

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Escola de Veterinária**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal**

Lara Nunes Sousa

**AVALIAÇÃO DO EFEITO PROCINÉTICO E ANALGÉSICO DA LIDOCAÍNA  
ENDOVENOSA EM EQUINOS SUBMETIDOS Á ENDOTOXEMIA  
EXPERIMENTAL**

Belo Horizonte

2024

**Lara Nunes Sousa**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO PROCINÉTICO E ANALGÉSICO DA LIDOCAÍNA  
ENDOVENOSA EM EQUINOS SUBMETIDOS Á ENDOTOXEMIA  
EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal

Área de Concentração: Medicina e Cirurgia Veterinária

Orientador: Prof. Dr. Armando de Mattos Carvalho

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Resende Faleiros

Belo Horizonte

2024

S725a Sousa, Lara Nunes,1994 -  
Avaliação do efeito procinético e analgésico da lidocaína endovenosa em equinos submetidos á endotoxemia experimental/ Lara Nunes Sousa.-2024.  
50f: il.

Orientador: Armando de Mattos Carvalho

Coorientador: Rafael Resende Faleiros

Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Ciência Animal.

Área de Concentração: Medicina e Cirurgia Veterinária.

Bibliografia f. 46 – 50.

1. Equino - Doenças - Teses - 2. Intestino Delgado - Doenças Teses  
I. Carvalho, Armando de Mattos - II. Faleiros, Rafael Resende –  
III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária –  
IV. Título

CDD – 639.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569  
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.



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

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO - LARA NUNES SOUSA

Às 08:00 horas do dia 26 de fevereiro de 2024, reuniu-se, a Comissão Examinadora de Dissertação, para julgar, em exame final, a defesa da dissertação intitulada:

**“AVALIAÇÃO DO EFEITO PROCINÉTICO E ANALGÉSICO DA LIDOCAÍNA ENDOVENOSA EM EQUINOS SUBMETIDOS À ENDOTOXEMIA EXPERIMENTAL”**

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, **Armando de Mattos Carvalho**, 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. Dr.	Aprovado	Reprovado
Armando Mattos Carvalho	X	
Heloísa de Paula Pedroza	X	
Priscila Fantini	X	

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

Aprovado	X	Reprovado	
----------	---	-----------	--

Para concluir o Mestrado, o(a) candidato(a) deverá entregar a versão final da dissertação, acatando, se houver, as modificações sugeridas pela banca. 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, 26 de fevereiro de 2024.

Assinatura dos membros da banca:



Documento assinado eletronicamente por **Armando de Mattos Carvalho, Professor do Magistério Superior**, em 27/02/2024, às 16:48, 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 **Heloisa de Paula Pedroza, Usuária Externa**, em 29/02/2024, às 09:24, 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 **Priscila Fantini, Professora do Magistério Superior**, em 29/02/2024, às 10:04, 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](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3033642** e o código CRC **BA37052B**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ser guia e por acalantar meu coração nos momentos de maiores desafios e angústias. Com humildade reconheço Sua bondade e amor inabaláveis por trás de cada passo nesta jornada.

À minha família, agradeço por serem meu constante apoio e por me incentivarem a dar sempre o melhor de mim. Ao meu namorado, agradeço as palavras de encorajamento e incentivo. Obrigada por estarem por mim e ao meu lado para tudo que eu precisar.

Aos meus orientadores, meu sincero agradecimento pelos conselhos valiosos, considerações e percepções fundamentais acerca do trabalho. A orientação de vocês foi crucial para o sucesso deste projeto.

Aos estagiários e colegas de pesquisa do grupo EQUINOVA, registrar minha profunda gratidão. Sem a cooperação de vocês, este trabalho não teria saído do papel.

Ao apoio recebido pelo Comitê Gestor da Fazenda Modelo de Pedro Leopoldo quanto a anuência no desenvolvimento e execução do projeto nas instalações da fazenda.

Por fim, expresso minha profunda gratidão a todos que tornaram possível a realização deste trabalho. Cada um de vocês contribuiu de maneira significativa, e sou imensamente grata por isso.

## RESUMO

O cloridrato de lidocaína é frequentemente utilizado como analgésico e pró-cinético intestinal em equinos, destacando-se pela sua boa tolerância em infusões endovenosas prolongadas. No entanto, apesar da sua aplicação generalizada, a variabilidade nos resultados e a carência de estudos controlados em equinos com endotoxemia são observadas. Neste estudo conduzido no Centro de Pesquisa EQUINOVA, sete cavalos participaram de um ensaio clínico *crossover* randomizado, distribuídos entre os Grupo Lidocaína (GL) e Grupo Controle (GC). No GL, os animais foram submetidos à administração de lidocaína endovenosa (*bolus* de 1,5mg/kg infundidos em 15 minutos, seguido por infusão em taxa contínua de 0,05mg/kg/min pelo período de oito horas). Enquanto isso, os cavalos do GC receberam infusões de cloreto de sódio. Após uma hora, todos os equinos foram induzidos à endotoxemia reversível com infusão de 0,03µg/kg de lipopolissacarídeos de *Escherichia coli* O55:B5 por 30 minutos. A avaliação compreendeu ausculta e ultrassonografia abdominal, além da análise de analgesia, juntamente com a observação de parâmetros físicos e hematológicos. Não foram identificadas diferenças clínicas significativas entre os grupos GL e GC em relação à analgesia e à cinese intestinal, independentemente das infusões administradas ou após a indução da endotoxemia. Esses resultados não apoiam a utilização clínica da lidocaína nessas circunstâncias específicas e o desfecho enfatiza que, mesmo nas doses previamente estabelecidas, a lidocaína não apresentou eficácia quanto a redução da dor abdominal e a hipomotilidade causadas pela endotoxemia induzida por LPS. A ausência de respostas terapêuticas significativas pode ser atribuída a diversos fatores, como a variabilidade individual na sensibilidade à lidocaína, a natureza específica da endotoxemia e a complexidade das interações fisiológicas nos equinos. Este estudo contribui para a compreensão do papel da lidocaína nessas condições específicas e destaca a necessidade contínua de pesquisa para aprimorar a gestão clínica dessas situações complexas.

