais, 1 sons crepitantes pouco audíveis com uma frequência de $<1/\text{minuto}$, 2 sons crepitantes pouco audíveis com uma frequência $> 1/\text{minuto}$, 3 sons tipo borborígmicos, bem audíveis, com frequência $<1/\text{minuto}$, 4 sons tipo borborígmicos, bem audíveis, com frequência de 2 a $4/\text{minuto}$ e 5 sons tipo borborígmicos, bem audíveis, com frequência $> 4/\text{minuto}$.

3.4.2. Ultrassonografia

Nos últimos anos, a ultrassonografia tornou-se uma importante modalidade diagnóstica na avaliação de suspeita de doença abdominal em equinos. Além disso, também se desenvolveu como uma ferramenta de pesquisa clínica em estudos de motilidade intestinal. Pode ser realizada por via transretal (Freeman e England 2001) ou transabdominal (Sasaki et al. 2008), inclusive com tecnologia Doppler (Mitchell et al. 2005).

A ultrassonografia é a segunda ferramenta de imagem mais utilizada na prática veterinária. Utiliza ondas sonoras ultrassônicas em uma faixa de frequência de 1,5 a 15 megahertz (MHz) para obter imagens de diferentes regiões anatômicas (Ibrahim e Ashker, 2020). Esta técnica é única em sua capacidade de produzir uma imagem dinâmica e em tempo real da anatomia do paciente e permite a varredura contínua até que uma imagem satisfatória seja obtida (Sippel et al., 2011). As imagens de ultrassom fornecem informações sobre o tamanho, a forma e a localização das estruturas, bem como a arquitetura dos tecidos moles dos órgãos examinados. Portanto, a ultrassonografia é uma ferramenta útil na gastroenterologia veterinária, que permite a identificação de diferentes regiões do trato gastrointestinal (TGI) por sua localização, tamanho, características anatômicas (saculações), conteúdo luminal e padrão de motilidade (Bashir et al., 2014). O ultrassom produz uma imagem em movimento imediata, permitindo avaliar a posição e o movimento das estruturas umas em relação às outras. Dessa forma, a frequência, amplitude e velocidade das contrações peristálticas podem ser avaliadas por ultrassonografia, modo B, modo M e Doppler (Freeman, 2002). Muitas das outras técnicas de diagnóstico, incluindo endoscopia e radiografia, não podem acessar e avaliar os órgãos abdominais relativamente grandes. Além disso, requer equipamento e experiência necessários, limitando seu uso a centros especializados (Freeman, 2002).

Em equinos, o ultrassom possibilita a visualização de estruturas do lado direito do abdome, como ceco, rim direito, lobo hepático direito, duodeno e cólon ventral direito (CVD), enquanto do lado esquerdo é possível visualizar o baço, rim esquerdo, estômago, cólon ventral esquerdo (CVE) e lobo hepático esquerdo. O intestino delgado e o cólon maior podem ser vistos em todo o abdome e podem ser avaliados com base no tamanho, motilidade e espessura da parede da cavidade (Atkinson et al., 2017). Por sua parte, o estômago em cavalos alimentados

saudáveis, é frequentemente encontrado entre o 9º e o 12º espaço intercostal (IEC) do lado esquerdo, próximo à junção costondral (Mitchell et al., 2005).

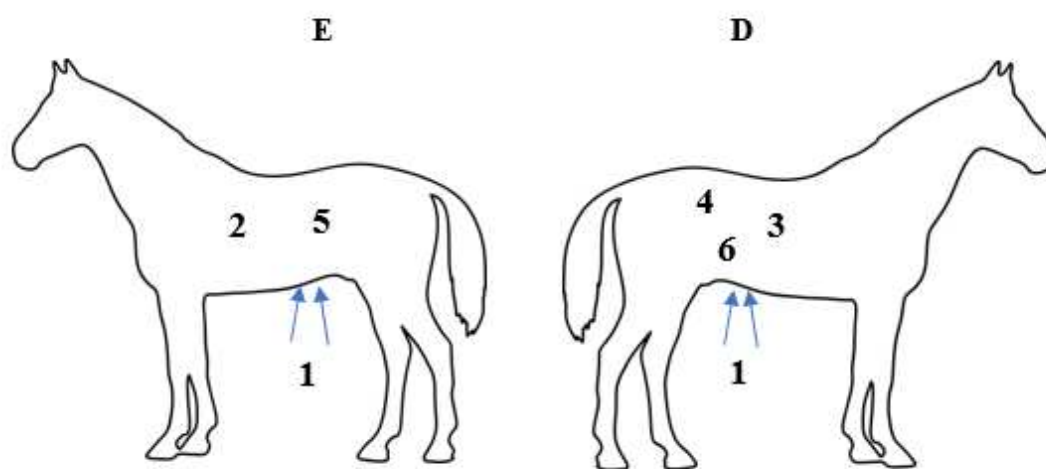
Portanto, a ultrassonografia abdominal em potros e cavalos adultos é extremamente útil para investigar problemas gastrointestinais, incluindo distensão gástrica, íleo, hipomotilidade, entre outros distúrbios (Ibrahim e Ashker, 2020). A ultrassonografia em equinos também apresenta algumas limitações, como a sombra acústica do gás e a ingestão no intestino grosso, uma vez que se localiza ao longo da maior parte da parede lateral e ventral do abdome. Além disso, os pulmões se sobrepõem às estruturas abdominais, craniais e dorsais, o que pode dificultar a visualização de qualquer estrutura subjacente. Nesses casos, diferentes técnicas, como uma combinação de imagem trans-retal e transcutânea, podem ser necessárias para visualizar melhor o abdome. O ultrassonografista deve sempre ter em mente que pode não ser possível avaliar as estruturas abdominais cranianas mais profundas no cavalo e, quando possível, exames ultrassonográficos sequenciais são valiosos e devem ser realizados (Freeman, 2002).

Especificamente, a ultrassonografia transcutânea requer tricotomia na maioria dos pacientes, limpeza da pele e aplicação de gel ou álcool para acoplamento adequado. O transdutor necessário depende do tamanho do paciente, mas geralmente uma sonda convexa ou setorial de 2,5 a 5 MHz é adequada. Frequências mais altas (5 a 10 MHz) fornecerão melhor resolução, mas menos profundidade de penetração, frequências mais baixas, como 2,5 a 3,5 MHz, penetraram até 30 cm, embora a qualidade da imagem possa estar afetada nessa profundidade. As frequências mais baixas são necessárias para estruturas abdominais mais profundas e em pacientes maiores ou obesos (Freeman, 2002). A ultrassonografia transcutânea permite imagens do abdome ventral (a partir do esterno) e das regiões dos flancos esquerdo e direito, nas regiões paralombares (que se estende desde a última costela caudalmente) e nos espaços intercostais (que se estendem cranialmente até o nível das margens pulmonares). Sondas lineares podem ser usadas, mas os espaços intercostais no cavalo são estreitos, por tanto uma sonda convexa é preferida, pois é mais fácil de manipular nessa região (Freeman, 2002). A tabela e figura 1 mostram a localização topográfica das principais janelas ultrassonográficas no equino.

Tabela 1. Localização topográfica das principais janelas ultrassonográficas no abdômen equino

Janelas ultrassonográficas	Técnica de escaneamento
1. Abdome ventral	Posicionar a probe caudalmente ao esterno para acessar a área ventral do abdome de ambos os lados para avaliar CVD e CVE.
2. Gástrica	Visualizar o estômago na altura do 10ºEIC do abdome e movimentar a probe em direção ao 2-3º EIC cranialmente e caudalmente.
3. Duodenal	Posicionar a probe longitudinal no 14-15ºEIC direito na parte dorsal do terço médio do abdome.
4. Paralombar	Posicionar a probe transversalmente a nível da fossa paralombar, que se estende desde a última costela caudalmente. Realizar do lado direito para avaliar o Ceco.
5. Terço médio esquerdo do abdômen	Movimentos livres ao redor do terço médio do abdome esquerdo.
6. Terço médio direito do abdômen	Movimentos livres ao redor do terço médio do abdome direito.

Fonte: Adaptado de (Busoni et al., 2011)

**Figura 1** - Distribuição das janelas ultrassonográficas no abdômen equino Fonte: Adaptado de (Busoni et al., 2011)

A motilidade intestinal pode ser avaliada em diferentes locais, e segundo a região intestinal, uma frequência normal para as contrações por minuto pode ser encontrada, esta avaliação permite determinar se o cavalo apresenta hipomotilidade ou hiperomotilidade. A tabela

2 descreve as contrações por minuto para cada segmento intestinal. Mitchell et al. (2005) avaliaram a motilidade intestinal através de ultrassom, encontrando que quando os cavalos foram alimentados, e realizado ultrassom, o ceco sempre foi visível e a atividade foi sempre observada. Em cavalos em jejum a taxa de contração cecal diminuiu quando comparada com a do grupo alimentado. A intubação nasogástrica em cavalos em jejum e a sondação com xilazina em cavalos alimentados não causaram alterações visíveis no ceco. Entretanto, a sondação em cavalos em jejum diminuiu significativamente a taxa de contração cecal em comparação com os cavalos que estavam apenas em jejum. No caso do intestino grosso, quando os cavalos foram alimentados, sempre foi visível e a atividade foi sempre observada. A taxa de contração diminuiu após o jejum, mas foi significativo apenas no caso de sondação mais jejum, onde a taxa de contração do intestino grosso diminuiu ainda mais.

Tabela 2. Frequência normal das contrações intestinais em diferentes regiões do intestino

Região do intestino	Frequência das contrações intestinais
Intestino Delgado (Duodeno, jejuno e íleo)	6-15 por minuto
Ceco	2-6 por minuto
Cólon maior (Cólon dorsal e ventral direito, Cólon dorsal e ventral esquerdo)	2-6 por minuto
Cólon menor	0-3 por minuto

Fonte: Adaptado de: (Freeman e England, 2001; Freeman, 2002)

3.5. Reconhecimento e avaliação da dor nos equinos

A dor foi historicamente negligenciada em animais de grande porte e ainda é inadequadamente tratada. Isso está provavelmente relacionado às dificuldades em reconhecer o fenômeno junto à preocupação com os potenciais efeitos adversos das drogas analgésicas (Lorena et al., 2013). No entanto, o reconhecimento preciso e a quantificação da dor em cavalos são imperativos para seu adequado manejo, e é por isso que, na última década, tem aumentado o desenvolvimento formal de ferramentas sistemáticas de avaliação e monitoramento objetivo da dor em pacientes equinos (De Grauw e Van Loon, 2016)

A dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma “uma experiência sensitiva e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita nos termos de tal lesão” (Merskey e Bogduk, 1994). Como a dor é uma experiência subjetiva que não pode ser comunicada verbalmente pelos animais, não existe nenhum método “padrão-ouro” disponível para sua medição em pacientes veterinários e uma

ferramenta ou sistema de avaliação da dor pode não funcionar igualmente bem para diferentes tipos de dor (por exemplo, dor visceral versus dor somática, dor aguda versus dor crônica, nociceptiva versus inflamatória versus dor neuropática) (De Grauw e van Loon, 2016). Os cavalos representam um desafio particular, pois é uma espécie que evoluiu para não expressar dor abertamente, presumivelmente em uma tentativa de evitar a predação (Taylor et al., 2002).

Analgésicos e anti-inflamatórios são administrados para diminuir as consequências prejudiciais da dor, as alterações comportamentais relacionadas ao estresse, melhorar a qualidade de vida e diminuir o tempo de recuperação (Bennett e Steffey, 2002). O tratamento da dor em cavalos permanece em grande parte baseado em conhecimentos empíricos, e as doses, via e a duração do tratamento com opioides provavelmente influenciam os efeitos adversos e sua gravidade. Como consequência, os opioides são normalmente retirados dos cavalos ou administrados em conjunto com um agonista do receptor α_2 ou tranquilizante fenotiazínico (Kohn e Muir, 1988; Figueiredo et al., 2012).

Tendo em conta o acima exposto, vários instrumentos têm sido propostos para avaliar a dor aguda em cavalos. Comportamentos relacionados à atividade, locomoção, apetite, atenção ao ambiente, repouso e desconforto são incluídos para diagnosticar a dor. Parâmetros fisiológicos, como FC e f podem ser afetados pela dor e são facilmente medidos e quantificados; como resultado, a FC é frequentemente citada por veterinários equinos como um importante indicador de dor e necessidade de analgesia (Price et al., 2003; Dujardin e van Loon, 2011). Entretanto, esses parâmetros não são específicos para a presença e gravidade da dor, pois podem ser influenciados por outros fatores, como temperatura ambiente, desidratação, excitação e doenças cardiovasculares e/ou respiratórias. Assim, esses parâmetros devem ser incorporados em um sistema composto de avaliação da dor que também inclua componentes comportamentais (De Grauw e van Loon, 2016).

As medidas endócrinas incluindo níveis de cortisol endógeno circulante, β -endorfinas e catecolaminas têm sido avaliadas como indicadores indiretos de dor em cavalos (Pritchett et al., 2003; Rietmann et al., 2004; Virgin et al., 2010). No entanto, a diferenciação e correlação entre estresse fisiológico, sofrimento comportamental e dor é complexa (Ashley et al., 2005; Wagner, 2010). Além disso, as medidas endócrinas podem refletir respostas de estresse que não são induzidas pela dor, e a magnitude da mudança pode não estar relacionada à extensão ou gravidade da dor (Virgin et al., 2010; Erber et al., 2012). As medidas endócrinas podem ser parte de estudos experimentais que avaliam estresse induzido pela dor (Virgin et al., 2010) e

estudos clínicos da resposta ao estresse (Erber et al., 2012), mas não podem ser considerados confiáveis como indicadores de dor em cavalos.

Quanto ao comportamento, este pode ser alterado pela dor, incluindo mudanças na postura e marcha, bem como comportamento interativo. No entanto, o comportamento de um cavalo é influenciado por outros fatores além da dor, como a raça, temperamento, sexo, idade e familiaridade com o ambiente (Wagner, 2010; Minghella e Auckburally, 2014). A quantidade de tempo necessária para observar e avaliar cuidadosamente o comportamento de um cavalo pode ser um fator limitante na prática clínica (Ashley et al., 2005).

Nos últimos anos, a avaliação sistemática da dor usando sistemas ou escalas de pontuação têm sido usadas como uma alternativa promissora para o reconhecimento da dor em equinos, porém, requer avaliadores experientes (Trindade et al., 2021). O uso de sistemas ou escalas de pontuação da dor definidos e validados permite melhorar o reconhecimento e o tratamento de condições dolorosas em cavalos. Além disso, sua concordância pode aumentar já que permite a avaliação entre diferentes observadores, fornecendo assim um registro confiável da intensidade da dor ao longo do tempo (Dutton et al., 2009; Wagner, 2010). Para que um sistema de pontuação de dor funcione de forma confiável, na prática, ele deve ser fácil de usar, com parâmetros relevantes bem definidos que possam ser avaliados repetida e rapidamente por diferentes observadores (Wagner, 2010). Alguns dos escores relatados na literatura incluem: análise da variabilidade da FC (HRVA), escala analógica visual (VAS), escala numérica (EN), escala descritiva simples (EDS), escalas compostas (CPS) de dor como EQUUS-COMPASS ou EQUUS-FAP baseada na expressão facial.

Especificamente em procedimentos cirúrgicos como a castração, a qual é comumente realizada na prática e está associada a dor peri e pós-operatória significativa (Love et al., 2009; Sanz et al., 2009), existem poucas pesquisas formais para a quantificação da dor em cavalos submetidos ao procedimento. Também devem ser consideradas condições próprias e o comportamento individual que podem levar a más interpretações das escalas. Por exemplo, garanhões jovens recém-admitidos ao ambiente hospitalar apresentaram pontuações de CPS basais (pré-operatórias) elevadas, provavelmente refletindo estresse ou excitação em vez de dor (De Grauw e van Loon, 2016).

A escala analógica visual interativa dinâmica (DIVAS) já foi usada para avaliar a eficácia analgésica do butorfanol (Love et al., 2009) e buprenorfina (Love et al., 2013) na dor pós-castração em pôneis; em cada estudo, as pontuações foram atribuídas após observação

durante 10 minutos, avaliando determinados comportamentos predeterminados, incluindo um componente interativo. Enquanto aos resultados da escala DIVAS onde os pôneis receberam detomidina associada ou não ao butorfanol, não foram significativamente diferentes e só um dos animais não precisou de resgate analgésico pós-operatório. Entretanto, no estudo que avaliou buprenorfina mediante as pontuações DIVAS e uma EDS, foi descoberto que as pontuações DIVAS, bem como EDS, foram consistentemente mais baixas em pôneis que receberam buprenorfina em comparação com pôneis que receberam solução de glicose a 5%.

Outro relato sobre analgesia pós-castração avaliou variáveis fisiológicas, concentrações plasmáticas de cortisol e pontuações VAS e EDS durante o tratamento com butorfanol e/ou fenilbutazona, além de bloqueio intratesticular com lidocaína. As concentrações plasmáticas de cortisol, aumentaram após a castração, enquanto os escores VAS e EDS não tiveram diferenças significativas entre os grupos de tratamento, isso pode ter ocorrido devido à analgesia adequada fornecida por todos os regimes ou à relativa insensibilidade dessas escalas de dor as pequenas mudanças (Sanz et al., 2009). Martin-Flores et al. (2014) usaram uma EN para avaliação da dor pós-operatória em cavalos após castração criptorquida com ou sem morfina epidural, no grupo controle o escore foi significativamente maior do que no grupo morfina nas primeiras 6 horas e os escores de dor permaneceram inalterados no grupo da morfina durante todo o período de observação. Enquanto a FC e as concentrações plasmáticas de cortisol, não diferiram entre os grupos ou com o tempo.