**Palavras-chave:** pró-cinético; dor abdominal; paresia intestinal; lipopolissacarídeos; endotoxemia experimental

## ABSTRACT

Lidocaine hydrochloride is used as an analgesic and intestinal prokinetic in horses, notable for its good tolerance to prolonged intravenous infusions. However, despite its widespread application, variability in results and a lack of controlled studies in with endotoxemic horses. In this study conducted at the EQUINOVA Research Center, seven horses took part in a randomized crossover clinical trial, distributed between the Lidocaine Group (GL) and Control Group (CG). In GL, the animals received intravenous lidocaine (1.5mg/kg bolus infused over 15 minutes, followed by a continuous infusion of 0.05mg/kg/min for a period of eight hours). Meanwhile, the GC horses received sodium chloride infusions. One hour later, we administered a 30-minute infusion of 0.03µg/kg Escherichia coli O55:B5 lipopolysaccharides to induce reversible endotoxemia in all horses. The evaluation included auscultation and abdominal ultrasound, in addition to analgesia analysis, together with the observation of physical and hematological parameters. There were no significant clinical differences between the GL and CG groups in relation to analgesia and intestinal kinesis, regardless of the infusions administered or after endotoxemia induction. These results do not support the clinical use of lidocaine in these specific circumstances and the outcome emphasizes that, even at previously established doses, lidocaine was not effective in reducing abdominal pain and hypomotility caused by LPS-induced endotoxemia. Numerous factors such as individual variability in sensitivity to lidocaine, contribute to the lack of significant therapeutic responses, the specific nature of endotoxemia and the complexity of physiological interactions in horses. This study contributes to the understanding of the role of lidocaine in these specific conditions and highlights the continued need for research to improve the clinical management of these complex situations.

**Key-words:** pro-kinetic; abdominal pain; intestinal paresis; lipopolysaccharides; induced endotoxemia

---

## LISTA DE TABELAS

---

	<b>Página</b>
<b>Tabela 1.</b> Cronograma de monitoramento antes e após a indução experimental de endotoxemia, tratados (GT) ou controle (GC) com infusão de cloridrato de lidocaína ou cloreto de sódio 0.9% .....	28
<b>Tabela 2.</b> Descrição e avaliação dos ruídos intestinais durante a auscultação em cada um dos 4 quadrantes abdominais de equinos, conforme a metodologia proposta por Boscan et al. (2006) .....	29
<b>Tabela 3.</b> Relação das regiões para avaliação ultrassonográfica da motilidade e contração de segmentos intestinais, segundo o considerado fisiológico para literatura (Le Jeune e Whitcombe, 2014).....	29
<b>Tabela 4.</b> Escala para avaliação de dor visceral aguda em equinos ( <i>Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment/EQUUS-COMPASS</i> ) proposta por Van Loon e Van Dierendock (2016) .....	32
<b>Tabela 5.</b> Escala para Avaliação Facial de dor ( <i>Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain/EQUUS-FAP</i> ) proposta por Van Loon e Dierendock (2016) .....	33
<b>Tabela 6.</b> Relação das regiões para avaliação ultrassonográfica da motilidade e contração de segmentos intestinais, segundo o considerado fisiológico. Fonte: Le Jeune e Whitcombe (2014) .....	40



---

## LISTA DE FIGURAS

---

	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Médias e erro-padrão dos parâmetros físicos de Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR), Temperatura Retal (TR), Tempo de Preenchimento Capilar (TPC) e de Avaliação de Mucosas de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. <b>Legenda:</b> *Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0, p<0,05; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína. ....	35
<b>Figura 2.</b> Média e erro-padrão da contagem de leucócitos totais, de células polimorfonucleares (PMN), de linfócitos e de monócitos de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. <b>Legenda:</b> *Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0, p<0,05; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína. ....	36
<b>Figura 3.</b> Média e erro-padrão da contagem de hemácias, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e fibrinogênio de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. <b>Legenda:</b> *Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0, p<0,05; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína. ....	37
<b>Figura 4.</b> Médias e erro-padrão das contagens de borborismos do Quadrante Dorsal Esquerdo (QDE), Quadrante Dorsal Direito (QDD), Quadrante Ventral Esquerdo (QVE) e Quadrante Ventral Direito (QVD) de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. <b>Legenda:</b> *Difere do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0, p<0,05; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína. ....	39
<b>Figura 5.</b> Médias e erro-padrão da visualização da curvatura maior do estômago e das contagens de contração duodeno, ceco, Cólon Ventral Esquerdo (CVE), Cólon Ventral Direito (CVD) e Cólon Dorsal Direito de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. <b>Legenda:</b> *Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0, p<0,05; EIC – Espaço Intercostal; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína. ....	40
<b>Figura 6.</b> Médias e erro-padrão da avaliação da analgesia pelo método EQUUS-FAP e EQUUS-COMPASS modificado de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. <b>Legenda:</b> *Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0, p<0,05; # diferença entre grupos; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína. ....	41

---

## LISTAS DE ABREVIACÕES

---

CDD	Cólon dorsal direito
CEUA	Comissão de tica no Uso de Animais
CVD	Cólon ventral direito
CVE	Cólon ventral esquerdo
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
GC	Grupo Controle
GL	Grupo Lidocaína
h	Horas
kg	Kilograma
LPS	Lipopolissacarídeos
Min	Minutos
PV	Peso Vivo
QDD	Quadrante dorsal direito
QDE	Quadrante dorsal esquerdo
QVD	Quadrante ventral direito
QVE	Quadrante ventral esquerdo
TPC	Tempo de Preenchimento Capilar
TR	Temperatura Retal
$\mu$ g	Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	13
2.1 Endotoxemia em equinos .....	14
2.1.1 <i>Indução da endotoxemia experimental</i> .....	16
2.1.2 <i>Efeitos clínicos da endotoxemia em equinos</i> .....	16
2.2 Cloridrato de lidocaína .....	18
2.2.1 <i>Mecanismo de ação e farmacocinética</i> .....	18
2.2.2 <i>Uso do cloridrato de lidocaína em equinos</i> .....	20
2.2.2 <i>Cloridrato de lidocaína como procinético</i> .....	21
<b>3 HIPÓTESE</b> .....	25
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	25
4.1 Objetivo geral .....	25
4.2 Objetivos específicos .....	25
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	26
5.1 Execução experimental .....	26
5.1.1 <i>Avaliações clínica e laboratorial</i> .....	27
5.1.2 <i>Métodos para avaliação da motilidade intestinal</i> .....	28
5.1.3 <i>Avaliação do desconforto e analgesia visceral</i> .....	30
5.2 Análise estatística .....	31
<b>6 RESULTADOS</b> .....	34
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	41
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	46
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47

## 1 INTRODUÇÃO

A hipomotilidade ou atonia intestinal representam sinais clínicos comumente observados em equinos com síndrome cólica ou em pós-operatório. A falha transitória de motilidade e da contração propulsora é reconhecida como um distúrbio intestinal que resulta na estase e acúmulo de conteúdo. Essas alterações contribuem para complicações mais severas tais como refluxo, dilatação, ruptura de segmentos, degeneração da mucosa, proliferação e absorção de endotoxinas (Morris et al., 1981; Moore e Barton, 1998, 2003; Holcombe, 2003; Koenig e Cote, 2006; Wong, Davis e White, 2011; Sanchez, 2018). Essas complicações comprometem significativamente as funções vitais e o prognóstico do paciente com cólica.

Assim, as medicações procinéticas desempenham um papel crucial para promover o retorno da função e reduzir complicações decorrentes da paresia intestinal (Van Hoogmoed et al., 2004; Okamura et al., 2009; Wong, Davis e White, 2011). Em equinos, o cloridrato de lidocaína surge como o pró-cinético mais habitualmente utilizado no pós-operatório de cólicas, especialmente em casos de patologias do intestino delgado (Salem, Proudman e Archer, 2016; Freeman, 2019). Neste cenário, a lidocaína, um bloqueador de canais de sódio, está associada a efeitos antinociceptivos, anti-hiperálgicos, anti-inflamatórios e pró-cinéticos.

Embora haja muitas hipóteses que indicam a lidocaína como eficaz medicamento pró-cinético, principalmente em situações de patologias intestinais inflamatórias (Milligan et al., 2007), a literatura revela inconsistências em relação a repetibilidade e variação nos resultados obtidos. Embora a administração endovenosa seja segura em quadros inflamatórios e dolorosos, a lidocaína não oferece garantias consistentes de eficácia na motilidade gastrointestinal e analgesia visceral (Robertson et al., 2005; Cook et al., 2008), o que novamente reflete em questionamentos sobre a relação benefício *versus* custo em tratamentos prolongados.

A escassez de estudos abordando o uso da lidocaína em equinos durante episódios de endotoxemia destaca a complexidade das interações fisiológicas envolvidas e levantam importantes dúvidas sobre a eficácia. Nesses casos, os desfechos clínicos observados em diferentes contextos e a ausência de padrões replicáveis sugerem a necessidade de uma investigação controlada e padronizada. Desse modo, o objetivo deste estudo foi realizar em um estudo *crossover* controlado para avaliar se a infusão endovenosa da lidocaína em equinos, com

quadro induzido de endotoxemia, promove a manutenção do peristaltismo intestinal (cinética) e analgésico abdominal e se possui efeito sobre os parâmetros clínicos, físicos e laboratoriais.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

As contrações peristálticas são desencadeadas pela complexa interação de vias neurais provenientes do plexo mioentérico, sistema nervoso, vascular e componentes hormonais, como catecolaminas (Koenig e Cote, 2006; Wong, Davis e White, 2011). A hipomotilidade ou atonia intestinal pode ocorrer em alguns casos de síndrome cólica, resultando em certo grau de acúmulo gradual de conteúdo intestinal. Dessa forma, sem os movimentos propulsores adequados, o conteúdo pode retornar para o estômago e o intestino delgado. Em casos severos, os fluidos podem causar refluxo nasogástrico espontâneo, dilatação, ruptura gástrica e lesões celulares induzidas por distensão intestinal (Holcombe, 2003; Torfs, 2012; Sanchez, 2018).

O íleo pós-operatório (IPO) é um problema comumente associado a uma série de doenças primárias do sistema intestinal equino (Wong, Davis e White, 2011). O termo IPO é utilizado na literatura para descrever uma falha transitória da motilidade intestinal após a recuperação da cirurgia de cólica ou por inflamação intestinal (Kovac et al. 2020; Hellstrom, Ziegler e Blikslager, 2021). Geralmente a ausência da peristalse e progressão do conteúdo ocorre por inibição da musculatura lisa e não por perda da capacidade de contração. Embora o termo seja associado ao intestino delgado, o intestino grosso também pode ser afetado em menor proporção e ocasionando sinais clínicos menos evidentes (Kovac et al., 2020).

Essa falha da motilidade deve-se a um conjunto de fatores primários e estão associados, especialmente, ao estímulo neurogênico e inflamação intestinal ocasionada por patógenos, endotoxinas, agentes físicos – como manipulação excessiva das alças no transcirúrgico – ou agentes químicos (Kovac et al., 2020; Hellstrom, Ziegler e Blikslager, 2021). Os produtos derivados de bactérias do intestino, são chamados de endotoxinas e estão mecanicamente envolvidos no início da cascata inflamatória do IPO, ativando expressão de citocinas pró-inflamatórias nas camadas musculares intestinais. Assim, mesmo que o foco cirúrgico seja o cólon, por exemplo, pode haver contribuição à distância para a redução da motilidade no delgado (Türler et al., 2007). Com o intuito de melhorar a motilidade intestinal, o cloridrato de

lidocaína, é amplamente empregado como agentes pró-cinéticos no tratamento do IPO em equinos (Freeman, 2019; Kovac et al., 2020; Hellstrom, Ziegler e Blikslager, 2021).

## 2.1 Endotoxemia em equinos

Na medicina humana e veterinária, é comum empregarmos o termo endotoxemia ao descrever um quadro clínico de um paciente cujas funções orgânicas estão prejudicadas (Sykes e Furr, 2005; Moore e Vandenplas, 2014). No entanto, o termo endotoxemia refere-se à presença de endotoxinas na corrente sanguínea e seus efeitos biológicos. Os lipopolissacarídeos (LPS) são componentes estruturais da superfície celular externa de bactérias Gram-negativas, que consiste numa cadeia de polissacarídeos com um núcleo e um lipídio A. Seu papel consiste em promover resistência aos mecanismos de defesa do hospedeiro (Van Deventer, Ten Cate e Tytgat, 1988; Moore e Barton, 1998; 2003).

O LPS pode ser liberado na sua forma livre ou combinado com outras proteínas de superfície após a lise de membrana e, assim, exercer seu efeito tóxico (Van Deventer, Ten Cate e Tytgat, 1988; Moore e Barton, 1998). Acredita-se que o lipídio A é o responsável pela maioria das interações que resultam em efeitos tóxicos no organismo. Essa crença é devido a constância estrutural molecular do lipídio A nas diversas cadeias polissacarídicas, o que provavelmente resulta em efeitos fisiopatológicos mais restritos a essa fração (Morris et al., 1981; Van Deventer, Ten Cate e Tytgat, 1988).

As endotoxinas podem ser absorvidas pela circulação sistêmica quando mecanismos normais de defesa são ignorados ou interrompidos ou quando os mecanismos de depuração estão sobrecarregados (Sykes e Furr, 2005). A interação entre endotoxinas com células mononucleares, em tecidos ou na circulação sanguínea, resulta na resposta celular e humoral e na produção de citocinas pró-inflamatórias (Morris et al., 1981; Moore e Vandenplas, 2014). Pode-se afirmar que a ativação do sistema imune inato desempenha um papel crucial no surgimento dos efeitos clínicos sistêmicos, no comprometimento das funções vitais e na determinação da gravidade da doença clínica.