Também já foi relatado o uso de escalas compostas de dor (CPS), onde múltiplas variáveis (comportamentais, fisiológicas ou ambas) são pontuadas individualmente, e quando combinadas fornecem uma pontuação geral. Vários estudos experimentais e clínicos, bem como relatos de casos, em cavalos usaram escalas de avaliação compostas para detecção da dor (Pritchett et al., 2003; Sellon et al., 2004; Bussièrès et al., 2008; Sanz et al., 2009; Dutton et al., 2009; Lindegaard et al., 2010; VanLoon e VanDierendonck, 2015; Minghella e Auckburally, 2014). E dentro das CPS, nos últimos anos, escalas de dor baseadas em alterações sutis na expressão facial foram desenvolvidas para humanos e outras espécies (Langford et al., 2010; Sotocinal et al., 2011; Ahola Kohut et al., 2012). O desenvolvimento de tais escalas de expressão facial, foi em parte impulsionado pela necessidade de ferramentas mais sensíveis para detectar dor leve em vez de apenas dor evidente (Langford et al., 2010). Por tanto, as escalas de dor facial são promissoras, pois combinam várias vantagens de outras ferramentas de avaliação da dor (facilidade de uso, pouco investimento de tempo ou treinamento e alta confiabilidade dentro e entre os observadores).

Dentro dessas escalas, Dalla-Costa et al. (2014) descrevem o uso da escala composta de dor Horse Grimace Scale (HGS), baseada em seis parâmetros faciais (orelhas rígidas apontadas para atrás, tensão acima da área dos olhos, aperto orbital, músculos mastigatórios tensos e proeminentes, boca tensa e queixo proeminente, narinas tensas e perfil achatado. Os autores concluíram que a HGS se mostrou promissora, válida, rápida e eficaz para detecção confiável de dor leve a moderada em cavalos após castração. Outras escalas faciais incluem o sistema de codificação de ação facial equina (EquiFACS) descrita por (Wathan et al., 2015) o qual fornece uma metodologia sistemática de identificação e codificação de expressões faciais com base na musculatura facial subjacente e no movimento muscular. E a escala (face de dor equina), que avalia a posição das orelhas ('baixas' e/ou 'assimétricas'), a aparência angulosa dos olhos, olhar (retraído e/ou tenso), narinas (dilatadas médio/lateralmente) e a tensão dos lábios, queixo e músculos faciais (Gleerup et al., 2014). Esta escala pode ser útil em cavalos durante a dor aguda leve a moderada induzida experimentalmente.

Por último, a Escala da Universidade de Utrecht para avaliação facial da dor em Equinos (EQUUS-FAP) é uma CPS baseada na expressão facial, que foi inicialmente descrita para avaliar cavalos com cólica aguda, apresenta uma sensibilidade e especificidade 77% e 100%, respectivamente (Van Loon e Van Dierendonck, 2015). A escala consiste na observação do cavalo por um período de 2 minutos, portanto, pode ser aplicado de forma eficaz na prática clínica, abrangendo nove parâmetros na expressão facial dos cavalos (movimento da cabeça, abertura das pálpebras, atitude ao ambiente, abertura das narinas, relaxamento dos lábios, tônus muscular da cabeça, presença de Fleming o ranger dos dentes e posição das orelhas), cada um dos nove parâmetros pode ser pontuado de 0 a 2. A avaliação da dor envolve a soma da pontuação total de dor, onde 0 significa sem sinais de dor e 18 a pior dor possível.

Estudos anteriores já descreveram o design e a validação da escala para avaliar a dor em cavalos com cólica aguda (Van Loon e Van Dierendonck, 2015; van Dierendonck e van Loon, 2016), e mais adiante foi descrito por (Van Loon e Van Dierendonck, 2017) para avaliar a validade, confiabilidade, sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo e negativo desta escala em cavalos com dor aguda ou pós-operatória originada na cabeça. Os autores concluíram que EQUUS-FAP se mostrou muito útil, confiável e reproduzível na avaliação de cavalos com dor aguda e pós-operatória. Além disso, a escala permitiu a avaliação repetida da dor ao longo do tempo, o que pode servir para avaliar a eficácia do tratamento analgésico. Isto poderia ser extrapolado para outros modelos de dor com resultados promissores.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Animais

O seguinte projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Minas Gerais e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) por parte dos proprietários ou responsáveis dos animais escolhidos para o procedimento. O experimento foi realizado no galpão de ensino, pesquisa e extensão em equinos de tração (LEPET) da Escola Veterinária da UFMG e no Hospital Veterinário da UFMG.

A população do estudo incluiu 19 cavalos machos inteiros, de diversas raças, de diferentes idades ($4,2 \pm 2$ anos) e com peso de ($345,3 \text{ kg} \pm 67,7 \text{ kg}$). Foram considerados hígidos de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), através de exame físico e perfil hematológico e bioquímico completo (Ureia, creatinina, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina, albumina, gamma glutamiltransferase e fibrinogênio). Os animais foram provenientes da área metropolitana de Belo Horizonte e da rotina do Hospital Veterinário da UFMG para cirurgia de orquiectomia eletiva pela técnica aberta em posição quadrupedal.

4.2. Delineamento experimental

Os cavalos foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas, sendo oferecida água ad libitum. Os animais (n:19) foram alocados em dois grupos e incluídos em um dos tratamentos experimentais de forma aleatória. Grupo 1- ADM, n: 10 (Acepromazina 0,05mg/kg + Detomidina 10 $\mu\text{g/kg}$ + Metadona 0,05mg/kg via IV) ou Grupo 2- ADS n:9 (Acepromazina 0,05mg/kg + Detomidina 10 $\mu\text{g/kg}$ + Solução salina fisiológica via IV). Os volumes aplicados nos dois grupos para Metadona (grupo 1 – ADM) e solução salina (grupo 2 – ADS) foram iguais, impossibilitando a diferenciação dos fármacos. Além disso, a preparação das seringas foi realizada por um membro que não participou das avaliações, para garantir que estas fossem realizadas sempre por um avaliador cego ao tratamento.

As avaliações foram realizadas em sete momentos, sempre por dois avaliadores cegos ao tratamento utilizado:

- Tempo 1 (T1): Controle 1 dia antes do procedimento
- Tempo 2 (T2): Imediatamente antes do procedimento com jejum de 12 horas e sem uso de anestésicos ou analgésicos.
- Tempo 3 (T3): 1 hora após administração do protocolo ADS ou ADM.

- Tempo 4 (T4): 2 horas após administração do protocolo ADS ou ADM.
- Tempo 5 (T5): 4 horas após administração do protocolo ADS ou ADM.
- Tempo 6 (T6): 6 horas após administração do protocolo ADS ou ADM.
- Tempo 7 (T7): 8 horas após administração do protocolo ADS ou ADM.

4.3. Preparo dos animais

No dia anterior ao procedimento, os animais foram encaminhados ao tronco de contenção, onde foi realizado o exame clínico completo para obter os parâmetros basais, sendo:

- Frequência cardíaca (FC, batimentos/min), mediante auscultação na região torácica esquerda do animal, posicionando o estetoscópio (Littmann® Cardiology IV) entre o quarto e quinto espaço intercostal, na altura da articulação úmero-rádio-ulnar.
- Frequência respiratória (f movimentos/min), através da observação de movimentação do gradil costal.
- Temperatura retal (TR °C), através de termômetro digital (Geratherm Rapid).
- Coloração das mucosas (MUC) e tempo de preenchimento capilar (TPC), através da observação direta e pressão digital da mucosa oral.
- Atitude do animal (AT), através da observação do comportamento no tronco.
- Avaliação da motilidade intestinal por meio de auscultação dos 4 quadrantes abdominais, quadrante dorsal direito (AQDD), quadrante ventral direito (AQVD), quadrante dorsal esquerdo (AQDE) e quadrante ventral esquerdo (AQVE). Assim como por ultrassonografia dos segmentos, Duodeno (USDUO), Cólon ventral direito (USCVD), CECO (USCEC), cólon ventral direito (USCVD) e posição do estômago (IECEST).

Os animais foram pesados usando uma fita métrica, posicionada na região da cernelha, e foi realizada coleta de sangue para exame laboratorial (hemograma e bioquímica sanguínea), mediante venopunção jugular utilizando agulhas 25x8 e tubos BD Vacutainer® Plus contendo EDTA e anticoagulante respectivamente. Os pacientes que atenderam aos parâmetros do estudo foram mantidos em baia do hospital veterinário da UFMG para aclimatação ao ambiente, com fornecimento de feno duas vezes ao dia e água ad libitum. O jejum sólido antes do procedimento cirúrgico foi de 12 horas com livre acesso à água.

No dia do procedimento os animais foram encaminhados para o tronco de contenção onde foi realizada nova avaliação clínica pré-anestésica, citada anteriormente. Em seguida foi realizada a tricotomia e antissepsia da pele na área da veia jugular direita, para colocação de

cateter intravenoso (Medix Brasil 14G). Após a cateterização foi utilizado um dispositivo luerlock de acesso fechado (adaptador PRN, BD) para fechamento do cateter. Ato contínuo, foram instituídos tratamentos profiláticos baseados em soro antitetânico (Vencosat, vencofarma), 5000 UI/dose única IM e penicilina potássica (Agrosil, Vansil), 30.000UI/kg SID IM foram feitos.

4.4. Protocolo anestésico

Foi realizada tranquilização com acepromazina (Apromazin, Syntec 1%) 0,05mg/kg via IV e após cinco minutos, sedação com detomidina (Detomidin, Syntec 1%) 10 µg/kg por via IV durante 30 segundos; após 5 minutos, metadona (Mytedom, cristália 10mg/ml) 0,05mg/kg (Grupo 1 ADM) ou placebo/controle solução salina NaCl 0,9% (Fisiológico, JP) (Grupo 2 ADS) selecionado em cada caso foi administrado por via IV durante 1 minuto. Em todos os grupos foi realizada diluição até um volume final de 10 mL com solução de cloreto de sódio a 0,9%. Antes do início da cirurgia foi realizada anestesia regional, mediante bloqueio intratesticular e na linha de incisão com lidocaína sem vasoconstrictor (XYlestesin, Cristália 2%) 15 e 5ml respectivamente em cada testículo.

4.5. Procedimento Cirúrgico

A orquiectomia foi realizada pela técnica aberta segundo (Gobbi, 2018; Fernandes et al., 2021), começando com uma incisão diretamente no testículo de aproximadamente 8- 10 cm de comprimento na pele escrotal, paralela à rafe mediana e aproximadamente 2 cm desta, atingindo a fáscia escrotal e as túnicas dartos e vaginal (folheto parietal e visceral) para exposição do testículo. Imediatamente a túnica vaginal foi incisada permitindo a realização de uma transfixação dos componentes do cordão espermático exteriorizado. Após exposição do testículo, se realizou penetração do mesórquio e na sequência, seccionou-se o ligamento da cauda do epidídimo para liberação da túnica vaginal e do músculo cremaster, expondo assim o cordão vascular espermático e ducto deferente. Posteriormente foram ligados utilizando-se o fio (Catgut cromado 4, shalon medical) com transfixação, ligadura e sobreligadura das estruturas deste. A incisão escrotal foi deixada aberta para cicatrização por segunda intenção.

4.6. Avaliação pós-operatória

Ao final da cirurgia, foi administrado meloxicam (Maxicam, Ourofino 2%) na dose de 0,6 mg/kg via IV, e os pacientes mantiveram-se no tronco de contenção aproximadamente por duas horas, até recuperação anestésica. Após este período, os cavalos retornaram para baia e iniciaram alimentação a base de feno (2 quilogramas), três horas após o término do procedimento cirúrgico com livre acesso a água.

4.6.1. Avaliação motilidade intestinal

Auscultação abdominal

A motilidade intestinal foi avaliada, através dos sons intestinais por meio da auscultação de cada um dos quatro quadrantes abdominais: o flanco lateral direito foi dividido em duas porções, quadrante dorsal direito (QDD) avaliando-se a abertura da válvula íleo-cecal, ceco e cólon dorsal direito na fossa paralombar e quadrante ventral direito (QVD) para avaliação do cólon ventral direito, próximo ao rebordo das últimas três costelas. Isto foi feito do lado esquerdo no quadrante dorsal esquerdo (QDE) para a avaliação do cólon dorsal esquerdo e intestino delgado, na porção caudal da fossa paralombar e o quadrante ventral esquerdo (QVE) para a avaliação do cólon ventral esquerdo, na porção ventral do abdome.

Cada quadrante foi auscultado por um minuto, com um intervalo de poucos segundos entre eles. A auscultação foi realizada por apenas uma pessoa cega ao tratamento e cada quadrante recebeu um escore de motilidade intestinal, de acordo com Sasaki et al. (2008): 0- borborismos ausentes; 1- o período sem borborismos foi maior do que o período com borborismos; 2- o período com borborismos foi maior do que o período sem borborismos; 3- borborismos constantes e contínuos. O escore 2 foi considerado o mais próximo ao fisiológico e as avaliações foram feitas nos tempos T1, T2, T3, T4, T5, T6 e T7.

Ultrassonografia abdominal

A motilidade intestinal também foi avaliada por meio de ultrassonografia por apenas uma pessoa cega ao tratamento, seguindo as recomendações já publicadas por (Goma et al., 2011; VanderBroek et al., 2018; Tessier et al., 2019 & Ibrahim e Ashker, 2020), usando transdutor ultrassonográfico transcutâneo macroconvexo de 2,5–5 MHz com equipamento Mindray® modelo M5. Foi empregado álcool para auxiliar no adequado acoplamento entre a pele e o transdutor; a profundidade de varredura foi ajustada de acordo com cada estrutura avaliada para obter a melhor definição e maximizar a qualidade da imagem. O transdutor foi orientado em posição longitudinal para a visualização adequada das saculações do ceco e do cólon ventral esquerdo e para a visualização adequada do duodeno descendente o transdutor foi posicionado transversalmente.

Quatro segmentos intestinais foram avaliados (duodeno descendente, corpo do ceco, cólon ventral direito e cólon ventral esquerdo). Uma vez que a imagem era considerada ótima, a gravação da varredura de cada segmento foi realizada durante 2 minutos. Posteriormente, o observador cego, calculou o número de contrações por minuto para cada segmento avaliado. O

tamanho do estômago também foi registrado, realizando varredura entre o 8º e o 13º espaço intercostal do lado esquerdo, identificando-se o espaço mais caudal em que a face dorsal da curvatura maior do estômago foi visível ao ultrassom. A avaliação foi realizada em todos os tempos propostos (T1, T2, T3, T4, T5, T6 e T7).

Referências anatômicas levadas em consideração foram:

- Estômago: escaneado do lado esquerdo entre o 8º e o 13º espaço intercostal, e reconhecido pela espessura da sua parede, bem como por sua aparência lisa, hiperecogênica e arredondada (Figura 2).

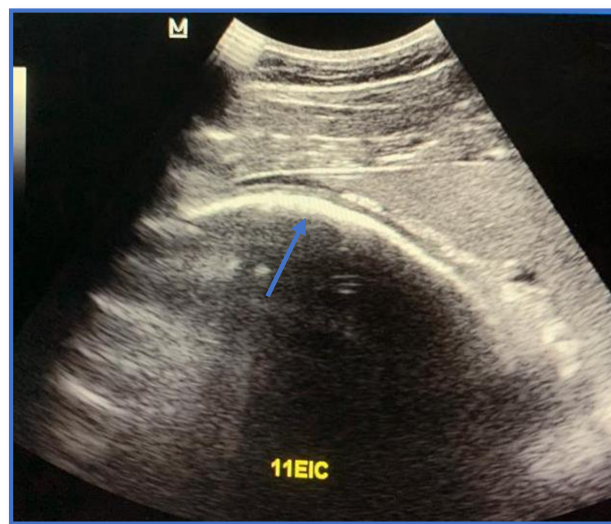


Figura 2 - Imagem ultrassonográfica do estômago, onde se observa a curvatura maior do estômago (Flecha) Fonte: Arquivo pessoal

- Cólon ventral esquerdo: escaneado ventralmente à região paralombar do lado esquerdo do abdome, ao nível do joelho e ventralmente ao baço. Este foi identificado pela sua parede hiperecoica brilhante, com a presença de saculações. O número de contrações do cólon ventral esquerdo foi avaliado por alterações nas mesmas (Figura 3).



Figura 3 - Imagem ultrassonográfica do cólon ventral esquerdo, na qual se observa três saculações características do CVE (flecha) Fonte: Arquivo pessoal

- Cólon ventral direito: escaneado ventralmente à região paralombar do lado direito do abdome, ao nível do joelho. Este foi identificado pela sua parede hiperecoica brilhante, com a presença de saculações. O número de contrações do cólon ventral esquerdo foi avaliado por alterações nas mesmas (Figura 4).



Figura 4 - Imagem ultrassonográfica do cólon ventral direito, na qual se observa duas saculações características do CVD (flecha) Fonte: Arquivo pessoal

- Duodeno descendente: escaneado na área torácica direita entre a oitava e a décima oitava costela, ao longo da linha que une o olécrano e a tuberosidade coxal. Foi visualizado como uma linha achatada hiperecoica que mudava para uma forma oval ou arredondada durante propulsão peristáltica. Localizado entre o fígado e o cólon dorsal direito, próximo ao polo caudal do rim direito. O número de distensões duodenais ou contrações circulares foi contado como contração intestinal (Figura 5).

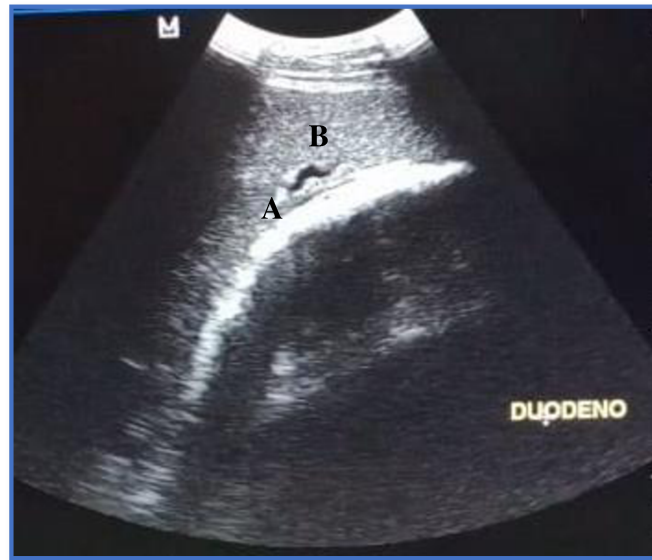


Figura 5 - Imagem ultrassonográfica na qual se observa A- duodeno, B- fígado Fonte: Arquivo pessoal

- Corpo do Ceco: identificado na área dorsal da região paralombar direita. As contrações do corpo do ceco estiveram associadas ao desvio da parede cecal do transdutor de mais de 2 cm (Figura 6).



Figura 6 - Imagem ultrassonográfica do corpo do ceco (Flecha) Fonte: Arquivo pessoal

4.6.2. Avaliação da dor pós-operatória

A avaliação da dor pós-operatória foi realizada seguindo as diretrizes propostas por a escala da Universidade de Utrecht para Avaliação Facial da Dor em Equinos (EQUUS-FAP), descrita por Van Loon e Van Dierendonck (2015). Cada um dos nove parâmetros foi pontuado de 0 a 2 por um observador que não tinham conhecimento do tratamento, a uma distância considerável para não interferir no comportamento natural do cavalo. A avaliação da dor envolveu a soma total da pontuação, onde 0 significa (sem sinais de dor) e 18 (pior dor possível). A avaliação foi feita nos tempos T1, T2, T3, T4, T5, T6 e T7. Se os pacientes apresentarem um valor acima de 7 pontos na escala, os cavalos receberiam resgate analgésico com metadona 0,1 mg/kg via IM. Também foi feita gravação de 30 segundos da expressão facial do cavalo para registro e avaliação posterior caso fosse necessário.

Tabela 3. Escala composta de expressão facial (EQUUS-FAP)

Dados	Categorias	Pontuação
Cabeça	Movimento normal da cabeça/ interessado no ambiente	0
	Menos movimento	1
	Nenhum movimento	2
Pálpebras	Abertas, a esclera pode ser vista em caso de movimento dos olhos	0
	Olhos mais abertos ou aperto das pálpebras e uma borda da esclera pode ser vista 50% do tempo	1
	Obviamente olhos mais abertos ou aperto óbvio das pálpebras. A esclera pode ser visto > 50% do tempo	2
Alerta	Alerta no ambiente	0
	Menos alerta no ambiente	1
	Não está alerta no ambiente	2
Narinas	Relaxadas	0
	Um pouco mais abertas	1
	Obviamente mais abertas e respiração audível	2
Boca/Lábios	Relaxada	0
	Levemente levantada	1
	Obviamente levantada	2
Tônus muscular da cabeça	Sem fasciculações	0
	Fasciculações leves	1
	Fasciculações óbvias	2
Flehming	Não visto	0
	Visto	2
Ranger os dentes	Não ouviram	0
	Ouviram	2
Orelhas	Posição: em direção ao som com as orelhas mais próximos da fonte sonora	0
	Resposta atrasada/reduzida aos sons	1
	Posição: para trás/sem resposta aos sons	2
TOTAL		/18

Fonte: (Van Loon e Van Dierendonck, 2015)

4.7. Análise estatística

Os resultados são apresentados como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. Para as variáveis FC, f e TR, foi realizada análise de variância a partir do ajuste de um modelo linear misto que considerou os efeitos fixos de tratamento (TRAT), TEMPO e a interação entre esses fatores, além do efeito aleatório de animal a fim de contabilizar as medidas repetidas ao longo do tempo. A homogeneidade de variância e normalidade residual foram avaliadas por meio de análises gráficas dos resíduos. Para as outras variáveis que não cumpriam as premissas da análise de variância foi realizado o teste de Mann-Whitney para avaliação do efeito de tratamentos dentro de cada tempo e o teste de Durbin para avaliação do efeito de tempos dentro de cada tratamento. Foi realizado o teste exato de Fisher para estudar as diferenças de proporções das classes de atitude entre tratamentos dentro de cada tempo. O nível de significância considerado foi de 5%. Todas as análises foram realizadas por meio do software R 4.2.2 (2022).

5. RESULTADOS

Todos os cavalos completaram o estudo sem complicações e se recuperaram satisfatoriamente após o procedimento cirúrgico. Nenhum dos cavalos apresentou sinais de cólica ou desconforto.

Para os parâmetros fisiológicos avaliados FC, f e TR não houve diferença estatística significativa entre os grupos (ADM) ou (ADS), mas foram observadas diferenças entre os tempos para cada grupo individual. Os resultados estão descritos na tabela 4. A FC e f, ainda que se mantiveram dentro dos parâmetros fisiológicos para a espécie, em ambos os grupos, no grupo ADM os valores apresentaram menor variabilidade em função do tempo quando comparado com o grupo ADS, também foi observado que tanto a FC e f apresentaram os valores mais baixos 1 e 2 horas após o procedimento cirúrgico. A TR se manteve dentro dos parâmetros fisiológicos para espécie, exceto nos tempos 3 e 4 onde a temperatura foi menor do que 37.5° C no grupo ADM e no grupo ADS. No tempo 5 se observou melhora na temperatura, chegando quase em valores aceitáveis para a espécie. No caso do TPC não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos ou no tempo quando comparados os grupos individualmente (Tabela 4). Os pacientes se mantiveram normocorados e com TPC de 2 segundos até 8 horas após o procedimento cirúrgico.

Tabela 4. Valores de Média ($\pm$ desvio padrão) para frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), temperatura retal (TR) e tempo de preenchimento capilar (TPC), em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)

Parâmetro	Grupo	N	Tempo (T)						
			1	2	3	4	5	6	7
FC	ADM	10	39 (6.9) ^{Aa}	31 (4.0) ^{Ac}	32 (5.5) ^{Ac}	31 (3.8) ^{Ac}	33 (5.2) ^{Abc}	35 (3.6) ^{Aab}	37 (4.5) ^{Aa}
	ADS	9	42 (15.0) ^{Aa}	40 (12.1) ^{Aabc}	34 (6.4) ^{Ac}	34 (8.0) ^{Ac}	36 (7.4) ^{Abc}	42 (8.5) ^{Abc}	42. (8.9) ^{Aa}
f	ADM	10	24 (9.0) ^{Aa}	18 (5.0) ^{Ab}	14 (4.2) ^{Ac}	13 (2.8) ^{Ac}	13 (3.3) ^{Ac}	12 (2.7) ^{Ac}	13 (4.2) ^{Ac}
	ADS	9	21 (4.4) ^{Aa}	17 (10.4) ^{Ab}	9 (3.2) ^{Ac}	8 (2.2) ^{Ac}	12 (6.3) ^{Abc}	15 (8.6) ^{Abc}	15 (7.7) ^{Abc}
TR	ADM	10	37.8 (0.3) ^{Ab}	37.2 (0.5) ^{Ac}	36.4 (0.3) ^{Ad}	36.4 (0.4) ^{Ad}	37.4 (0.7) ^{Ac}	38.0 (0.7) ^{Aab}	38.2 (0.7) ^{Aa}
	ADS	9	37.7 (0.2) ^{Ab}	37.4 (0.4) ^{Ac}	36.7 (0.8) ^{Ad}	36.7 (0.5) ^{Ad}	37.2 (0.4) ^{Ac}	37.9 (0.6) ^{Aab}	38.3 (0.4) ^{Aa}
TPC	ADM	10	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.3) ^{Aa}	2 (0.4) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}
	ADS	9	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}	2 (0.3) ^{Aa}	2 (0.0) ^{Aa}

Letras maiúsculas distintas identificam diferenças entre protocolos (Grupos) e letras minúsculas distintas identificam diferenças entre tempos ($p < 0,05$). (T1): 1 dia antes do procedimento, (T2): jejum de 12 horas, (T3, T4, T5, T6 e T7): 1, 2, 4, 6 e 8 horas após administração de metadona 0,05mg/kg ou NaCL 0,9% respectivamente.

Nos dois grupos, os animais apresentaram características de sedação leve a moderada, sendo mais pronunciada no grupo ADM, a qual foi caracterizada por abaixamento de cabeça, ptose labial, prolapso de pênis e indiferença ao ambiente. Isso permitiu a realização do procedimento cirúrgico sem complicações. Nenhum dos pacientes incluídos no estudo precisou de doses suplementares para manter o plano cirúrgico. Na tabela 5 observa-se que os animais que receberam Metadona (grupo ADM), permaneceram por mais tempo na atitude passiva quando comparado com o (grupo ADS). Sendo estatisticamente significativo só no T3 (p -valor= 0.0030). Onde o, 100% e dizer 10 animais se encontraram passivos, em comparação com 33% dos pacientes do grupo ADS. No T4 não foi significativamente diferente, pois quase todos os pacientes voltaram ao estado de alerta. Após esse tempo todos os pacientes encontraram-se ativos e com locomoção normal. Um paciente do grupo ADM apresentou agitação 150 minutos após o término do procedimento cirúrgico. No mesmo grupo, um paciente apresentava criptorquidismo, entretanto o testículo se encontrava no anel, por tanto não precisou de incisões complementares, nem afetou o tempo trans-operatório.

Tabela 5. Proporção de animais que apresentaram atitude (AT) alerta (A), excitado (E) ou passivo (P). Em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)

Grupo	Tempo (T)																				
	1			2			3			4			5			6			7		
	A	E	P	A	E	P	A	E	P	A	E	P	A	E	P	A	E	P	A	E	P
ADM N: 10	10	-	-	10	-	-	-	-	10*	7	-	3	9	-	1	10	-	-	10	-	-
ADS N:9	8,8	1,1	-	10	-	-	6,6*	-	3,3*	8,8	-	1,1	10	-	-	10	-	-	10	-	-

*Estatisticamente significativo ($p < 0,05$).

A motilidade intestinal foi avaliada mediante 2 parâmetros: auscultação e ultrassom abdominal. Na tabela 6 estão descritos os resultados obtidos mediante auscultação dos quadrantes abdominais avaliados. Neste estudo o jejum (T2) não pareceu ter influência sobre os escores de motilidade quando foi comparado com animais que se alimentaram ad-libitum (T1). Os dois tempos (T1 e T2) se mantiveram dentro de parâmetros fisiológicos para a espécie. Na AQDE, o escore de motilidade diferiu entre os grupos no T3 (p-valor= 0,0065) e no T5 (p-valor= 0,0344). Além disso, cada grupo ADM e ADS mostraram diferenças significativas (p-valor= 0,0177) e (p-valor= 6,7270-6) respectivamente, na motilidade em função do tempo quando comparados individualmente. No T3, ou seja, 1 hora após administração de cada tratamento, a motilidade intestinal diminuiu significativamente em ambos os grupos, sendo mais pronunciada no grupo ADS. No grupo ADM os escores voltaram a normalidade no T4 e mostraram leve aumento no T5, neste grupo os escores foram normais no T6 e T7 quando comparados com os tempos T1 e T2. No grupo ADS, a motilidade manteve-se diminuída por duas horas (T3 e T4), voltando a escores fisiológicos nos momentos consecutivos (T5, T6 e T7). A AQVE mostrou diferenças entre os grupos em T4 (p-valor= 0,0428) e T5 (p-valor= 0,0060), assim como diferenças entre os tempos dentro de cada grupo. No T3, os grupos ADM e ADS apresentaram diminuição na motilidade; nos demais tempos foi observado um padrão de comportamento igual ao citado anteriormente para AQDE.

O parâmetro de AQDD mostrou que o escore de motilidade foi diferente entre os grupos no T3 (p-valor= 0,0302) e no T5 (p-valor= 0,0441). Sendo também diferentes os tempos dentro de cada tratamento ADM (p-valor= 9,079⁰⁶) e ADS (p-valor= 0,0002). Embora ambos os grupos apresentaram diminuição da motilidade no T3, os escores foram menores no grupo ADS, ademais nesse mesmo grupo os escores se mantiveram reduzidos no T4 e T5 quando comparado

com o T4 e T5 do grupo ADM. Os demais tempos foram considerados normais ou fisiológicos. Por último, os escores da AQVD diferiram entre os grupos no T3 (p-valor= 0,0191), e também foram estatisticamente diferentes os tempos dentro de cada grupo ADM (p-valor= 0,0026) e ADS (p-valor= 0,0004). Ambos os grupos apresentaram diminuição da motilidade no T3, embora os escores do grupo ADS foram menores quando comparado com o ADM. Os demais tempos não apresentaram diferença estatística significativa, no entanto, o T4 do grupo ADS teve escores menores que o T4 do grupo ADM.

Tabela 6. Valores de medianas (Q1-Q3) para motilidade intestinal por auscultação dos quatro quadrantes, quadrante dorsal esquerdo (AQDE), quadrante ventral esquerdo (AQVE), quadrante dorsal direito (AQDD) e quadrante ventral direito (AQVD) em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)

Parâmetro	Grupo	N	Tempo (T)						
			1	2	3	4	5	6	7
AQDE	ADM	10	2 (2-2) ^{Aab}	2 (2-2) ^{Aabc}	1.5 (1-2) ^{Ac}	2 (1-2) ^{Abc}	2 (2-2.75) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aabc}	2 (2-2) ^{Aabc}
	ADS	9	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	1 (0-1) ^{Bc}	1 (1-2) ^{Ab}	2 (2-2) ^{Ba}	2 (1-2) ^{Aab}	2 (2-2) ^{Aab}
AQVE	ADM	10	2 (2-2) ^{Ab}	2 (2-2) ^{Ab}	1 (1-1.75) ^{Ac}	2 (2-2) ^{Ab}	3 (2-3) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Ab}	2 (2-2) ^{Ab}
	ADS	9	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	1 (1-1) ^{Ac}	1 (1-2) ^{Bbc}	2 (2-2) ^{Bab}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}
AQDD	ADM	10	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	1 (1-1) ^{Ab}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}
	ADS	9	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	1 (0-1) ^{Bb}	1 (1-2) ^{Aa}	1 (1-2) ^{Ba}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}
AQVD	ADM	10	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	1 (1-2) ^{Ab}	2 (2-2) ^{Aab}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}
	ADS	9	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	1 (1-1) ^{Bb}	1 (1-2) ^{Aab}	2 (1-2) ^{Aa}	2 (1-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}

Letras maiúsculas distintas identificam diferenças entre protocolos (Grupos) e letras minúsculas distintas identificam diferenças entre tempos (p<0,05). (T1): 1 dia antes do procedimento, (T2): jejum de 12 horas, (T3, T4, T5, T6 e T7): 1, 2, 4, 6 e 8 horas após administração de metadona 0,05mg/kg ou NaCL 0,9% respectivamente.

A ultrassonografia permitiu avaliar 4 janelas abdominais, com o intuito de identificar as contrações por minuto e com isso ter uma estimativa da motilidade intestinal do segmento. Os resultados se mostram na tabela 7. O USCVD mostrou diferença significativa entre os grupos no T6 (p-valor= 0,0788), onde o grupo ADS apresentou menor número de contrações/minuto quando comparado com ADM. Também é importante esclarecer que quando comparado com o método de auscultação da região equivalente AQVD, o escore no T3 mostrou diminuição na motilidade, mas a USCVD não. No T6 o escore de auscultação também foi menor no grupo ADS quando comparado com o grupo ADM (1-2) e (2-2) respectivamente. Porém, este último não apresentou diferença estatística significativa. O USCVE não mostrou diferenças

significativas entre os grupos (p -valor $> 0,05$). Entretanto, houve diferença entre os tempos no grupo ADS (p -valor= 0,045), onde foi observada diminuição da motilidade intestinal no T3, o que está em concordância com a região equivalente (AQVE) mediante o método de auscultação. O USCEC mostrou diferença significativa no T6 entre os grupos (p -valor= 0,0499), isso aconteceu porque no grupo ADM as contrações/minuto aumentaram, enquanto no grupo ADS as contrações diminuíram. Isto não foi encontrado na região anatômica equivalente por meio da auscultação do (AQDD). Porém, os dois métodos foram capazes e concordaram em mostrar a diminuição da motilidade no T3 tanto no grupo ADM como ADS. Por outra parte, no USCEC os tempos dentro de cada tratamento só tiveram significância no grupo ADM, onde no T3 as contrações/minuto foram menores quando comparado o T3 no grupo ADS, os valores no T1 e no T5 do grupo ADM foram maiores enquanto no T2, 4, 6 e 7 se mantiveram dentro do fisiológico. O USDOU não mostrou diferenças significativas quando foram comparados os tratamentos ADM e ADS, e não diferiram os tempos dentro de cada grupo.