A endotoxemia representa um desafio clínico, uma vez que se manifesta mediante a uma variedade de eventos fisiopatológicos desencadeados pelo rápido crescimento de bactérias

Gram-negativas em infecções focais ou disseminadas (Morris et al., 1981). Exemplos incluem infecções do trato respiratório – como pleurites e pneumonias –, afecções abdominais – como enterites, colites ou peritonites – e até infecções umbilicais em potros com falha de transferência de imunidade passiva (Moore e Barton, 1998; 2003).

De forma geral, a endotoxemia relacionada aos distúrbios gastrointestinais pode surgir devido a processos obstrutivos, isquêmicos ou inflamatórios que resultam na proliferação acentuada, morte de microorganismos patogênicos e da microbiota residente. Além de muitas vezes ser acompanhada pela degeneração da mucosa que promove proteção intestinal. Esses cenários favorecem absorção transmural e translocação de bactérias e toxinas que chegam à cavidade peritoneal, atingem o sangue periférico e, excedem a capacidade de remoção pelas células hepáticas de *Kupffer* no fígado (Morris, 1991; Moore e Barton, 1998, 2003). De acordo com Moore et al. (1981a), a presença de endotoxinas circulantes pode ser detectada em pôneis com estrangulamento de intestino delgado com 60-120 minutos após a restauração do fluxo mesentérico. A rápida liberação dessas toxinas no sistema circulatório indica uma associação entre a restauração do fluxo sanguíneo e a translocação bacteriana.

É importante ressaltar que naturalmente existe uma grande quantidade de bactérias Gram-negativas residentes e de endotoxinas livres no trato intestinal de equinos, especialmente no lúmen do intestino grosso (Morris, 1991; Moore e Barton, 1998; 2003). Em circunstâncias normais, tanto bactérias quanto endotoxinas permanecem restritas ao ambiente intestinal devido à eficácia da barreira mucosa. Todavia, é possível que algumas moléculas atravessem essa barreira e ingressem na circulação portal, mas são rapidamente eliminadas pelos fagócitos mononucleares hepáticos, sem iniciar sinais clínicos (Moore e Barton, 2003).

A mucosa apresenta junções celulares estreitas e a habilidade de secretar substâncias com proteínas, enzimas, antimicrobianos e imunoglobulinas que garantem a proteção e a neutralização de microorganismos e toxinas (Morris, 1991). De acordo com Senior et al. (2011), embora haja uma maior probabilidade de endotoxemia em casos de lesões estrangulantes, as lesões não estrangulantes também podem levar à absorção de endotoxinas no trato gastrointestinal devido à lesão na barreira intestinal, como ocorre nos casos de colites e enterites.

Como mencionado anteriormente, a presença de endotoxinas circulantes desempenha papel crucial no desencadeamento dos sinais clínicos. Quando o primeiro estudo sobre as implicações da endotoxemia na espécie equina foi publicado em meados da década de 1960, vários outros pesquisadores se propuseram a realizar estudos para caracterizar os efeitos clínicos da endotoxemia com diferentes doses, concentrações, vias e número de administrações e tempo de infusão (Burrows, 1979; King e Gerring, 1991; Valadão et al. 1995; Moore e Vandenplas, 2014).

### *2.1.1 Indução da endotoxemia experimental*

Para replicar os efeitos da endotoxemia, o LPS é obtido a partir de um sobrenadante de cultura bacteriana e submetido a etapas de separação, purificação e caracterização. Um exemplo de LPS utilizados para indução da endotoxemia é o derivado da bactéria *Escherichia coli*, que atualmente possui diversas cepas disponibilizadas. O modelo experimental com indução do quadro endotoxêmico tornou-se amplamente difundido entre os pesquisadores e é ainda empregado para simular condições de choque séptico, pirexia e síndrome cólica em equinos e outras espécies (Holcombe et al., 2016; Moore e Vandenplas, 2014; Mendoza-Garcia et al., 2020).

Nos primeiros estudos publicados na espécie equina, pesquisadores utilizaram dose de 180µg/kg de LPS de *E. coli* em infusões endovenosas lentas ou em *bolus*, encontrando efeitos acentuados no sistema cardiovascular, semelhantes ao estado de choque (Burrows e Cannon, 1970). Estudos posteriores consideraram essa dose excessiva e estes optaram por doses mais baixas, consideradas subletais e com efeitos reversíveis para a espécie (Burrows, 1979). Com o estudo de diferentes métodos de administração (múltiplos *bolus* via endovenosa, dose única intraperitoneal e em dose única endovenosa) foi evidenciado que a escolha do método influencia na gravidade dos efeitos sistêmicos (Burrows, 1979).

### *2.1.2 Efeitos clínicos da endotoxemia em equinos*

Quanto aos efeitos clínicos, as manifestações mais notáveis são as alterações cardiovasculares. Com altas doses, como a exemplo da utilizada por Burrows e Cannon (1970) de 180µg/kg em infusão endovenosa em pôneis, sinais de hipotensão arterial e venosa, anormalidades respiratórias e de perfusão vascular periférica puderam ser notadas. Em doses mais baixas,



variando entre 0,02 a 0,05 µg/kg também é possível observar aumento da frequência cardíaca, da respiratória, do débito cardíaco, do tempo de preenchimento capilar, hipoxemia arterial, diminuição da resistência vascular sistêmica, hipovolemia relativa – perda de fluidos devido refluxo gástrico ou diarreia ou sequestro para o terceiro espaço – e deterioração das condições das mucosas, tais como ressecamento e alteração da coloração (King e Gerring, 1989; Moore e Barton, 1998; Valadão et al. 1995; Holcombe et al., 2016; Moore e Vandenplas, 2014; Mendoza-Garcia et al., 2020).

Além dos efeitos cardiovasculares, os animais sobre efeito de endotoxinas podem apresentar hipertermia, dor abdominal leve a moderada, sudorese, alterações hematológicas que cursam com aumento do hematócrito (relacionado à desidratação) e leucopenia seguida de leucocitose, depressão e tremores musculares (King e Gerring, 1989, 1991; Valadão et al., 1995; Oliveira-Filho et al., 2011; Holcombe et al. 2016; Mendoza-Garcia et al., 2020). Em experimentos nos quais animais foram induzidos experimentalmente à endotoxemia, em diferentes doses, foi notada uma diminuição nas contrações gástricas e na motilidade intestinal, apresentando variações em alguns segmentos. Alguns autores relatam observar acentuada e prolongada redução da peristalse e anormalidades no padrão de contração do delgado (King e Gerring, 1989, 1991; Moore e Barton, 1998; Sykes e Furr, 2005; Oliveira-Filho et al., 2011; Holcombe et al., 2016; Mendoza-Garcia et al., 2020).