Tabela 7. Valores de medianas (Q1-Q3) para número de contrações/min nas diferentes janelas abdominais avaliadas mediante ultrassonografia. Ultrassom cólon ventral direito e esquerdo respectivamente (USCVD), (USCVE), Ultrassom Ceco (USCEC) e ultrassom Duodeno (USDOU) em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)

Parâmetro	Grupo	N	Tempo						
			1	2	3	4	5	6	7
USCVD	ADM	10	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (1-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}
	ADS	9	2 (2-3) ^{Aa}	2 (1-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-3) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	1 (1-2) ^{Ba}	2 (2-2) ^{Aa}
USCVE	ADM	10	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (1-2) ^{Aa}	2 (1.25-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}
	ADS	9	2 (2-3) ^{Aa}	2 (1-2) ^{Aab}	1 (1-2) ^{Ab}	2 (1-2) ^{Aab}	2 (1-2) ^{Aab}	2 (2-2) ^{Aab}	2 (2-2) ^{Aab}
USCEC	ADM	10	2.5 (2-3) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aab}	1 (1-1.75) ^{Ab}	2 (2-2.75) ^{Aab}	2.5 (2-3) ^{Aab}	2 (2-3) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aab}
	ADS	9	2 (1-3) ^{Aa}	2 (1-2) ^{Aa}	1 (1-2) ^{Aa}	2 (1-2) ^{Aa}	2 (1-2) ^{Aa}	1 (1-2) ^{Ba}	2 (2-3) ^{Aa}
USDOU	ADM	10	2.5 (2-3) ^{Aa}	3 (2-3) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2 (2-2) ^{Aa}	2.5 (2-3) ^{Aa}	2 (2-3.5) ^{Aa}	3 (2.25-3) ^{Aa}
	ADS	9	3 (3-3) ^{Aa}	3 (2-3) ^{Aa}	2 (2-3) ^{Aa}	2 (2-3) ^{Aa}	2 (2-3) ^{Aa}	3 (2-3) ^{Aa}	2 (2-3) ^{Aa}

Letras maiúsculas distintas identificam diferenças entre protocolos (Grupos) e letras minúsculas distintas identificam diferenças entre tempos ($p < 0,05$). (T1): 1 dia antes do procedimento, (T2): jejum de 12 horas, (T3, T4, T5, T6 e T7): 1, 2, 4, 6 e 8 horas após administração de metadona 0,05mg/kg ou NaCL 0,9% respectivamente.

O tamanho do estômago foi determinado através da identificação do espaço mais caudal em que a face dorsal da curvatura maior do estômago foi visível ao ultrassom. A tabela 8, e o gráfico 1, mostram que houve diferença significativa ao comparar os dois grupos ADM e ADS nos tempos T1, T5, T6 e T7 (p-valor= 0,0079, p-valor= 0,0160, p-valor= 0,0446 e p-valor= 0,0064) respectivamente. Isso porque a dilatação no estômago foi maior no grupo ADM comparado com o ADS. Especificamente no grupo ADM o estômago foi observado no décimo quinto EIC no T7, correspondendo a três EIC a mais quando comparado com T1 (considerado fisiológico) e cinco EIC a mais comparado com T2 (jejum). No caso do grupo ADS, também aconteceu aumento do tamanho do estômago, sendo este mais discreto. O estômago foi visualizado no décimo primeiro EIC no T7, o que foi um EIC a mais do que o T1 e dois EIC do T2.

Tabela 8. Valores de medianas (Q1-Q3) para o espaço intercostal (IEC) onde foi observada a curvatura maior do estômago (EST) por ultrassonografia. Em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)

EIC EST		
TEMPO	ADM n:10	ADS n:9
1	12.5 (12-14) ^{Ab}	10 (10-11) ^{Bab}
2	10 (9.25-11) ^{Ac}	9 (8-10) ^{Ac}
3	10 (10-10.75) ^{Ac}	9 (8-11) ^{Abc}
4	10 (10-10) ^{Ac}	9 (8-10) ^{Ac}
5	13 (11.25-13.75) ^{Ab}	10 (9-11) ^{Babc}
6	13 (12-14) ^{Ab}	11 (10-13) ^{Ba}
7	15 (13-15) ^{Aa}	11 (10-13) ^{Ba}

Letras maiúsculas distintas identificam diferenças entre protocolos (Grupos) e letras minúsculas distintas identificam diferenças entre tempos (p<0,05). (T1): 1 dia antes do procedimento, (T2): jejum de 12 horas, (T3, T4, T5, T6 e T7): 1, 2, 4, 6 e 8 horas após administração de metadona 0,05mg/kg ou NaCL 0,9% respectivamente.

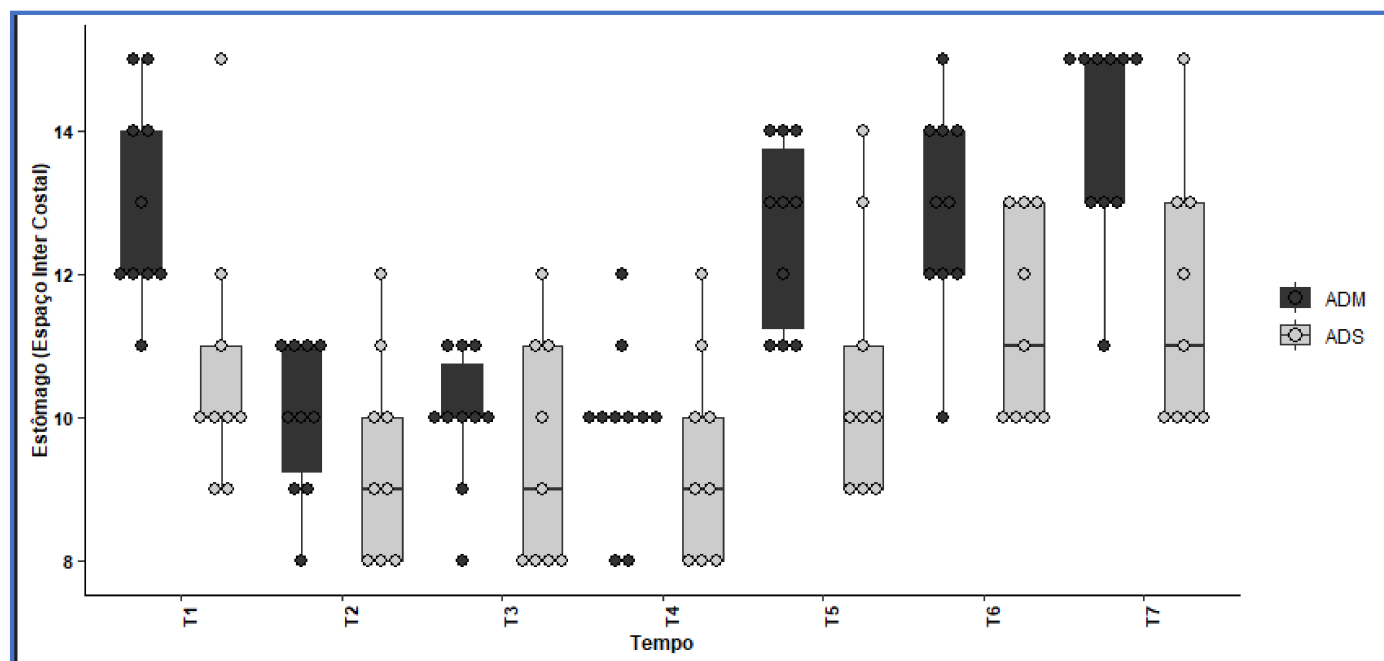


Gráfico 1. Valores de mediana (Q1-Q3) para o espaço intercostal (IEC) onde foi observada a curvatura maior do estômago (EST) por ultrassonografia. Em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM). (T1): 1 dia antes do procedimento, (T2): jejum de 12 horas, (T3, T4, T5, T6 e T7): 1, 2, 4, 6 e 8 horas após administração de metadona 0,05mg/kg ou NaCL 0,9% respectivamente.

Nenhum dos pacientes do grupo ADM ou ADS precisou de resgate analgésico durante as 8 horas que perdurou o experimento. Isto porque nenhum paciente recebeu mais de 7 pontos nas avaliações da expressão facial. Contudo, foi observada diferença significativa entre os grupos no T4 (p-valor= 0,0138), T5 (p-valor= 0,0002) e T6 (p-valor= 0,0104). Da mesma forma, quando comparados os tempos dentro de cada tratamento, foi obtida diferença significativa (p-valor= 7.76807) e (p-valor= 6.6306) para ADM e ADS respectivamente. Isto aconteceu porque os cavalos do grupo ADM sempre tiveram pontos inferiores quando comparados com o grupo ADS sendo evidente nos T4, T5 e T6.

Tabela 9. Valores de medianas (Q1-Q3) para avaliação de dor mediante escala de expressão facial EQUUS-FAP de 0 a 18 pontos, em função do tempo e do tratamento com acepromazina e detomidina (ADS) ou em associação com metadona (ADM)

Parâmetro	Grupo	N	Tempo						
			1	2	3	4	5	6	7
EQUUS-FAP	ADM	10	0 (0-0) ^{Abc}	0 (0-0) ^{Ac}	2 (2-3) ^{Aa}	1 (0-2) ^{Aa}	0 (0-0) ^{Ac}	0 (0-0) ^{Ac}	0 (0-0) ^{Ac}
	ADS	9	0 (0-0) ^{Ad}	0 (0-1) ^{Acd}	3 (1-4) ^{Aa}	3 (3-4) ^{Ba}	1 (1-2) ^{Bab}	1 (0-2) ^{Bbc}	1 (0-2) ^{Abcd}

Letras maiúsculas distintas identificam diferenças entre protocolos (Grupos) e letras minúsculas distintas identificam diferenças entre tempos ($p < 0,05$). (T1): 1 dia antes do procedimento, (T2): jejum de 12 horas, (T3, T4, T5, T6 e T7): 1, 2, 4, 6 e 8 horas após administração de metadona 0,05mg/kg ou NaCL 0,9% respectivamente.

6. DISCUSSÃO

A associação de fenotiazínicos, opioides e agonistas dos receptores alfa-2, denominada neuroleptoanalgesia, potencializa os efeitos sedativos e analgésicos de cada fármaco, reduzindo as doses empregadas e, conseqüentemente, seus efeitos adversos. Isto promove segurança para procedimentos em posição quadrupedal realizados no paciente equino. O presente trabalho sugere que a associação da metadona com detomidina e acepromazina, pode ser útil para contenção química em equinos, uma vez que o opioide potencializou e prolongou a analgesia induzida pela detomidina sem resultar em efeitos adversos na FC, f ou motilidade intestinal de relevância clínica.

Métodos clínicos simples foram usados para monitorar os sinais vitais no presente estudo, com poucas alterações cardiovasculares ou respiratórias relevantes, ou significativas entre os grupos ($p\text{-valor} > 0,05$). Entretanto, foram observadas diferenças entre os tempos para cada grupo individual. A FC e f, ainda que se mantiveram dentro dos parâmetros fisiológicos para a espécie, no grupo ADM os valores apresentaram menor variabilidade em função do tempo quando comparado com o grupo ADS, também foi observado que tanto a FC e f apresentaram os valores mais baixos 1 e 2 horas após o procedimento cirúrgico. Isto pode ser explicado pôr o período de ação dos fármacos e porque quando administrados isoladamente, os agonistas alfa-2-adrenérgicos estão frequentemente associados à redução da FC, menor débito cardíaco e aumento da resistência vascular pulmonar e sistêmica (Leonardi et al., 2018). Inicialmente devido a seu mecanismo de ação trata-se de um reflexo mediado por

barorreceptores (vagal), por um aumento da resistência vascular sistêmica temporal, à medida que esta se normaliza, a bradicardia persistente está frequentemente relacionada ao efluxo simpático central diminuído (Valverde, 2010). A bradicardia é atribuída também a atuação nos adrenoreceptores alfa-2 pré-sinápticos, diminuindo a liberação da noradrenalina, inibição do tônus simpático, e aumento da atividade do sistema nervoso parassimpático (Hayashy e Maze, 1993; Bagatini et al., 2002; Braga, 2014). Por sua parte, as fenotiazinas, como a acepromazina, podem reduzir a frequência respiratória, porém os gases e o pH do sangue tipicamente não são afetados, visto que ocorre aumento do volume corrente para manter uma ventilação minuto adequada (Rankin, 2017), mas este estudo não fez avaliação de gases arteriais. Em contrapartida, Pesquisas prévias observaram redução de 30 a 50% na FC com a utilização de detomidina na dose de 10 a 20 µg/kg em cavalos adultos saudáveis (Wagner et al., 1991; Fantoni et al., 1999; Yamashita et al., 2000). No presente estudo, as mudanças foram inferiores a 20%, uma e duas horas após o procedimento, concordando com os achados de Costa (2011). Outro estudo (El-Kammar, 2014) descreveu redução na FC durante 120 minutos após administração intravenosa de detomidina 0,04 mg/kg associada a butorfanol 0,05 mg/kg em jumentos como ocorreu no presente trabalho. Entretanto, essa diminuição foi menor a 20%. No atual estudo, alterações mínimas foram observadas ao longo do tempo no grupo ADM, mas se entre os tratamentos em relação a f, já que no grupo ADS a f diminuiu em t3 e t4. Embora isso não tenha sido estatisticamente significativo, concordando com estudos prévios (Wagner et al., 1991; Yamashita et al., 2000; Clarke et al., 2008). Os valores observados mantiveram-se dentro dos limites fisiológicos para a espécie, que estão compreendidos entre 8 a 20 movimentos/minuto em equinos adultos (Hubbell e Muir, 2009). No grupo ADS, nos momentos T3 e T4, a f apresentou maior diminuição quando comparada com o grupo ADM; isso pode ser explicado por Fantoni et al. (1999), que caracteriza a diminuição da frequência respiratória como sendo de ação central causada pelos agonistas α_2 . E está em concordância com Lopes (2019), onde a f esteve diminuída após uma hora com o uso de detomidina 20 µg/kg. Por último, com relação aos opioides, é citado aumento da f quando utilizados em cavalos conscientes, decorrente da ação excitatória destes fármacos sobre o SNC, sendo que estas alterações, geralmente, são pouco significativas e dependem do fármaco utilizado e da via de administração (Natalini e Driessen, 2007; Clutton, 2010). O uso da metadona 0,05mg/kg por via IV não levou ao aumento relevante na f.

A TR se manteve dentro dos parâmetros fisiológicos para a espécie, exceto em T3 e T4 onde a temperatura foi menor do que 37.5° C em ambos os grupos. Isto pode ser explicado por

que os opioides deprimem o centro termorregulador, fazendo com que a temperatura corpórea seja influenciada pela temperatura ambiente (Biazzotto et al., 2006; Freitas et al., 2008). As Fenotiazinas como a acepromazina também podem desempenhar um papel na diminuição do controle termorregulador reduzindo o metabolismo dos animais e consequentemente a temperatura destes (tendência à poiquilothermia) (Geiser, 1990; Rankin, 2017). Este experimento foi realizado sempre no mesmo horário do dia para que as condições climáticas fossem similares para todos os grupos. Contudo, no pico máximo de ação da acepromazina (20-40 min) (Clarke et al., 2014) e da metadona (10 a 20 minutos) (Coda, 2009), os pacientes foram submetidos a antissepsia para realização do procedimento cirúrgico, e, além disso, ao término do mesmo receberam banho para tirar excesso de sangue da região inguinal e nos membros posteriores. Esses dois fatores puderam influenciar nos achados observados no presente estudo.

A realização de procedimentos cirúrgicos com o animal em posição quadrupedal proporciona menor índice de mortalidade (0,08-1,8%) associado ao procedimento anestésico, principalmente pela ausência de decúbito, acarretando menores alterações hemodinâmicas, comparado ao decúbito dorsal, não sendo observadas alterações significativas em parâmetros como coloração de mucosas e TPC, apesar da vasoconstrição mediada pelos agonistas dos receptores alfa-2 (England e Clarke, 1996; Dugdale e Taylor, 2016; Laurenza et al., 2020). Isto está em concordância com os achados no presente estudo. As mucosas nem o TPC mostraram diferenças estatísticas significativas entre os grupos, ou no tempo quando comparados ADM e ADS individualmente. Os pacientes se mantiveram normocorados e com TPC de 2 segundos até 8 horas após o procedimento cirúrgico.

Estudos anteriores (Love et al., 2009; Sanz et al., 2009) já demonstraram que a castração está associada a algum grau de dor, portanto, o uso de analgésicos está justificado. No presente estudo, a inclusão de metadona no protocolo anestésico resultou em pontuações mais baixas na escala de dor quando comparado com o grupo que não recebeu o opióide. Diferentes escalas simples e compostas têm sido desenvolvidas para a avaliação de dor pós-castração em cavalos (Love et al., 2009; Sanz et al., 2009; Love et al., 2013; Martin-Flores et al., 2014), especificamente escalas baseadas na expressão facial tem mostrado resultados promissores para identificação de dor pós-castração (Dalla-Costa et al., 2014) visceral (VanDierendonck e van Loon, 2016) dor aguda ou pós-operatória originada na cabeça (Van Loon e Van Dierendonck, 2017; Haunhorst et al., 2022) em cavalos. A escala EQUUS-FAP usada no presente estudo permitiu identificar diferenças significativas dentro dos grupos e nos diferentes tempos avaliados, mediante alterações nas expressões faciais. Três dos nove parâmetros

avaliados se mostraram mais repetitivos (movimento da cabeça reduzido, menor estado de alerta e posição ou movimento retardado das orelhas em relação ao som). Isso está em concordância com os achados de Dalla-Costa et al. (2014) onde duas das principais mudanças, foi a posição das orelhas e a tendência a manter a cabeça mais baixa; e com os achados de Sanz et al. (2009) onde cavalos que exibiram altas pontuações na HGS apresentaram diminuição no estado de alerta até 8 horas após a cirurgia. Em contrapartida, os demais parâmetros do EQUUS-FAP, como flehmen, ranger de dentes e fasciculações, raramente mudaram tanto nas medições iniciais como no período pós-operatório. Isto também foi observado no estudo de Emanuel et al. (2022). No presente trabalho as pontuações se mantiveram abaixo de 7 pontos em ambos os grupos ADM ou ADS, como foi observado por Emanuel et al. (2022) com o uso de acepromazina, detomidina e levometadona.

A pontuação no T1 e T2 foi entre 0-1 o que está de acordo com Van Loon e Van Dierendonck (2017) e foi o esperado já que os pacientes não tinham influência de nenhum fármaco e foram mantidos em baia para aclimatação ao ambiente, impedindo fatores relacionados ao estresse. No T3 para o grupo ADM e no T3 e T4 para o grupo ADS se observaram as maiores pontuações, isto pode estar relacionado ao término recente da cirurgia. Em contrapartida, Emanuel et al. (2022) relataram que a pontuação do EQUUS-FAP aumentou de forma constante para os três opióides avaliados até 3 horas após a cirurgia. Posteriormente, as pontuações diminuíram novamente como no presente trabalho.

Os resultados deste estudo indicam que a combinação de acepromazina, detomidina e metadona (ADM) proporcionou melhor analgesia, demonstrado pelos escores de expressão facial mais baixos quando comparado com (ADS). Isso pode ser explicado por o efeito analgésico próprio da metadona, e pelos diferentes efeitos da interação da metadona sobre o efeito da detomidina (potencialização positiva e sinergia aditiva) (Lopes et al., 2016; De oliveira et al., 2014; Gozalo-Marcilla, 2018b). Esses achados estiveram em concordância com Emanuel et al. (2022) onde cavalos que receberam, acepromazina 0,05 mg/kg + detomidina 15 mcg/kg em associação com levometadona 100mcg/kg e submetidos à extração dentária, mostraram na fase pós-operatória, pontuações EQUUS-FAP mais baixas quando comparado com Buprenorfina 5 mcg/kg ou butorfanol 100mcg/kg. Resultados similares foram observados por Gozalo-Marcilla (2018a) onde detomidina 5 ug/kg combinada com metadona 0,2 mg/kg (DHM) produziu os efeitos antinociceptivos mais intensos e persistentes de todos os protocolos avaliados, detomidina isolada em baixa e alta dose 2,5 e 5 ug/kg respectivamente ou NaCl 0,9% para três estímulos nociceptivos (térmico, mecânico e elétrico). Em outro estudo do mesmo autor

(Gozalo-Marcilla et al., 2017) a associação de detomidina 10 ug/kg com metadona 0,2 mg/kg produziu antinocicepção mais intensa e prolongada, em contrapartida, quando a dose de detomidina foi reduzida para 5 ug/kg, a antinocicepção foi de intensidade semelhante, mas de menor duração para estímulos nociceptivos térmicos elétricos e mecânicos. Da mesma forma, tanto o butorfanol quanto a levometadona, combinados com a detomidina, aumentaram significativamente o limiar nociceptivo após estimulação elétrica por até 90 minutos e a analgesia foi prolongada por até 45 minutos (Schatzmann et al., 2001). Além disso, o aumento da sedação e potencialização da antinocicepção foram relatados quando a levometadona foi associada com infusão contínua de romifidina em cavalos experimentais (Studer et al., 2021).

Nenhum dos cavalos do grupo ADM ou ADS precisaram de resgate analgésico nas 8 horas que perduraram as avaliações, isto porque as pontuações não foram maiores do que 7 pontos, o que foi determinado segundo recomendações de (VanDierendonck e van Loon, 2016; Van Loon e Van Dierendonck, 2017) como valor máximo permissível para considerar que os cavalos não apresentavam sinais de dor. No grupo ADM uma única dose pré-operatória de metadona administrada via IV proporcionou analgesia nas 8 horas que perdurou o experimento. Gourlay et al. (1982) e Chui e Gin (1992) relataram que a administração IV de uma dose única de metadona pode proporcionar analgesia prolongada, reduzindo o requerimento de doses suplementares de analgésicos no período pós-operatório. Isto poderia ser explicado pelo efeito da metadona nos equinos pela via parenteral, a qual tem um início de ação entre 10 a 20 minutos com uma duração do efeito que varia de 4 a 8 horas (De oliveira, 2011; Rankin, 2017). Enquanto ao grupo ADS o efeito analgésico esperado da detomidina na dose usada (10 ug/kg) como relatado na literatura é de 1 hora aproximadamente (Hubbell e Muir, 2004; Kukanich e Wiese, 2017). As pontuações EQUUS FAP menores a 7 podem ser explicadas pela adição do AINE (Meloxicam) ao protocolo. Este possui ação anti-inflamatória e analgésica por inibição das prostaglandinas mediante bloqueio das ciclooxigenases (COX) até por 24 horas em equinos (Santos et al., 2020).

Finalmente, as avaliações da expressão facial foram realizadas pelos mesmos dois avaliadores, numa distância considerável para não prejudicar as mesmas. Apesar da ausência de interação direta com o cavalo, comportamentos alterados devido à presença de um observador não podem ser excluídos. A análise de vídeo ou fotos teria sido uma maneira mais repetível de observar os cavalos (Dalla Costa et al, 2014), contudo, a observação direta pode apresentar menor erro nas pontuações, ao reduzir a subjetividade do observador.

O presente estudo não avaliou a qualidade da sedação, isso teria sido interessante para mostrar o que trabalhos anteriores já observaram. A combinação de metadona com detomidina produz sedação profunda e melhores efeitos antinociceptivos do que a combinação de metadona com acepromazina (Lopes et al., 2016). Além disso, a metadona pode potencializar e prolongar o efeito sedativo da dexmedetomidina, usando a combinação de dexmedetomidina 2 µg/kg e metadona 0,05mg/kg sem causar alterações cardiorrespiratórias que limitem sua utilização clínica, sugerindo que esta associação é segura para a espécie em procedimentos menores ou cirurgia com uma duração máxima de 30 minutos (Fereguetti, 2021). Contudo, a avaliação da atitude dos pacientes permitiu concluir, no presente estudo, que os animais do grupo ADM permaneceram mais tempo no estado passivo quando comparado com o grupo ADS (p-valor < 0,05) 100% para 33% respectivamente, e dizer os pacientes apresentaram uma sedação maior, entre 40 minutos e 1 hora. Entretanto, outros estudos terão que comprovar esta hipótese.

No atual estudo não foi observado nos pacientes do grupo ADM atividade locomotora espontânea aumentada, excitação ou movimentação da cabeça, como já foi relatado pelo uso de opioides (Carregaro et al., 2007; De Oliveira et al., 2014; Nannarone et al., 2021). Isto pode ter várias explicações, a administração de acepromazina, devido ao bloqueio fenotiazínico dos receptores adrenérgicos e dopaminérgicos centrais e periféricos posso reduzir a resposta locomotora (Muir, 2009), e provavelmente a combinação com sedativo (detomidina) também teve influência (Lopes et al., 2016; Pignaton et al., 2016). Além disso, a dose usada foi baixa 0,05 mg/kg, já as citações dessa atividade locomotora e estimulação do SNC na espécie equina foram após administração intravenosa de metadona em doses de 0,1, 0,5 e 1,0 mg/kg iniciada após 5 minutos da administração do fármaco com pico plasmático de 30 minutos e duração em média de 1 a 4 horas (Combie et al., 1979; Oliveira et al., 2014). No presente estudo, um dos pacientes do grupo ADM apresentou agitação, mas esse comportamento foi transitório e 150 minutos após o termino da cirurgia, pelo qual, acreditamos não foi efeito da metadona, e se efeito do temperamento forte do animal, além do estresse gerado pela manipulação e o jejum.

A auscultação (Cohen et al., 2004; Sasaki et al., 2008) e a ultrassonografia (Freeman e england, 2001; Mitchell et al., 2005; Sasaki et al., 2008; Tessier et al., 2019) já foram usadas como técnicas para avaliar a motilidade gastrointestinal. Fatores como custos, equipamentos e tempo necessário para realização da ultrassonografia devem ser avaliados para determinar o método mais apropriado de monitoramento da motilidade gastrointestinal no cenário clínico. No entanto, os dados coletados por ultrassonografia são quantitativos (VanderBroek et al., 2018) quando comparados com a auscultação (avaliação subjetiva) (Cohen et al., 2004).

Contudo, têm sido relatadas análises bem-sucedidas usando a pontuação subjetiva dos sons abdominais (Boscan, 2006; Sasaki et al., 2008).

No presente estudo, houve uma redução na motilidade intestinal em ambos os grupos, após administração da pré-medicação, mantendo-se entre 1 e 2 horas para ADM e ADS, respectivamente. Esses achados eram esperados, uma vez que os protocolos incluíam opioides, tranquilizantes e agonistas alfa2-adrenérgicos, conhecidos por produzir tais efeitos (Kohn e Muir 1988; Boscan et al., 2006; Cruz et al., 2011). Entretanto, não foram observados sinais clínicos de desconforto abdominal (cólica) em nenhum animal durante o período de monitoração.

A diminuição na motilidade intestinal pelo uso de opioides está relacionada à ação nos receptores opioides presentes no SNC e no trato gastrointestinal (Kohn e Muir, 1988, Boscan et al., 2006, Martim-Flores et al., 2014; Vigani e Garcia-Pereira, 2014), o que pode levar a constipação e íleo adinâmico (Boscan et al., 2006). Outro mecanismo envolvido com o uso de opioides é o aumento no tônus da musculatura lisa do intestino, e a inibição dos eventos mecânicos responsáveis pela motilidade propulsiva, o que pode resultar em constipação (Roger et al., 1994). Quando administrados por via epidural, pode ocorrer aumento do tônus vagal medular e estimulação dos receptores opioides intestinais, causando inibição da acetilcolina nos neurônios colinérgicos intramurais (Paton, 1957). A ativação desses receptores pode ser responsável pela inibição da motilidade propulsiva do trato gastrointestinal e íleo pós-operatório causado pelos opioides em humanos e em equinos (Cali et al., 2000; Senior et al., 2004; Boscan et al., 2006). A detomidina promove estimulação de receptores α_2 localizados no plexo mioentérico inibindo a liberação de acetilcolina, resultando em inibição da atividade mioelétrica intestinal (Roger et al., 1987; Merritt et al., 1998; Blandizzi et al., 1991).

Em um estudo realizado por Gozalo-Marcilla et al. (2018a) não foi encontrado efeito aditivo, ou seja, uma diminuição significativa da motilidade intestinal quando foi combinada detomidina e metadona. A motilidade gastrointestinal foi reduzida por até 135 minutos após dose baixa de detomidina (2,5 ug/kg), 150 minutos após detomidina e metadona (2,5 ug/kg + 0,2mg/kg) e 210 minutos após detomidina em uma dose mais alta (5 ug/kg) ou detomidina e metadona (5 ug/kg e 0,2mg/kg) respectivamente. Provavelmente a motilidade intestinal esteve reduzida por mais tempo devido a que foram usadas infusões contínuas além das doses iniciais dos fármacos. Em outro estudo do mesmo autor (Gozalo-Marcilla et al., 2017) a motilidade intestinal avaliada mediante auscultação por 180 minutos, estava abaixo da linha de base com metadona 0,2 mg/kg, detomidina 5 ug/kg, ou metadona 0,2 mg/kg combinada com 2,5 o 5 ug/kg

de detomidina por 30 minutos e até 75 minutos com 0,2 mg/kg de metadona e 10 µg/kg de detomidina. Os achados desses estudos demonstraram que a metadona não tem maior influência ou efeito aditivo na redução da motilidade, enquanto a detomidina, sim, é redução dose-dependente. Isso concorda com nossos achados, onde a motilidade se manteve igual ou menos reduzida entre 1 e 2 horas no grupo com metadona (ADM) comparado com o grupo sem metadona (ADS).

No presente estudo, a metadona não promoveu diminuição da motilidade intestinal clinicamente relevante nos animais; além disso, esta diminuição foi temporária, assim como relatado por Olbrich e Mossing (2003). Um resultado semelhante também foi observado por Sano et al. (2011) na avaliação da motilidade intestinal de cavalos após a administração de morfina epidural (0,2 mg/kg), onde não foi observada alteração na auscultação intestinal, risco de íleo adinâmico ou cólica, no entanto, houve diminuição temporária do trânsito gastrointestinal. Por sua parte, De oliveira (2011) demonstrou que esta redução foi inversamente proporcional à dose utilizada, uma vez que, com a dose de 0,2 mg/kg IV, não houve redução nos escores de auscultação e, com 0,5 mg/kg IV, a redução foi intensa, principalmente aos 30 minutos voltando aos valores normais após duas horas. Esse efeito dose-dependente também foi relatado por Boscan et al., (2006), onde se avaliaram os efeitos da morfina na função do trato gastrointestinal em equinos e observaram que a administração IV de 0,5 mg/kg de morfina a cada 12 horas alterou o comportamento, reduziu o número de movimentos intestinais, a quantidade de fezes produzida, a umidade do conteúdo fecal e aumentou o tempo de trânsito do trato gastrointestinal, demonstrando que esta dose pode causar efeitos deletérios na função do trato gastrointestinal por quatro a seis horas. No entanto, a dose utilizada no estudo é mais alta que a utilizada na rotina clínica. Por último, Pignaton (2011) demonstrou que tanto a administração da associação de detomidina (10 µg/kg) e metadona (0,2 mg/kg) IV como a detomidina isolada reduziram significativamente a motilidade gastrointestinal em relação aos valores basais aos 30 minutos e uma hora; entretanto não houve diferença entre os grupos. Esses achados estão em concordância com nossos resultados: em ambos os tratamentos, os escores de auscultação intestinal se reduziram durante 1 h após a administração dos fármacos; além disso, a motilidade recuperou-se mais lentamente no grupo ADS quando comparado com ADM, e dizer que a motilidade pareceu ser mais influenciada pelo efeito supressor dos α_2 -agonista como reportado por De oliveira (2011) e não pela inclusão do opioide. Outros fatores podem favorecer o desenvolvimento de distúrbios na motilidade, como a hospitalização, mudanças de manejo e alimentação, bem como a dor, e estes fatores também devem ser considerados.

Especificamente para a avaliação da motilidade intestinal por meio da ultrassonografia, Tessier et al. (2019) estudaram os efeitos colaterais gastrointestinais da morfina administrada sistemicamente em cavalos hípidos por meio de avaliações clínicas e ultrassonográficas. Foi registrado o número de contrações por minuto do duodeno, jejuno, ceco, cólon ventral direito e esquerdo. 1 dia antes, após administração de morfina 0,1 mg/kg três vezes com 4 h de intervalo entre as doses, e no dia 3. O número de contrações do duodeno, ceco, cólon ventral esquerdo e direito diminuíram significativamente após a administração de morfina. Os escores de borborigmos intestinais foram significativamente reduzidos 1 hora após aplicação da morfina no dia 2, em comparação com os dias 1 e 3 ($P < 0,001$), nenhum efeito acumulativo das doses de morfina foi detectado e no dia três os escores foram considerados fisiológicos. O estudo citado está em concordância com os achados do presente trabalho, o USCVE detectou diferença entre os tempos no grupo ADS ($p\text{-valor} = 0,045$), onde foi observada diminuição da motilidade intestinal no T3 é dizer 1 hora após administração da detomidina, o que está em concordância com a região equivalente (AQVE) mediante o método de auscultação. O USCEC e a região anatômica equivalente por meio da auscultação do (AQDD) foram capazes e concordaram em mostrar a diminuição da motilidade no T3 tanto no grupo ADM como ADS. Os valores no T1, T2, T6 e T7 podem-se considerar dentro do fisiológico. Os demais tempos T3 e T4 apresentaram predominantemente diminuição na motilidade e no número de contrações/minuto, no T5 existiram aumentos leves na motilidade para o Grupo ADM não relevantes clinicamente, enquanto o grupo ADS mostrou melhoras nos escores de motilidade. Contrariamente, o USCVD não mostrou diminuição na motilidade (número de contrações/minuto), e tampouco concordou quando comparado com o método de auscultação da região equivalente AQVD, onde o escore esteve diminuído no T3. Mitchell et al. (2005) mostrou que a atividade colônica não foi significativamente afetada pelo jejum ou sedação. No entanto, a atividade cecal diminuiu ainda mais com jejum e sedação com xilazina 0,4 mg/kg do que apenas com jejum. Concordando novamente com os achados no presente estudo e citados anteriormente. Freeman e England (2001) também mostraram observações similares às citadas. Redução das contrações do ceco, duodeno e cólon ventral esquerdo, sendo evidente entre 15 e 30 minutos após aplicação de romifidina 80 e 120 ug/kg, mantendo-se reduzidas por uma hora. A duração das contrações reduzidas foi maior com a romifidina 120 mg/kg. As regiões afetadas foram intestino grosso (ceco e cólon ventral direito e esquerdo e em menor medida o duodeno). Este último (USDou) não mostrou diferenças significativas quando foram comparados os tratamentos ADM e ADS, e não diferiram os tempos dentro de cada grupo, em contraposição Merritt et al. (1998) demonstraram que a detomidina na dose de 12,5 ug/kg, e a associação de xilazina (0,5 mg/kg)

com o butorfanol (0,05 mg/kg) causaram profundo efeito supressor na motilidade duodenal, avaliada por meio de um cateter com 3 sensores de pressão inseridos através de uma cânula gástrica. Isto pode ser explicado pelo uso de uma dose mais alta de detomidina ou a inclusão de outro tipo de opioide. Nesse estudo, como no atual, a supressão foi evidenciada de 30 minutos a 1 hora.