O diagnóstico da endotoxemia em equinos é baseado nos parâmetros clínicos e laboratoriais, mas a dosagem de LPS sanguíneo também pode ser realizada, apesar de pouco frequente na rotina devido à relativa sensibilidade e especificidade (Senior et al., 2011). Essas disfunções sistêmicas estão associadas a uma taxa significativamente elevada de morbidade e mortalidade em equinos (King e Gerring, 1991; Moore e Barton, 2003; Sykes e Furr, 2005; Oliveira-Filho et al., 2011). Assim, esses estudos enfatizam a necessidade e a importância de considerar cuidadosamente medidas preventivas e tratamentos para mitigar complicações clínicas associadas à absorção de endotoxinas.

## 2.2 Cloridrato de lidocaína

### 2.2.1 Mecanismo de ação e farmacocinética

Os anestésicos locais atuam impedindo a transmissão do potencial de ação nas fibras nervosas e tecidos excitáveis. O mecanismo amplamente aceito para explicar a ação dos anestésicos locais decorre da ligação e bloqueio dos receptores de canal de sódio dependentes de voltagem nas membranas celulares. A ligação com esses receptores retarda o influxo de íons sódio para o meio intracelular e impede o processo de excitação de condução nervosa. Desse modo, produzem uma diminuição seletiva da nocicepção, sem alteração da consciência ou depressão nervosa central (Vickroy, 2018).

O efeito desses anestésicos locais é reversível, sua ação seletiva e específica para a via de administração. Além disso, possuem uma latência curta, não irritantes e são inativados rapidamente (Cortopassi, Fantoni e Bernardi, 2017). Para interromper a transmissão neural em aferentes sensoriais, o anestésico local pode ser empregado em bloqueios articulares, perineurais, epidural ou intratecal, regionais venosos, uso tópico, infiltração cutânea ou subcutânea (Vickroy, 2018).

O cloridrato de lidocaína (monocloridrato de 2- (dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)-acetamida monoidratado) é uma das primeiras amidas derivada do ácido dietilaminoacético, desenvolvidas para substituir a procaína em 1948 (Hankins et al., 1998). Sua ação é rápida com início em 2-5 minutos, com maior potência e duração intermediária variando entre 20 até 120 minutos, a depender da literatura consultada, da via de administração e do fluxo sanguíneo da região. Além disso, possui baixa toxicidade quando comparada a outros anestésicos, como a bupivacaína (Cortopassi, Fantoni e Bernardi, 2017; Vickroy, 2018). Quando administrada para bloqueio perineural, entre 10 e 40 mg, seu efeito inicia com 15 minutos após administração, com período de anestesia entre 30 e 90 minutos, respectivamente (Hankins et al., 1998).

A lidocaína sofre metabolização hepática pela aminodesalquilação (processo de oxidação) produzindo vários metabólitos diferentes, como a monoetilglicinaxilidina (MEGX), que é posteriormente hidrolisada em glicinexilidida (GX) e deriva em outros metabólitos primários como: 3-hidroxilidocaína (3-OH) e a 4-hidroxilidocaína (4-OH). O MEGX e GX são metabólitos importantes pois retêm capacidade de bloquear os canais de sódio e contribuem

para o espectro de efeitos farmacológicos produzidos pela lidocaína (Cortopassi, Fantoni e Bernardi, 2017; Vickroy, 2018).

A presença desses metabólitos derivados é detectável mesmo após os efeitos farmacológicos da lidocaína terem diminuído (Hankins et al., 1998) independente da via administrada. Dois minutos após a administração intravenosa de 100 mg de lidocaína em equinos, os metabólitos MEXG, 3-OH e 4-OH foram identificados no plasma. A concentração máxima destes foi observada entre 10 e 20 minutos, e após 12 horas, nenhum dos metabólitos foi detectado (Soma et al., 2018). O MEGX e GX são responsáveis pela intoxicação na espécie equina quando administradas por período prolongado, como na infusão em taxa constante (Cortopassi, Fantoni e Bernardi, 2017; Vickroy, 2018). Em animais hípidos, o acúmulo desses metabólitos no plasma e tecidos é considerado raro (Cortopassi, Fantoni e Bernardi, 2017).

Em equinos com alterações de motilidade intestinal ou dor abdominal, o protocolo de administração intravenosa de lidocaína descrito pela literatura é uma dose de ataque de 1,3 mg/kg ao longo de 15 minutos, seguida por infusão contínua a uma taxa constante de 0,050 mg/kg/min. O protocolo resulta em uma concentração plasmática total com médias variando de 1,37 a 1,78 µg/mL durante a infusão. Esta concentração diminui para 0,09µg/mL duas horas após a conclusão da infusão contínua (Waxman et al., 2011).

Em animais submetidos à infusão contínua de lidocaína durante lesões de reperfusão, mesmo quando a concentração sérica excede o limite tóxico, não foram identificados sinais de intoxicação, conforme relatado por Cook et al. (2008). Contudo, é importante destacar que a ausência de observações de efeitos colaterais nessas condições não exclui a possibilidade de sua ocorrência. Ressalta-se que a farmacocinética da lidocaína pode sofrer alterações em animais que estão em coadministração de outros medicamentos ou com processos patológicos que alteraram as concentrações de proteínas, componentes hematológicos, processos hepáticos e renais. Os efeitos tóxicos ou contralaterais incluem colapso/desmaio, tremores musculares, convulsões (Milligan et al., 2006; 2007). Assim, para cavalos que se encontram nessas condições patológicas, uma taxa de lidocaína mais baixa pode ser escolhida quando estes forem submetidos à infusão por períodos prolongados, evitando os efeitos tóxicos mesmo com concentrações plasmáticas adequadas (Milligan et al., 2006; Robertson e Sanches, 2010).

A excreção dos metabólitos (3-OH, 4-OH e MEGX) ocorre via renal e é dependente da ligação de proteínas plasmáticas e das características de lipossolubilidade do anestésico empregado (Hankins et al., 1998; Cortopassi, Fantoni e Bernardi, 2017; Vickroy, 2018). A excreção urinária da lidocaína é inicialmente alta, seguido de um rápido declínio e aumento simultâneo da concentração dos metabólitos MEGX e o 3-OH. A detecção urinária de metabólitos é possível em até 72h para via tópica, 48h para subcutânea e 24h para endovenosa. A lidocaína, MEGX e GX podem não ser detectáveis no plasma e na urina após 48h da administração, ao contrário da 3-OH ( $1,24 \pm 0,04 \text{ ng/mL}$ ) que ainda pode ser detectável na urina (Soma et al. 2018).

Utilizando-se essa dose e taxa de infusão de *bolus* (1,3 mg/kg em 15 minutos) e do início da infusão em taxa contínua (0,05 mg/kg/min), espera-se que a concentração plasmática média da lidocaína seja 1,37-1,78 $\mu\text{g/mL}$  e que duas horas após o término seja igual ou inferior a 0,09 $\mu\text{g/mL}$  (Malone et al. 2006; Williams et al., 2010; Waxman et al., 2011). Em estudo realizado por Waxman et al. (2011), em animais hípidos, observa-se que decorridos uma hora após o *bolus* e do início da infusão em taxa contínua, a concentração plasmática parece se estabilizar. Nesse estudo, não houve diferença entre a concentração plasmática de lidocaína durante o tempo de infusão, com exceção do momento 3h que diferiu de 2h e 2,75h, mas não dos demais momentos.

### 2.2.2 *Uso do cloridrato de lidocaína em equinos*

A lidocaína também é considerada antiarrítmica classe 1b aprovado pela *Federal Drug Administration* (FDA) para tratamento de arritmias ventriculares em pequenos e grandes animais. Além disso, tem sido amplamente utilizado como coadjuvante na anestesia geral, reduzindo o uso de agentes inalatórios, e como analgésico visceral e procinético no tratamento de distúrbios digestivos em equinos (Vickroy, 2018; Cook e Blikslager, 2008). Entretanto, o mecanismo de ação da lidocaína na musculatura lisa intestinal não é conhecido e muitas teorias surgem para justificar sua utilização. É proposto, por alguns autores, que o mecanismo é conjunto de interações entre o sistema nervoso, gastrointestinal e vascular: supressão do tônus simpático e da liberação de adrenalina, redução da inflamação por bloqueio de endotoxinas e analgesia visceral (Malone et al., 2006; Milligan et al., 2007; Cook *et al.*, 2008; 2009; Robertson e Sanches, 2010; Peiró et al., 2010).

Outras evidências apontam que sua eficácia é provavelmente atribuível à sua capacidade de inibir a ativação de neutrófilos, em animais com íleo paralítico e modulação da resposta

inflamatória (Cook e Blikslager, 2008; Cook et al., 2008; 2009). Entretanto, a lidocaína endovenosa não teve efeito sobre os eventos inflamatórios e migração leucocitária nas lâminas do casco e na derme de cavalos com laminite induzida por modelo de extrato de noqueira preta. O que produz dúvidas a respeito da ação anti-inflamatória local e sistêmica (Williams et al., 2010).

A lidocaína tem sido utilizada de forma contínua por via endovenosa também em pacientes humanos para o controle da dor durante e após cirurgias abdominais. Um estudo de meta-análise destacou que a lidocaína contribui para a reabilitação do paciente, possibilitando em alguns casos retorno precoce da motilidade, além de reduzir significativamente o tempo de internação hospitalar (Marret et al., 2008). O estudo de Chu et al. (2020), em uma revisão de ensaios controlados, sugeriram que a lidocaína possui uma influência abrangente em diversos canais iônicos (sódio e potássio), receptores (muscarínicos e dopaminérgicos pré-sinápticos), na modulação e bloqueio de trajetos nociceptivos no sistema nervoso central e na inibição da liberação de mediadores inflamatórios (leucotrieno B4, citocinas pró-inflamatórias, histamina, prostaglandinas). O que pode justificar a sua utilização também em animais com dores agudas ou crônicas.

### *2.2.2 Cloridrato de lidocaína como procinético*

As medicações procinéticas desempenham um papel fundamental ao inibir os neurônios que suprimem o movimento intestinal e ao estimular a contração e o deslocamento do conteúdo ao longo dos segmentos intestinais. A seleção do medicamento é determinada pela localização da afecção, a existência de *ileus*, a ocorrência de refluxo e os custos associados ao tratamento. O especialista precisa avaliar o contexto clínico em que o paciente se encontra para decidir se o uso de procinético é apropriado. Para tal, esse deve considerar a avaliação física, se há diagnóstico preciso ou presumido e as indicações/contraindicações conhecidas para a medicação a ser utilizada (Van Hoogmoed et al., 2004; Okamura et al., 2009; Wong, Davis e White, 2011).

Em equinos, o cloridrato de lidocaína tem sido apontado como o medicamento procinético mais utilizado na rotina clínica-cirúrgica de pacientes no pós-operatório de cólica, especialmente patologias do intestino delgado e com risco de desenvolverem IPO (Salem, Proudman e Archer, 2016; Freeman, 2019). O cloridrato de lidocaína é administrado via endovenosa em uma dose

considerada segura de ataque (*bolus*) de 1,3 a 1,5mg/kg infundidos de 5 a 15 minutos e em seguida, a infusão em taxa contínua de 0,05mg/kg/min pelo período que for necessário (Malone et al., 2006; Milligan et al., 2007). Caso houver interrupção superior a oito minutos, recomenda-se realizar o *bolus* novamente (Malone et al., 2006). O uso deste protocolo tem sido associado a redução do tempo de internamento, da inflamação intestinal, no restabelecimento da motilidade e com aumento da taxa de sobrevivência em equinos submetidos a laparotomia exploratória (Cook e Blikslager, 2008; Durket et al., 2020).

A peristalse intestinal é resultado de impulsos inibitórios simpáticos e estímulos parassimpáticos. A contração da musculatura lisa intestinal ocorre em dois padrões distintos: ondas lentas – que resultam da despolarização transitória da membrana em repouso e não induz contração – e em “explosão de picos” – que dependem da onda lenta para atingir seu limiar e provocar contração muscular (Milligan et al., 2007). O acúmulo gradual de conteúdo intestinal, sem movimentos propulsores adequados, resulta em sequestro de líquido, ingesta e gás, que pode retornar ao estômago e ao intestino delgado. Em casos severos, os fluidos podem causar refluxo nasogástrico espontâneo, dilatação, ruptura gástrica e lesões celulares induzidas por distensão intestinal (Holcombe, 2003; Torfs, 2012; Sanchez, 2018).

A lidocaína sistêmica melhora os efeitos negativos da flunixinina meglumina, fazendo com que os benefícios analgésicos fossem obtidos sem retardo da recuperação da barreira mucosa por uso de anti-inflamatório não-esteroidal. Mas em relação ao seu efeito anti-inflamatório, a lidocaína, por si só, não apresenta capacidade de citoproteção nas mucosas (Cook et al., 2008). Além disso, o tratamento com lidocaína auxilia na redução da concentração plasmática de prostanóides (metabólitos da prostaglandina E2), da expressão de COX-2 na mucosa lesada e resulta em contagens menores de neutrófilos na mucosa do jejuno com lesões isquêmicas (Cook et al., 2009).