No estudo de VanderBroek et al. (2018) realizado em cavalos com ou sem jejum, e administração de xilazina 0,4 mg/kg, se demonstrou que o jejum causou uma diminuição na motilidade basal usando ausculta e ultrassonografia a ponto de ser difícil identificar uma diminuição adicional na motilidade associada à xilazina. No presente estudo só a ultrassonografia teve pequenas mudanças no número de contrações/minuto, nos diferentes segmentos, sendo no significativo quando comparado com cavalos alimentados no dia anterior.

Apesar da natureza subjetiva do sistema de escores intestinais empregados no presente estudo, tal método mostrou-se sensível na detecção da ação depressora da motilidade induzida por fármacos que possuem reconhecida ação inibitória da atividade mioelétrica intestinal. Entretanto, o exame ultrassonográfico permite identificar quais segmentos intestinais estão acometidos. O presente estudo realizou a diferenciação de cada quadrante com o intuito de determinar qual deles apresentaria menores escores em um mesmo período de tempo. Contudo, no T3 todos os escores estavam reduzidos (0-1); portanto, a auscultação não diferenciou os quadrantes e todos foram acometidos. A ultrassonografia também mostrou mudanças no número de contrações/minuto concordando com a região equivalente por meio de auscultação para AQVE com o USCVE e AQDD com USCEC no T3. O USCVD não esteve em concordância com os achados na auscultação no AQVD no T3. Portanto, as duas técnicas conseguiram detectar uma leve mudança no T6 do grupo ADS, apesar de não significativo estatisticamente.

No presente estudo, os cavalos do grupo ADM mostraram dilatação do estômago significativa quando comparados com o grupo ADS em função do tempo. Sem embargo, essa dilatação não foi considerada patológica já que não mostrou sinais de desconforto abdominal, nem esteve relacionada a aumento na FC ou na f (Moore et al., 2007; Lehuby, 2011) não sendo considerada clinicamente relevante. Entretanto, se recomenda monitorização dos cavalos após aplicação de opioides quanto a sinais de distensão gástrica; além disso, o alimento deve ser controlado nas primeiras horas para evitar possíveis complicações.

Em outras espécies, os efeitos dos agonistas μ , κ e δ na motilidade gastrointestinal e no comportamento alimentar foram bem documentados (Gosnell e Lipton, 1986; Nathan e Bullmore, 2009; Katsuura et al., 2011), demonstrando um envolvimento dos receptores opióides μ centrais (Cérebro) em animais com comportamento de compulsão alimentar, além desses efeitos centrais, acredita-se que a alta densidade de receptores μ no sistema entérico seja responsável pela constipação relacionada a opioides em outras espécies (Kumar et al., 2014). No entanto, poucos dados estão disponíveis sobre o efeito da morfina e não existem dados para metadona sob o comportamento de alimentação e bebida em cavalos.

Tessier et al. (2019) avaliaram o tamanho do estômago em cavalos que receberam morfina 0,1 mg/kg três vezes ao dia (dia 2), com intervalo de 4 horas entre as doses, registrando as quantidades de feno e água ingeridas. Esse estudo revelou que o tamanho do estômago aumentou significativamente com um efeito acumulativo de doses repetidas de morfina. O consumo de feno (+0,4 kg/h, $P < 0,001$) e água (+1,1 L/h, $P < 0,001$) aumentou significativamente também quando comparado com os dias controle (dia 1 e 3). No presente estudo os pacientes tiveram acesso a dois quilos de feno, 3 horas após o procedimento. Entretanto, a água foi oferecida ad libitum, isso poderia explicar a dilatação do estômago nos pacientes do grupo ADM. A média (s.d) do EIC mais caudal no qual o aspecto dorsal da curvatura maior do estômago foi visível foi de 9,94 (1,25) no Dia 1, 12,27 (2,05) no Dia 2 e 10,18 (2,07) no Dia 3, neste último o estômago voltou aos valores basais (Tessier et al., 2019). Isto concorda com nossos achados, o estômago teve distensão após administração da metadona, sem embargo o tamanho máximo no estudo atual foi de 15 (13-15) EIC, comparado com o controle 11 (10-13) EIC no grupo ADM e 12,5 (12-14) versus 10 (10-11) no grupo ADS respectivamente. O presente estudo não avaliou o tamanho do estômago após 8 horas, portanto se desconhece o período em que este voltou ao tamanho normal. Entretanto, nenhuma complicação foi relatada até 48 horas após o procedimento cirúrgico. Os resultados no presente estudo também estão em concordância com Epstein e Hall (2022), onde a intubação nasogástrica e a administração de água aumentaram as dimensões gástricas ultrassonográficas em cavalos alimentados e não alimentados 14,4 (12-16) EIC. Este estudo concluiu que o aumento nas dimensões gástricas encontrados em cavalos recentemente alimentados e/ou que tiveram uma sonda nasogástrica podem ocorrer sem distensão gástrica patológica relacionada à cólica e devem ser interpretados neste contexto. Além disso, em cavalos adultos, as dimensões craniais e caudais informadas do estômago são variáveis, cranialmente pode ser encontrado entre o 6-10 EIC e caudalmente ao nível do 10-15 EIC (Cannon e Andrews, 1995; Fontaine et al., 1999; Le Jeune e Whitcomb,

2014). Contudo, foi relatado por Barton (2011) que o aumento do estômago determinado pelo ultrassom não deve ultrapassar aos 14 EICs, pois pode predispor ao desenvolvimento de distensão gástrica. Isto em cavalos que não foram alimentados recentemente. Contrariamente, nossos achados sugerem que o aumento do tamanho do estômago ocorreu só após ingestão de água e feno; além disso, o deslocamento máximo foi de até 15 espaços intercostais, o que se encontra dentro da faixa reportada na literatura. Tessier et al. (2019), também relataram que, devido ao aumento da ingestão de alimentos e água e a redução da motilidade duodenal, a distensão gástrica pode estar relacionada ao aumento da carga e retardo no esvaziamento do estômago. Entretanto, a ingestão de alimento em nosso estudo foi controlada e a motilidade duodenal foi reduzida levemente, voltando a apresentar contrações normais entre uma e duas horas, após administração dos protocolos.

7. CONCLUSÕES

- A associação da metadona em dose baixa 0,05 mg/kg com acepromazina e detomidina (ADM) gerou melhor analgesia pós-operatória, assim como efeitos clínicos não relevantes na motilidade intestinal em equinos submetidos a orquiectomia em posição quadrupedal, quando comparada com ADS.
- A auscultação abdominal e o ultrassom mostraram mudanças na motilidade intestinal, principalmente nas primeiras duas horas após a administração dos fármacos (T3 e T4), pelo qual, ambos métodos resultaram válidos para determinar a motilidade intestinal em cavalos. Se sugere sempre que possível combinar os dois métodos para obter resultados mais confiáveis.
- A escala EQUUS-FAP, conseguiu identificar mudanças na expressão facial, as quais puderam ser relacionadas com o nível de dor dos pacientes. No entanto, a mesma pode sofrer interferências devido à subjetividade do observador e às condições ambientais, de modo que os achados devem ser avaliados no contexto individual do paciente e, sempre que possível, usar outras ferramentas conjuntas de avaliação da dor.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, H. R. Farmacologia e Terapêutica Veterinária. 8ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 258 -259, 2003.
- AHOLAKOHUT, S.; PILLAI-RIDDELL, R.; FLORA, D. B.; et al. A longitudinal analysis of the development of infant facial expressions in response to acute pain: immediate and regulatory expressions. *Pain*, v. 153, n. 12, p. 2458-2465, 2012.
- ANDREWS, C. M.; KRANTZ, M. J.; WEDAM, E. F.; et al. Methadone-induced mortality in the treatment of chronic pain: Role of QT prolongation. *Cardiology Journal*, v. 16, n. 3, p. 210-217, 2009.
- ASHLEY, F. H.; WATERMAN-PEARSON, A. E.; WHAY, H. R. Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. *Equine Veterinary Journal*, v. 37, n. 6, p. 565-575, 2005.
- ATKINSON, N. S. S.; BRYANT, R. V.; DONG, Y.; et al. How to perform gastrointestinal ultrasound: anatomy and normal findings. *World J Gastroenterol*, v. 23, n. 69, p. 31-41, 2017.
- BAGATINI, A.; GOMES, C. R.; ZANETTINI, M.; REZER, G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 52, n. 5, p. 606-617, 2002.
- BARTON, M. H. Understanding Abdominal Ultrasonography in Horses: Which Way Is Up. *Compend Contin Educ Vet*, v. 33, n. 9, p. 1-8, 2011.
- BASHIR, M.; AMARPAL, A.; KINJAVDEKAR, P.; et al. An update on diagnostic imaging techniques in veterinary practice. *Adv Anim Vet Sci*, V. 2, n. 4, p. 64-77, 2014.
- BENNET, R. C.; STEFFEY, E. P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, v. 18, n. 1, p. 47-60, 2002.
- BETTSCHART-WOLFENBERGER, R. Equinos. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; et al. Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia em veterinária. 5ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 2504- 2534.
- BIAZZOTTO, C. B.; BRUDNIEWSKI, M.; SCHMIDT, A. P.; AULER-JÚNIOR, J. O. C. Hipotermia no Período Peri-Operatório. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 56, n.1, p. 89-106, 2006.
- BIDWELL, L. A. Anestesia e analgesia comparada em equinos. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; et al. Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia em veterinaria. 5ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017, p. 2152-2162.
- BLANDIZZI, C.; DODA, M.; TARKOVÁCS, G.; et al. Functional evidence that acetylcholine release from Auerbach's plexus of guinea-pig ileum is modulated by alpha 2A-adrenoceptor subtype. *Eur J Pharmacol*, v. 205, n. 3, p. 311-313, 1991.
- BLAXALL, H.; HECK, D.; BYLUND, D. Molecular determinants of the alpha-2D adrenergic receptor subtype. *Life sciences*, v. 53, n. 17, p. 255-259, 1993.
- BONFIM, A.; IZUMI, G.; BARRIONUEVO, J.; et al. Effect of Methadone Combined With Acepromazine or Detomidine on Sedation and Dissociative Anesthesia in Healthy Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 86, 2020.

BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. XX p.

BORER-WEIR, K. Analgesia In: GRIMM, K. A.; LAMONT, K. A.; TRANQUILLI, W. J.; et al. Lumb e Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia. 5ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2015. p.110-115.

BOSCAN, P.; VAN-HOOGMOED, L. M.; FARVER, T. B.; e SNYDER, J. R. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 67, n. 6, p. 992–997, 2006.

BRAGA, S. Avaliação cardiorrespiratória de equinos sedados com xilazina ou detomidina. 2014. Dissertação, Mestrado em Ciência Animal. Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

BUHL, R.; ERSBOLL, A. K.; LARSEN, N. H.; et al. The effects of detomidine, romifidine or acepromazine on echocardiographic measurement and cardiac function in normal horses. *Vet Anesth Analg*, v. 34, n.1, p. 1–8, 2006.

BUSONI, V.; DE BUSSCHER, V.; LOPEZ, D.; et al. Evaluation of a protocol for fast localised abdominal sonography of horses (FLASH) admitted for colic. *Veterinary journal*, v. 188, n. 1, p. 77-82, 2011.

BUSSIÈRES, G.; JACQUES, C.; LAINAY, O.; et al. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. *Research in Veterinary Science*, v. 85, n. 2, p.294-306, 2008.

CALI, R. L.; MEADE, P. G.; SWANSON, M. S.; et al. Effect of morphine and incision length on bowel function after colectomy. *Dis Colon Rectum* v. 43, n. 2, p. 163-168, 2000.

CANNON, J.H.; ANDREWS, A. Ultrasound of the equine stomach. In: Proceedings of the 41st Annual Meeting American Association Equine Practitioners. 1995, Lexington, KY, USA, p. 38-39

CAMPOS, E. M.; SILVA, L. M. C.; ARAÚJO, B. M.; et al. Administração peridural de morfina, lidocaína e bupivacaína em cão submetido à correção de ligamento cruzado cranial: Relato de caso. 2009 Trabalho apresentado na IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFRPE, Recife.

CARDONA, D.; HERNÁNDEZ, D. Evaluación y tratamiento multimodal del dolor musculoesquelético y abdominal en equinos. *Rev Sist Prod Agroecol*, v. 11, n.1, p. 67-100, 2020.

CARREGARO, A. B.; LUNA, S. P. L.; MATAQUEIRO, M. I. e QUEIROZ-NETO, A. Effects of buprenorphine on nociception and spontaneous locomotor activity in horses. *Am. J. Vet. Res*, v. 68, n. 3, p. 246-250, 2007.

CASSU, R. N.; ANDRADE, S. F. Analgésicos, in: ANDRADE, S. Manual de Terapêutica veterinária. 3ed. São Paulo - SP: Roca, 2008, p. 350-380.

CHUI, P. T.; GIN, T. A Double-Blind Randomised Trial Comparing Postoperative Analgesia After Perioperative Loading Doses of Methadone or Morphine. *Anaesthesia and Intensive Care*, v. 20, n. 1, p. 46-51, 1992.

CLARKE, K. W.; TRIM, C. M.; HALL, L. W. Principles of sedation, anticholinergic agents and principles of premedication. In: CLARKE, K. W.; TRIM, C. M.; HALL, L. W. Veterinary Anaesthesia. 11th ed. Toronto: Saunders Elsevier, 2014. p. 92-93.

CLARK, L.; CLUTTON, R. E.; BLISSITT, K. J.; CHASE-TOPPING, M. E. The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia Analgesia*, v.35, n. 1, p.22-29, 2008.

CLUTTON, R. E. Opioid Analgesia in Horses. *Vet. Clin. N. Am. Equine Pract*, v. 26, n. 3 p. 493–514, 2010.

CODA, B. A. Opioids. In.: BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K.; et al. Clinical Anesthesia. 8ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p.465-497.

CODD, E. E.; SHANK, R.P.; SCHUPSKY, J.J; RAFFA, R.B. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 23, n. 3, p. 1263-1270, 1995.

COELHO, C. M. M.; MORENO, J. C. D.; GOULART, D. D.S.; et al. Evaluation of cardiorespiratory and biochemical effects of ketamine-propofol and guaifenesin-ketamine-xylazine anesthesia in donkeys (*Equus asinus*). *Veterinary anaesthesia and analgesia*, v. 41, n. 6, p. 602-612, 2014.

COHEN, N. D.; LESTER, G. D.; SANCHEZ, L. C.; et al. Evaluation of risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J. Am. vet. med. Ass*, v. 225, n. 7, p. 1070-1078, 2004.

COMBIE, J.; DOUGHERTY, J.; NUGENT, E.; TOBIN, T. The pharmacology of narcotic analgesics in the horse. IV. Dose and time response relationships for behavioral responses to morphine, meperidine, pentazocine, anileridine, methadone, and hydromorphone. *Journal of Equine Medicine and Surgery*, v. 3, n. 8, p. 377-385, 1979.

COSTA, R. Detomidina isolada e associada à morfina e à metadona para a abordagem da cavidade oral em equinos: efeitos sedativos, antinociceptivos e cardiorrespiratórios. 2011. Dissertação, Mestrado em Ciência Animal. Universidade do Oeste Paulista. Presidente Prudente- São Paulo.

CRUZ, F. S. F.; CARREGARO, A. B.; MACHADO, M.; ANTONOW, R. R. Sedative and cardiopulmonary effects of buprenorphine and xylazine in horses. *Can J Vet Res*, v. 75, n. 1, p. 35-41, 2011.

DALLA-COSTA, E.; MINERO, M.; LEBELT, D.; et al. Development of the horse grimace scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. *PLoS One*, v.9, n. 3, 2014.

DAVIES, J.V.; GERRING, E. L. Effect of spasmolytic analgesic drugs on the motility patterns of the equine small intestine. *Research in Veterinary Science*, v. 34, n.1, p. 334-339, 1983.

DAVIS, M. P.; WALSH, D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*, v. 9, n. 2, p. 73-83, 2001.

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

DEHAVEN-HUDKINS, D. L.; DEHAVEN, R. N.; LITTLE, P. J.; TECHNER, L. M. The involvement of the μ -opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor. *Pharmacol Ther*, v. 117, n. 1, p. 162-187, 2008.

DE OLIVEIRA, F. A. Efeito antinociceptivo, gastrointestinal e na atividade locomotora espontânea da administração intravenosa e metadona em equinos. 2011. Dissertação, Mestrado em Anestesiologia. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu-São Paulo.

DE OLIVEIRA, F.; PIGNATON, W.; TEIXEIRA, F.; et al. Antinociceptive and Behavioral Effects of Methadone Alone or in Combination with Detomidine in Conscious Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 34, n. 3, p. 380-386, 2014.

DICKERSON, D. E. Methadone: the question or the answer for us opioid therapy and pharmaco-economic. *Supportive care in cancer*, v. 9, n. 8, p. 646-647, 2001.

DIRIKOLU, L.; MCFADDEN, E. T.; ELY, K. J.; et al. Clonidine in horses: identification, detection, and clinical pharmacology. *Vet Ther*, v. 7, n. 2, p. 141-155, 2006.

DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L.; KALIR, B.; BERTOLOTTI, L. Contemporary use of acepromazine in the anaesthetic management of male horses and ponies: a retrospective study and opinion poll. *Equine Vet J*, v. 43, n. 1, p. 88-98, 2011.

DUGDALE, A. H. A.; TAYLOR, P. M. Equine anaesthesia-associated mortality: where are we now?. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 43, n. 3, p. 242-255, 2016.

DUJARDIN, C. L.; VAN LOON, J. P. Pain recognition and treatment in the horse: A survey of equine veterinarians in The Netherlands and Belgium. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, v. 136, n. 10, p. 715-724, 2011.

DURONGPHONGTORN, S.; MCDONELL, W. N.; KERR, C. L.; et al. Comparison of hemodynamic, clinicopathologic, and gastrointestinal motility effects and recovery characteristics of anesthesia with isoflurane and halothane in horses undergoing arthroscopic surgery. *Am. J. vet. Res*, v. 67, n.1 p. 32-42, 2006.

DUTTON, D.W.; LASHNITS, K. J.; WEGNER, K. Managing severe hoof pain in a horse using multimodal analgesia and a modified composite pain score. *Equine Veterinary Education*, v. 21, n.1 p. 37-43, 2009.

EDNER, A.; NYMAN, G.; ESSÉN-GUSTAVSSON, B. The relationship of muscle perfusion and metabolism with cardiovascular variables before and after detomidine injection during propofol-ketamine anaesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg*, v. 29, n. 4, p. 182-199, 2002.

EL-KAMMAR, M. H.; GAD, S. B. Evaluation of the sedative, analgesic clinicophysiological and haematological effects of intravenous detomidine, detomidine-butorphanol, romifidine and romifidine-butorphanol in standing donkeys. *Equine Veterinary Education*, v. 26, n. 4, p. 202-207, 2014.

ENGLAND, G. C. W.; CLARKE, K. W. Apha2 adrenoceptor agonists in the horse: a review. *The British Veterinary Journal*, v. 152, n. 6, p. 641-657, 1996.

EMANUEL, D.; KÄSTNER, S. B. R.; DELAROCQUE, J.; et al. Influence of Butorphanol, Buprenorphine and Levomethadone on Sedation Quality and Postoperative Analgesia in Horses Undergoing Cheek Tooth Extraction. *Vet. Sci*, v.9, n. 4, p. 174, 2022.

EPSTEIN, K. L.; HALL, M. D. Effect of Nasogastric Tube Placement, Manipulation, and Fluid Administration on Transcutaneous Ultrasound Visualization and Assessment of Stomach Position in Healthy Unfed and Fed Horses. *Animals*, v. 12, n. 23, p. 3433, 2022.

ERBER, R.; WULF, M.; BECKER-BIRCK, M.; et al. Physiological and behavioural responses of young horses to hot iron branding and microchip implantation. *The Veterinary Journal*, v. 191, n. 2, p. 171-175, 2012.

FANTONI, D. T.; FUTEMA, F.; CORTOPASSI, S.; et al. Avaliação comparativa entre a acepromazina, detomidina e romifidina em eqüinos. *Ciência Rural*, v. 29, n.1, p. 45-50, 1999.

FEREGUETTI, P. R. Avaliação dos efeitos clínicos, sedativos e cardiovasculares promovidos pelo uso da dexmedetomidina isolada ou em associação com a metadona em equinos hípidos. 2021. Dissertação, Mestrado em Ciência Animal. Universidade Vila Velha. Vila Velha – Espírito Santo.

FERNANDES, L.; DE SOUZA, A.; DOMINGHETTE, A.; et al. Orquiectomia em Equinos: Técnicas Cirúrgicas e suas Complicações. *Brazilian Journal of Development*, v.7, n.12, p. 110097-110106, 2021.

FIGUEIREDO, J. P.; MUIR, W. W.; SAMS, R. Cardiorespiratory, gastrointestinal, and analgesic effects of morphine sulfate in conscious healthy horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 73, n. 6, p. 799-808, 2012.

FONTAINE, G. L.; HANSON, R. R.; RODGERSON, D. H.; STEIGER, R. Ultrasound evaluation of equine gastrointestinal disorders. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet*, v. 21, p. 253-262, 1999.

FREEMAN, S. L.; ENGLAND, G. C. W. Effect of romifidine on gastrointestinal motility, assessed by transrectal ultrasonography. *Equine Veterinary Journal*, v. 33, n. 6, p. 570-576, 2001.

FREEMAN, S. Ultrasonography of the equine abdomen: techniques and normal findings. *In Practice*, v. 24, n. 4, p. 204-211, 2002.

FREITAS, G. C.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C.; et al. Analgesia trans e pós-operatória da morfina ou fentanil por via epidural em cães submetidos à biópsia atlanto-axial. *ARS Veterinária*, v.24, n.2, p. 103-109, 2008.

GARRIDO, M. J.; TROCÓNIZ I. F. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, v. 42, n. 2, p. 61–66, 1999.

GEISER, D. R. Chemical restraint and analgesia in the horse. *Vet Clin North Am: Equine Pract*, v. 6, n. 3, p. 495-512, 1990.

GLEERUP, K. B.; FORKMAN, B.; LINDEGAARD, C.; ANDERSEN, P. H. An equine pain face. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 42, n. 1, p.103-114, 2014.

GOBBI, F. P. Comparação dos efeitos do flunixin meglumine, firocoxib e meloxicam no controle da inflamação após orquiectomia em equinos. 2018. Dissertação, Mestrado em ciências veterinárias. Universidade Federal do Espírito Santo. Espírito Santo.

GOMAA, N.; UHLIG, A.; SCHUSSER, G. F. Effect of Buscopan® compositum on the motility of the duodenum, cecum and left ventral colon in healthy conscious horses. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift*, v. 124, n. 3/4, p. 168–174, 2011.

GORMAN, A. L.; ELLIOTT, K. J.; INTURRISI, C. E.; The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett*, v. 223, n. 1, p. 5-8, 1997.

GOSNELL, B. A.; LIPTON, J. M. Opioid peptide effects on feeding in rabbits. *Peptides*, v. 7, n. 5, p. 745-747, 1986.

GOURLAY, G. K.; WILSON, P. R.; GLYNN, C. J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during the perioperative period. *Anesthesiology*, v. 57, n. 6, p. 458-467, 1982.

GOZALO-MARCILLA, M.; LUNA, S. P.; CROSIGNANI, N.; et al. Sedative and antinociceptive effects of different combinations of detomidine and methadone in standing horses. *Vet Anaesth Analg*, v. 44, n. 5, p. 1116-1127, 2017.

GOZALO-MARCILLA, M.; LUNA, S. P. L.; MOREIRA DA SILVA, R.; et al. Characterisation of the in vivo interactions between detomidine and methadone in horses: pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling. *Equine Veterinary Journal*, v. 51, n. 4, p. 517-529, 2018a.

GOZALO-MARCILLA, M.; RODRIGUES DE OLIVEIRA, A.; WERNECK-FONSECA, M.; et al. Sedative and antinociceptive effects of different detomidine constant rate infusions, with or without methadone in standing horses. *Equine Veterinary Journal*, v. 51, n. 4, p. 530-536, 2018b.

GRIMSRUD, K. N.; MAMA, K. R.; THOMAS, S. M.; et al. Pharmacokinetics of detomidine and its metabolites following intravenous and intramuscular administration in horses. *Equine Vet J*, v. 41, n. 4, p. 361-365, 2009.

GUEDES, V. Comparação dos efeitos da administração epidural da ropivacaína e da metadona isoladas e em associação sobre parâmetros clínicos, nociceptivos e eletromiográficos em equinos. 2018. Tese, Doutorado em Medicina Veterinária. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa-Minas Gerais.

GUILHEN, C. R.; CASSU, N. R.; DINIZ, S. M.; et al. Comparação entre a associação de detomidina à solução salina, à morfina e à metadona em cavalos submetidos aos estímulos experimentais na cavidade oral. *R. Ciencias Agrárias*, v.36, n.6, p. 4225-4236, 2011.

HAUNHORST, F. R.; HOPSTER, K.; SCHMICKE, M.; et al. Clinical effect of buprenorphine or butorphanol, in combination with detomidine and diazepam, on sedation and postoperative pain after cheek tooth extraction in horses. *Can Vet J*, v. 63, n. 1, p. 39-46, 2022.

HAYASHI, Y.; MAZE M. Alpha-2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. *British journal of anaesthesia*, v. 71, n. 1, p. 108-118, 1993.

HELLYER, P. W.; BAI, L.; SUPON, J.; et al. Comparison of opioid and alpha-2 adrenergic receptor binding in horse and dog brain using radioligand autoradiography. *Vet Anaesth Analg*, v. 30, n. 3, p. 172-182, 2003.

HOLLIS, A. R.; PASCAL, M.; VAN DIJK, J.; et al. Behavioral and cardiovascular effects of medetomidine constant rate infusion compared with detomidine for standing sedation in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 47, n. 1, p. 76-81, 2020.

HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. Use of the α_2 -adrenergic receptor agonists xylazine and detomidine in the perianesthetic period in the horse. *Equine Vet Educ*, v. 16, n. 6, p. 326-332, 2004.

HUBBELL, J. A. E. Practical standing chemical restraint of the horse. *American Association of Equine Practitioners Proceedings*, v.55, p. 1-6, 2009.

- HUBBELL, J. A. E.; MUIR, W. W. Monitoring Anesthesia. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. *Equine Anesthesia*. 2ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2009. Cap. 8, p. 153-155.
- HUDSON, N. P. H.; MERRITT, A. M. Equine gastrointestinal motility research: Where we are and where we need to go. *Equine Veterinary Journal*, v. 40, n. 4, p. 422-428, 2008.
- HUNT, J. M.; EDWARDS, G. B.; CLARKE, K. W. Incidence, diagnosis and treatment of postoperative complications in colic cases. *Equine vet. J*, v. 18, n. 4, p. 264-270, 1986.
- IBRAHIM, H. M. M.; EL-ASHKER, M. R. Reference Values and Repeatability of Transabdominal Ultrasonographic Gastrointestinal Tract Thickness and Motility in Healthy Donkeys (*Equus asinus*). *Journal of Equine Veterinary Science*, v.92, 2020.
- INGVAST-LARSSON, C.; HOLGERSSON, A.; BONDESSON, U.; et al. Clinical Pharmacology of methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg*, v. 37, n. 1, p. 48-56, 2010.
- INTURRISI, C. E. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva anesthesiologica*, v. 71, n. 7-8, p. 435-437, 2005.
- JOHNSTON, G. M.; EASTMENT, J. K.; WOOD, J. L. N.; TAYLOR, P. M. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Vet Anaesth Analg*, v. 29, n. 4, p. 159-170, 2002.
- KATZUNG, B. G. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: McGraw Hill, chapter 5, 2004.
- KATSUURA, Y.; HECKMANN, J. A.; TAHA, S. A. Mu-Opioid receptor stimulation in the nucleus accumbens elevates fatty tastant intake by increasing palatability and suppressing satiety signals. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*, V. 301, n. 1, P. 244-254, 2011.
- KNAUS, A. E.; MUTHIG, V.; SCHICKINGER, S.; et al. Alpha2-adrenoceptor subtypes-Unexpected functions for receptors and ligands derived from gene-targeted mouse models. *Neurochem. Int*, v. 51, n. 5, p. 277-281, 2007.
- KOHN, C. W.; MUIR, W. W. III. Selected aspects of the clinical pharmacology of visceral analgesics and gut motility modifying drugs in the horse. *J Vet Intern Med*, v. 2, n. 2, p. 85-91, 1988.
- KUKANICH, B.; LASCELLES, B. D.; AMAN, A. M.; et al. The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *J Vet Pharmacol Therap*, v. 28, n. 5, p. 461-466, 2005.
- KUKANICH, B.; BORUM, S. L. The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. *Vet Anaesth Analg*, v. 35, n. 3, p. 242-248, 2008.
- KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Opioid analgesic drugs. In: RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 10th ed.; Hoboken, NJ, USA, 2018, pp. 281-323.
- KUKANICH, B.; WIESE, A. Opioids. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; et al. *Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia em veterinária*. 5ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017, p. 611-675.
- KUMAR, L.; BARKER, C.; EMMANUEL, A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol. Res. Pract.* 141737, 2014.
- LANGFORD, D. J.; BAILEY, A. L.; CHANDA, M. L. et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nature Methods*, v. 7, p. 447-449, 2010.

LAURENZA, C.; ANSART, L.; PORTIER, K. Risk factors of anesthesia-related mortality and morbidity in one equine hospital: A retrospective study on 1161 cases undergoing elective or emergency surgeries. *Frontiers in Veterinary Science*, v.6, n. 514, 2020.

LEHUBY, S. Relevância do exame clínico inicial de cavalos com cólica no estabelecimento de um diagnóstico médico e na determinação da opção terapêutica. 2011. Dissertação, Mestrado integrado em Medicina Veterinária. Universidade Técnica de Lisboa. Lisboa.

LEIBETSEDER, E. N.; MOSING, M. JONES, R. S. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. *Vet Anaesth Analg*, v. 33, n. 2, p. 128-136, 2006.

LEISE, B. S.; FUGLER, L. A.; STOKES, A. M.; et al. Effects of intramuscular administration of acepromazine on palmar digital blood flow, palmar digital arterial pressure, transverse facial arterial pressure, and packed cell volume in clinically healthy, conscious horses. *Vet Surg*, v. 36, n. 8, p. 717-723, 2007.

LE JEUNE, S.; WHITCOMB, M. B. Ultrasound of the equine acute abdomen. *Vet. Clin. N. Am. Equine Pract*, v. 30, n. 2, p. 353- 381, 2014.

LEONARDI, F.; COSTA, G.; DUBAU, M.; et al. Effects of intravenous romifidine, detomidine, detomidine combined with butorphanol, and xylazine on tear production in horses. *Equine Veterinary Education*, v. 32, n. 11, p. 53-57, 2018.

LESTER, G. D.; BOLTON, J. R.; CULLEN, L. K. THURGATE, S. M. Effects of general anaesthesia on myoelectric activity of the intestine in horses. *Am. J. vet. Res*, v. 53, n. 9, p. 1553-1557, 1992.

LESTER, G. D.; MERRITT, A. M.; NEUWIRTH, L.; et al. Effect of alpha 2-adrenergic, cholinergic, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am. J. Vet. Res*, v. 59, n. 3, p. 320-327, 1998.

LINARDI, R. L.; STOKES, A. M.; BARKER, S. A.; et al. Pharmacokinetics of the injectable formulation of methadone hydrochloride administered orally in horses. *J Vet Pharmacol Therap*, v. 32, n. 5, p. 492-497, 2009.

LINDEGAARD, C.; THOMSEN, M. H.; LARSEN, S.; et al. Analgesic efficacy of intra-articular morphine in experimentally induced radiocarpal synovitis in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 37, n. 2, p. 171-185, 2010.

LIPPOLD, B. S.; HILDEBRAND, J.; STRAUB, R. TEGASEROD (HTF 919) stimulates gut motility in normal horses. *Equine Vet. J*, v. 36, n. 7, p. 622-627, 2004.

LISOWSKI, Z. M.; PIRIE, R. S.; BLIKSLAGER, A. T.; et al. An update on equine post-operative ileus: definitions, pathophysiology and management. *Equine Vet J*, v. 50, n. 3, p. 292-303, 2018.

LOHMANN, K. L.; ROUSSEL, A. J.; COHEN, N. D.; et al. Comparison of nuclear scintigraphy and acetaminophen absorption as a means of studying gastric emptying in horses. *Am. J. Vet. Res*, v. 61, n. 14, p. 310-315, 2000.

LOPES, C.; LUNA, S.; ROSA, A.; et al. Antinociceptive effects of methadone combined with detomidine or acepromazine in horses. *Equine Veterinary Journal*, v. 48, n. 5, p. 613-618, 2016.