A literatura sugere que o efeito procinético da lidocaína pode ser eficaz principalmente em animais afetados por alguma patologia intestinal inflamatória (Milligan et al., 2007). Essa teoria sugere que o efeito primário da lidocaína seria o antinociceptivo somático e antiflogístico e como consequência, teria efeitos secundários na peristalse. No entanto, a infusão de lidocaína não demonstrou alterações significativas na nocicepção visceral de equinos com distensão duodenal e colorretal (Robertson et al., 2005) e após a indução cirúrgica de isquemia jejunal (Cook et al., 2008).

A infusão de lidocaína foi relacionada a redução da gravidade dos sinais clínicos da peritonite induzida por LPS, mas não impediu a migração de células inflamatórias na cavidade abdominal (Peiró et al., 2010). Esses resultados fornecem evidências de que a administração de lidocaína no pós-operatório de animais com lesões isquêmicas pode promover a recuperação tecidual ao modular a inflamação e inibir a migração de neutrófilos para o tecido intestinal. Além disso, sugere-se que o uso da lidocaína em casos de peritonite pode proporcionar maior conforto e atenuar as alterações esperadas nos parâmetros fisiológicos.

Em animais hípidos, não se observaram diferenças significativas nas “*explosões em picos*” e nas fases do complexo mioelétrico migratório do jejuno, quando comparados os períodos de infusão de solução salina e de lidocaína (*bolus* 1,3mg/kg e IC 0,05 mg/kg/min por três horas) (Milligan et al., 2007). Também não foi observado efeito da infusão de lidocaína no esvaziamento gástrico, nem alterações significativas alterações na motilidade do delgado ou do ceco (Okamura et al., 2009).

Não há dados significativos em relação a taxa de refluxo de animais diagnosticados com *ileus* pós-operatório (IPO) ou duodeno-jejunitis proximal submetidos ao tratamento de lidocaína e cloreto de sódio 0,9% (Malone et al., 2006). Similarmente, em um estudo de meta-análise, Salem, Proudman e Archer (2016) avaliaram 318 equinos submetidos à celiotomia por patologias do intestino delgado. A terapia com lidocaína nesses casos não demonstrou influência no volume total e duração do refluxo ou nas taxas de sobrevivência pós-operatória. Além disso, infusão de lidocaína não foi identificada como um fator de risco associado a alterações na sobrevivência pós-operatória. Apesar de não se observarem efeitos em animais saudáveis, o estudo esperava uma resposta diferente à administração em animais afetados por *ileus* pós-operatório (IPO), conforme apontado por Milligan et al. (2007) e Cook e Blikslager (2008). É importante notar que estes estudos são com pacientes de rotina hospitalar e não são controlados. A ausência do controle dos fatores, tais como desverminação, alimentação, volume de hidratação, alimentação e uso de medicações concomitantes, podem interferir nos resultados.

O amplo emprego do cloridrato de lidocaína em equinos no trans e pós-operatório em casos de abdômen agudo é justificado pela sua demonstrada segurança em pacientes com quadros inflamatórios e de dor, apresentando poucos efeitos colaterais graves mesmo em períodos

prolongados de infusão. Contudo, a variação nos resultados da infusão em diferentes grupos estudados, as explicações divergentes e a baixa repetibilidade acendem preocupações sobre a eficácia da lidocaína como procinético e analgésico e reacende questionamentos sobre a relação benefício *versus* custo. O tratamento por longos períodos pode aumentar significativamente os custos, sem garantia da eficácia desejada na motilidade gastrointestinal e analgesia visceral.



### **3 HIPÓTESE**

O cloridrato de lidocaína administrado em bolus na dose de 1,5mg/kg durante quinze minutos seguida por infusão contínua na dose de 0,05mg/kg/min promove retorno da motilidade intestinal e reduz o quadro de dor abdominal induzida por lipopolissacarídeos.

### **4 OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar a eficácia analgésica e procinética do cloridrato de lidocaína, administrado via endovenosa em bolus e infusão em taxa contínua em equinos submetidos experimentalmente à endotoxemia.

#### **4.2 Objetivos específicos**

Avaliar o peristaltismo intestinal (cinética) através da ausculta e ultrassonografia digestiva sob a administração de cloridrato de lidocaína em equinos com quadro induzido de endotoxemia.

Avaliar o efeito analgésico da administração de cloridrato de lidocaína em equinos com quadro induzido de endotoxemia utilizando escores de dor.

Avaliar os parâmetros fisiológicos e a resposta hematológica da administração de cloridrato de lidocaína em equinos com quadro induzido de endotoxemia.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Minas Gerais (Protocolo CEUA: 146/2023). Os manejo e experimentação foram conduzidos de acordo com as diretrizes nacionais para animais de pesquisa. A experimentação foi realizada no Centro de Ensino e Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Medicina e Cirurgia de Equídeos (EQUINOVA) localizado na Fazenda Modelo da Universidade Federal de Minas Gerais, no município de Pedro Leopoldo, estado de Minas Gerais.

### 5.1 Execução experimental

O experimento foi conduzido em ensaio clínico randomizado controlado entre dois grupos (*crossover*): Grupo Lidocaína (GL) e Controle (GC). A alocação dos animais em cada ordenação foi decidida por sorteio, em dois momentos distintos e com período de repouso farmacológico (*wash out*) mínimo de sete dias entre os tratamentos. Para isso, sete animais da espécie *Equus caballus*, sem raça definida, com  $5,1 \pm 3,4$  anos de idade média e de peso médio  $307,6 \pm 51,2$  quilogramas foram utilizados. Para inclusão neste estudo, os animais foram considerados saudáveis mediante ao exame físico e laboratorial (hemograma e bioquímico hepático e renal). Os animais não apresentaram sinais clínicos ou histórico de desconforto abdominal nos últimos seis meses antecedentes ao estudo e foram mantidos em piquetes com pastagem de capim *Coast Cross*, recebendo feno tifton tipo A (1% do peso vivo/PV), ração comercial (12% de proteína bruta, fornecidos em 1% do PV), suplemento energético proteico (proteína bruta 140g/kg e extrato etéreo 15%) e água fornecida *ad libitum*.

Todos os animais receberam a implantação do cateter venoso periférico (gauge 14), após tricotomia e antissepsia sobre ambas as veias jugulares. Após a conclusão desse procedimento, foram transferidos para baias com dimensões de 3,5 metros por 3,5 metros, com camada de serragem de pinus com 20 cm de altura para início das avaliações, monitoramento e infusões endovenosas.