- LOPES, M. Efeitos sedativos e cardiorrespiratórios da detomidina com ou sem diazepam em equinos submetidos ao procedimento odontológico. 2019. Dissertação, Mestrado em Ciência Animal. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte/MG.
- LORENA, S. E. R. S.; LUNA, S. P. L.; LASCELLES, B. D. X.; CORRENTE, J. E. Attitude of Brazilian veterinarians in the recognition and treatment of pain in horses and cattle. *Vet. Anaesth. Analg*, v. 40, n. 4, p. 410-418, 2013.
- LOVE, E. J.; TAYLOR, P. M.; CLARK, C. Analgesic effect of butorphanol in ponies following castration. *Equine Veterinary Journal*, V. 41, n. 6, p. 552-556, 2009.
- LOVE, E. J.; TAYLOR, P. M.; MURRELL, J.; WHAY, H. R. Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. *Equine Veterinary Journal*, v.44, n.2, p.221-225, 2011.
- LOVE, E. J.; TAYLOR, P. M.; MURRELL, J.; WHAY, H.R. Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. *Equine Vet. J.* v. 44, n. 2, p. 221–225, 2012.
- LOVE, E. J.; TAYLOR, P. M.; WHAY, H. R.; MURRELL, J. Postcastration analgesia in ponies using buprenorphine hydrochloride. *Veterinary Record*, v. 172, n. 24, p. 635, 2013.
- NANNARONE, S.; GIANNETTONI, G.; LAURENZA, G.; et al. Methadone or Butorphanol as Pre-Anaesthetic Agents Combined with Romifidine in Horses Undergoing Elective Surgery: Qualitative Assessment of Sedation and Induction. *Animals*, v. 11, n. 9, p. 2572, 2021.
- NATALINI, C. C.; DRIESSEN, B. Epidural and Spinal Anesthesia and Analgesia in the Equine. *Clinical Techniques in Equine Practice*, v. 6, n. 2, p. 145-163, 2007.
- NATHAN, P. J.; BULLMORE, E. T. From taste hedonics to motivational drive: central m-opioid receptors and binge-eating behaviour. *Int. J. Neuropsychopharmacol*, v. 12, n. 7, p. 995-1008, 2009.
- NYMAN, G.; MARNTELL, S.; EDNER, A.; et al. Effect of sedation with detomidine and butorphanol on pulmonary gas exchange in the horse. *Acta Vet Scand*, v. 51, n. 1, p. 22, 2009.
- MALONE, E.; GRAHAM, L. Management of gastrointestinal pain. *Vet Clin Equine*, v. 18, n. 1, p. 133-158, 2002.
- MARTIN-FLORES, M.; CAMPOY, L.; KINSLEY, M. A.; et al. Analgesic and gastrointestinal effects of epidural morphine in horses after laparoscopic cryptorchidectomy under general anesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 41, n. 4, p. 430-437, 2014.
- MERRITT, A. M.; BURROW, J. A.; HARTLESS, C. S. Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. *Am J Vet Res*, v. 59, n. 5, p. 619-623, 1998.
- MERSKEY, H.; BOGDUK, N. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In: Association for the Study of Pain (IASP). Classification of Chronic Pain. 2ed. Seattle-Washington-USA, 1994, p. 209-214.
- MINGHELLA, E.; AUCKBURALLY, A. A preventive multimodal analgesic strategy for bilateral rostral mandibulectomy in a horse. *Equine Veterinary Education*, v. 26, n. 2, p. 66-71, 2014.

- MITCHELL, C. F.; MALONE, E. D.; SAGE, A. M.; NIKSICH, K. Evaluation of gastrointestinal activity patterns in healthy horses using B mode and Doppler ultrasonography. *Can. vet. J.*, v. 46, n. 2, p. 134-140, 2005.
- MOORE, J.; BARTON, M.; WHITE, N. The Glass Horse: Equine colic. Interactive CD & Supplemental Text. The University of Georgia, p. 1-62, 2007
- MOSTAFA, M. B.; FARAG, K. A.; ZOMOR, E. L.; BASHANDY, M. M. The Sedative and Analgesic Effects of Detomidine (Domosedan) in Donkeys. *J. Vet. Med. A*, v. 42, n. 1, p. 351-356, 1995.
- MUIR, W.W. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: MUIR, W. W.; HUBBELL, J. A. E. *Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy*. 2nd ed. St. Louis, MO, USA: Saunders/Elsevier, 2009. p. 185-209.
- OLBRICH, V. H.; MOSING, M. A. comparison of the Analgesic effects of Caudal Epidural Methadone and Lidocaine in the Horse. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 30, n. 3, p. 156- 164, 2003.
- PASCOE, J. P. Opioids analgesics. *Vet Clin Nor Am Small Anim Pract*, v. 30, n. 4, p. 757-772, 2000.
- PASCOE, P. J.; TAYLOR, P. M. Effects of dopamine antagonists on alfentanil-induced locomotor activity in horses. *Vet. Anaesth. Analg*, v. 30, n. 3, p. 165–171, 2003.
- PATON, W. D. M. The action of morphine and related substances on contraction and on acetylcholine output of coaxially stimulated guinea-pig ileum. *British Journal of Pharmacology*, v. 12, n. 1, p. 119-127, 1957.
- PEARSON, R. A.; MERRITT, J. B. Intake, digestion and gastrointestinal transit time in resting donkeys and ponies and exercised donkeys given ad libitum hay and straw diets. *Equine Vet. J.*, v. 23, n. 5, p. 339-343, 1991.
- PECKHAM, E. M.; TRAYNOR, J. R. Comparison of the antinociceptive response to morphine and morphine-like compounds in male and female Sprague-Dawley rats. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 316, n. 3, p. 1195-1201, 2006.
- PEQUITO, M.; AMORY, H.; SERTEYN, D.; et al. Comparison of the sedative and hemodynamic effects of acepromazine and promethazine in the standing horse. *J Equine Vet Sci*, v. 32, n. 12, p. 799-804, 2012.
- PEQUITO, M.; AMORY, H.; DE MOFFARTS, B.; et al. Evaluation of acepromazine-induced hemodynamic alterations and reversal with norepinephrine infusion in standing horses. *Can Vet J*, v. 54, n. 2, p. 150-156, 2013.
- PIGNATON, W. Efeitos antinociceptivos, cardiorrespiratórios e gastrointestinais da detomidina associada ou não à metadona em equino. 2011. Tese (Mestrado/em Anestesiologia). Universidade Estadual Paulista. Botucatu-São Paulo.
- PIGNATON, W.; LUNA, S. P. L.; TEIXEIRA-NETO, F. J.; et al. Methadone Increases and Prolongs Detomidine-Induced Arterial Hypertension in Horses, but These Effects Are Not Mediated by Increased Plasma Concentrations of Arginine Vasopressin or Serum Concentrations of Catecholamines. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 37, p. 39-45, 2016.

- POLLOCK, A. B.; TEGELER, M. L.; MORGAN, V.; et al. Morphine to Methadone Conversion: An Interpretation of Published Data. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, v. 28, n. 2, p. 135–140, 2011.
- PRICE, J.; CATRIONA, S.; WELSH, E. M.; WARAN, N. K. Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 30, n. 3, p. 124-137, 2003.
- PRITCHETT, L. C.; ULIBARRI, C.; ROBERTS, M. C.; et al. Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. *Applied Animal Behaviour Science*, v. 80, n. 1, p. 31-43, 2003.
- RANKIN, D. C. Sedativos e Tranquilizantes. In: GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; et al. *Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia em veterinária*. 5ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. p. 577-610.
- RIBEIRO, S.; SCHMIDT, A. P.; SCHMIDT, S. R. G. O uso de opioides no tratamentoda dor crônica não oncológica: o papel da metadona. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 52, n. 5, p. 644-647, 2002.
- RIETMANN, T. R.; STAUFFACHER, M.; BERNASCONI, P.; et al. The association between heart rate, heart rate variability, endocrine and behavioural pain measures in horses suffering from laminitis. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, v. 51, n. 5, p. 218-225, 2004.
- RINGGER, N. C.; LESTER, G. D.; NEUWIRTH, L.; et al. Effect of bethanechol or erythromycin on gastric emptying in horses. *Am. J. Vet. Res*, v. 57, n. 12, p. 1771-1775, 1996.
- RINGER, S. K.; PORTIER, K. G.; FOUREL, I.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. Development of a romifidine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. *Vet Anaesth Analg*, v. 39, n 1, p. 12–20, 2012.
- ROGER, T.; BARDON, T.; RUCKESBUSCH, Y. Comparative effects of Mu and Kappa opiaite agonists on the cecocolic motility in the pony. *Can J Vet Res*, v. 58, n. 3, p. 163-166, 1994.
- ROSS, M. W.; CULLEN, K. K.; RUTKOWSKI, J. A. Myoelectric activity of the ileum, cecum, and right ventral colon in ponies during interdigestive, nonfeeding, and digestive periods. *Am. J. Vet. Res*, v. 51, n. 4, p. 561-566, 1990.
- RUTKOWSKI, J. A.; EADES, S. C.; MOORE, J. N. Effects of xylazine butorphanol on cecal arterial blood flow, cecal mechanical activity, and systemic hemodynamics in horses. *Am J Vet Res*, v. 52, n. 7, p. 1153-1158, 1991.
- SANO, H.; MARTIN-FLORES, M.; SANTOS, L. C. P.; et al. Effects of epidural morphine on gastrointestinal transit in unmedicated horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 38, n. 2, p. 121-126, 2011.
- SANTOS, D. J.; DE OLIVEIRA, E. F.; GOMES, E.; BARNABÉ, P. Efeitos adversos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX-2 em equinos: revisão. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 9, p. 1-20, 2020.
- SANZ, M. G.; SELLON, D. C.; CARY, J. A.; et al. Analgesic effects of butorphanol tartrate and phenylbutazone administered alone and in combination in young horses undergoing routine castration. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 235, n. 10, p. 1194-1203, 2009.

SASAKI, N.; MURATA, A.; LEE, I.; YAMADA, H. Evaluation of equine cecal motility by auscultation, ultrasonography and electrointestinography after jejunocecostomy. *Res. vet. Sci*, v. 84, n. 2, p. 305-310, 2008.

SASAKI, N.; YOSHIHARA, T. Effect of orally administered cisapride on intestinal motility in conscious horses. *J. Vet. Med. Sci*, v. 62, n. 2, p. 211-213, 2000.

SCHATZMANN, U.; ARMBRUSTER, S.; STUCKI, F.; et al. Analgesic effect of butorphanol and levomethadone in detomidine sedated horses. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, v. 48, n. 6, p. 337-342, 2001.

SELLON, D. C.; ROBERTS, M. C.; BLIKSLAGER, A. T.; et al. Effects of continuous rate intravenous infusion of butorphanol on physiologic and outcome variables in horses after celiotomy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 18, n. 4, p. 555-563, 2004.

SENIOR, J. M.; PINCHBECK, G. L.; DUGDALE, A. H.; et al. Retrospective study of the risk factors and prevalence of colic in horses after orthopaedic surgery. *Vet Rec*, v. 155, n. 11, p. 321-325, 2004.

SENIOR, J. M. Morbidity, Mortality, and Risk of General Anesthesia in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 29, n. 1, p. 1-18, 2013.

SIPPEL, S.; MURUGANANDAN, K.; LEVINE, A.; SHAH, S. Use of ultrasound in the developing world: review article. *Int J Emerg Med*, v. 4, n. 72, p. 1-11, 2011.

SHAILOVA, L. The Role of Methadone in the Treatment of Moderate to Severe Cancer Pain. *Support Cancer Ther*, v. 2, n. 3, p. 176-179, 2005.

SOTOCINAL, S. G.; SORGE, R. E.; ZALOUM, A.; et al. The rat grimace scale: A 705 partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial 706 expressions. *Molecular Pain* 7, 55, 2011.

STUDER, N.; BERNAL, S. D.; THORMANN, W.; et al. Antinociceptive effects of levomethadone in standing horses sedated with romifidine. *Vet. Anaesth. Analg*, v. 48, n.3 p. 451-460, 2021.

SUTTON, D. G.; PRESTON, T.; CHRISTLEY, R. M.; et al. The effects of xylazine, detomidine, acepromazine and butorphanol on equine solid phase gastric emptying rate. *Equine Vet J*, v. 34, n. 5, p. 486-492, 2002.

TAYLOR, P. M.; CLARKE, K. W. Manual de anestesia em equinos. 2ed. São Paulo-SP: Med Vet, p. 33-54, 2009.

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

TESSIER, C.; PITAUD, J. P.; THORIN, C.; et al. Systemic morphine administration causes gastric distention and hyperphagia in healthy horses. *Equine Vet. J*, v. 51, n. 5 p. 653-657, 2019.

THOMASY, S. M.; MOELLER, B. C.; STANLEY, S. D. Comparison of opioid receptor binding in horse, guinea pig, and rat cerebral cortex and cerebellum. *Vet. Anaesth. Analg*, v. 34, n. 5, p. 351-358, 2007.

TRINDADE, P. H.; Onghero, M.; LUNA, S. P. L. Spontaneous Behaviors of Post-Orchiectomy Pain in Horses Regardless of the Effects of Time of Day, Anesthesia, and Analgesia. *Animals*, v. 11, n. 6, p. 1629, 2021.

- VALVERDE, A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.
- VANDIERENDONCK, M. C.; VAN LOON, J. P. A. M. Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): A validation study. *The Veterinary Journal*, v. 216, p.175-177, 2016.
- VANDERBROEK, A. R.; REEF, V. B.; AITKEN, M. R.; et al. Assessing gastrointestinal motility in healthy horses comparing auscultation, ultrasonography and an acoustic gastrointestinal surveillance biosensor: a randomised, blinded, controlled crossover proof of principle study. *Equine Veterinary Journal*, v. 51, n. 2, p. 246-251, 2018.
- VAN LOON, P. A. M.; VAN DIERENDONCK, M. C. Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): A scale-construction study. *The Veterinary Journal*, v. 206, n. 3, p. 356-364, 2015.
- VAN LOON, J. P. A. M.; VAN DIERENDONCK, M. C. Monitoring equine head-related pain with the Equine Utrecht University scale for facial assessment of pain (EQUUS-FAP). *The Veterinary Journal*, v. 220, p. 88-90, 2017.
- VIGANI, A.; GARCIA-PEREIRA, F. L. Anesthesia and analgesia for standing equine surgery. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, v.30, n.1, p. 1-17, 2014.
- VIRGIN, J.; HENDRICKSON, D.; WALLIS, T.; RAO, S. Comparison of intraoperative behavioral and hormonal responses to noxious stimuli between mares sedated with caudal epidural detomidine hydrochloride or a continuous intravenous infusion of detomidine hydrochloride for standing laparoscopic ovariectomy. *Veterinary Surgery*, v. 39, n. 6, p. 754-760, 2010.
- VIRTANEN, R.; SAVOLA, J. M.; SAANO, V.; et al. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol*, v. 150, n 1-2, p. 9-14, 1988.
- WAGNER, A. E.; MUIR, W. W.; HINCHCLIFF, K. W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. *American Journal Veterinary Research*, v. 52, n. 5, p. 651-657, 1991.
- WAGNER, A. E. Opioides. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária. 2ed. São Paulo: MedVet, 2009. p. 163-182.
- WAGNER, A. E. Effects of stress on pain in horses and incorporating pain scales for equine practice. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 26, n. 3, p. 481-492, 2010.
- WATHAN, J.; BURROWS, A. M.; WALLER, B. M.; MCCOMB, K. Correction: EquiFACS: The Equine Facial Action Coding System. *Plos one*, v. 10, n. 9, 2015.
- WILSON, D. V.; BOHART, G. V.; EVANS, A. T. Retrospective analysis of detomidine infusion for standing chemical restraint in 51 horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 29, n. 1, p. 54- 57, 2002.
- YAMADA, D. I. Efeitos cardiorrespiratórios e comportamentais de equinos pré-medicados com acepromazina e tratados com detomidina em bólus intermitente ou infusão contínua, associada ou não ao butorfanol para realização de odontoplastia. 2021. Tese, Doutorado em ciências veterinárias. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Jaboticabal- São Paulo.

YAMASHITA, K.; TSUBAKISHITA, S.; FUTAOKA, S.; et al. Cardiovascular effects of medetomidine, detomidine, and xylazine in horses. *J Vet Med Sci*, v. 62, n. 10, p. 1025-1032, 2000.

YOXALL, A. T. Pain in small animals—its recognition and control. *J Small Anim Pract*, v. 19, n. 1, p. 423-438, 1978.

YUAN, C. S. Clinical status of methylnaltrexone, a new agent to prevent and manage opioid-induced side effects. *J Support Oncol*, v. 2, n. 2, p. 111-117, 2004.

ZEILER, G. E. A review of clinical approaches to antagonism of alpha2-adrenoreceptor agonists in the horse. *Equine Vet. Educ*, v. 27, n.1, p. 48-54, 2014.

ANEXOS

Anexo 1.

Nome:	Raça:	Peso:	Data 1:
Espécie:	Idade:		Data 2:

	Horário	F.C. (bpm)	F.R. (vpm)	Mucosas	TPC	Atitude	T.R. °C	Motilidade auscultação E/D	Estom ago E.I.	Cólon VD Mov/min	Cólon VE Mov/min	Ceco Mov/ min	Duodeno D. Mov/min	EQUUS- FAP pontos
1.1. controle								+						
2.1. Jejum								+						
2.2. 1 hora após ADM ou ADS								+						
2.3. 2 horas após ADM ou ADS								+						
2.4. 4 horas após ADM ou ADS								+						
2.5. 6 horas após ADM ou ADS								+						
2.6. 8 horas após ADM ou ADS								+						

Legenda: Muc N=normal, P=pálida, H=hiperêmica, C=cianótica, I=ictérica Atitude A= ativo, E=excitado, P=passivo