Os animais do GL receberam via endovenosa o cloridrato de lidocaína na dosagem usual de 1,5mg/kg durante quinze minutos (*bolus*) e logo em seguida, a infusão contínua na dose de 0,05mg/kg/min durante oito horas. O volume de cloridrato de lidocaína 2% (20mg/ml) foi

diluído em solução de cloreto de sódio 0,9% (9mg/mL) obtendo uma solução de 1,5% (15mg/mL) a ser infundida nas taxas prescritas anteriormente. Os animais do GC receberam solução cloreto de sódio 0,9% nas taxas de infusão baseadas nos cálculos da administração da solução de lidocaína 1,5%. Com intuito de garantir a administração das infusões em velocidade e tempo determinados, utilizou-se de bomba de infusão de equipo universal (modelo IPA 112, Rohs & CE). Após uma hora, os equinos foram submetidos a indução do quadro de endotoxemia reversível através da infusão endovenosa de 0,03µg/kg de lipopolissacarídeos de *Escherichia coli* O55:B5 (L2880, Sigma-Aldrich) diluído em 500mL de solução de cloreto de sódio 0,9% por 30 minutos. A sequência de procedimentos e avaliações pode ser observada na Tabela 1.

#### 5.1.1 Avaliações clínica e laboratorial

Foram realizadas a aferição das frequências cardíacas (FC; ausculta entre o terceiro e quarto espaço intercostal na região medial à articulação do cotovelo) e respiratórias (FR; ausculta traqueal) com uso do estetoscópio (modelo Classic III, Littmann), avaliação da coloração das mucosas e do tempo de preenchimento capilar (TPC) e da temperatura retal (TR) com termômetro veterinário digital (modelo 6900.02, Incoterm).

Os parâmetros foram anotados em fichas apropriadas e posteriormente tabulados em planilhas (Excel, Microsoft 365). A coleta de amostra sanguínea foi realizada através da punção da veia jugular com sistema de coleta *vacutainer* e armazenados em tubos EDTA K3. As amostras foram imediatamente refrigeradas e posteriormente encaminhadas ao laboratório para análise do hemograma.

**Tabela 1.** Cronograma de monitoramento antes e após a indução experimental de endotoxemia, grupo lidocaína (GL) ou grupo controle (GC) com infusão de cloridrato de lidocaína ou cloreto de sódio 0.9%.

<b>TEMPO</b>	<b>AVALIAÇÕES A SEREM REALIZADAS</b>
<b>T0</b>	<b>Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e de analgesia</b> • Início da infusão venosa de lidocaína/solução controle
<b>T1</b>	<b>Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e de analgesia</b> • 1h de infusão venosa de lidocaína/placebo • Com 1,5h realizado indução de endotoxemia endovenosa
<b>T2</b>	<b>Avaliação de analgesia</b> • 2h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 0,5h após a indução de endotoxemia endovenosa
<b>T3</b>	<b>Avaliação laboratorial, clínica e ultrassonográfica</b> • 2,5h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 1h após a indução de endotoxemia endovenosa
<b>T4</b>	<b>Avaliação de analgesia</b> • 3h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 1,5h após a indução de endotoxemia endovenosa
<b>T5</b>	<b>Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e de analgesia</b> • 4h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 2,5h após a indução de endotoxemia endovenosa
<b>T6</b>	<b>Avaliação de analgesia</b> • 5h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 3,5h após a indução de endotoxemia endovenosa
<b>T7</b>	<b>Avaliação clínica e ultrassonográfica</b> • 5,5h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 4h após a indução de endotoxemia endovenosa
<b>T8</b>	<b>Avaliação de analgesia</b> • 6h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 4,5h após a indução de endotoxemia endovenosa
<b>T9</b>	<b>Avaliação clínica e ultrassonográfica</b> • 7h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 5,5h após a indução de endotoxemia endovenosa
<b>T10</b>	<b>Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e de analgesia</b> • 8h de infusão venosa de lidocaína/placebo • 6,5h após a indução de endotoxemia endovenosa

### 5.1.2 Métodos para avaliação da motilidade intestinal

A avaliação da motilidade intestinal foi realizada por meio de dois métodos distintos. O primeiro método consistiu na avaliação da ausculta abdominal digestiva através do Escore de Borborigmos (EB), conforme descrito por Boscan *et al.*, (2006). A ausculta foi conduzida simultaneamente por dois avaliadores utilizando do estetoscópio (modelo Classic III, Littmann) e estes categorizaram a motilidade em cada um dos quatro quadrantes abdominais (Tabela 2). Os escores foram anotados em fichas e a média dos avaliadores compôs a avaliação por ausculta digestiva.

**Tabela 2.** Descrição e avaliação dos ruídos intestinais durante a auscultação em cada um dos 4 quadrantes abdominais de equinos, conforme a metodologia proposta por Boscan et al. (2006).

PONTUAÇÃO	DESCRIÇÃO
0	Atonia intestinal/ausência de borboríngos
1	Sons crepitantes graves com frequência $\leq 1$ movimento por minuto (m/min)
2	Sons crepitantes graves com frequência $> 1$ movimento por minuto
3	Sons longos, altos e borboríngos com uma frequência de 1m/min
4	Sons longos, altos e borboríngos com uma frequência de 2 a 4m/min
5	Sons longos, altos e borboríngos com uma frequência $> 4$ m/min

A segunda abordagem de avaliação envolveu a contagem de contrações intestinais, no qual foi obtida por meio de um exame ultrassonográfico abdominal transcutâneo (A6V com sonda convexa, Sonoscape). O exame ultrassonográfico abdominal incluiu a avaliação da distensão gástrica pela janela gastroesplênica, bem como a contração dos segmentos do intestino delgado (duodeno descendente) e intestino grosso (corpo do ceco, cólon ventral esquerdo, ventral direito e dorsal direito), sendo cada janela avaliada durante três minutos. As janelas ultrassonográficas a serem analisadas estão detalhadas na Tabela 3. Os vídeos resultantes foram, posteriormente, avaliados por profissionais capacitados para a avaliação ultrassonográfica do trato intestinal. O contato entre a sonda de ultrassonografia e a pele foi assegurado através da tricotomia prévia e da aplicação direta de uma solução alcoólica no momento do exame.

**Tabela 3.** Relação das regiões para avaliação ultrassonográfica da motilidade e contração de segmentos intestinais, segundo o considerado fisiológico (Le Jeune e Whitcombe, 2014).

ESTRUTURAS	ESPAÇO DE OBSERVAÇÃO
Estômago	12° espaço intercostal (EIC) esquerdo (janela gastroesplênica)
Colón ventral esquerdo	Região ventral da fossa paralombar esquerda ao nível da articulação femorotibiopatelar
Corpo do ceco	Região dorsal da fossa paralombar direita estendendo-se na região do flanco para o abdome ventral
Cólon ventral direito	Região ventral da fossa paralombar direita na altura do joelho
Duodeno descendente	Região entre a 11° e 17° EIC direitos ao longo da linha do olécrano e tuberosidade coxal, ventral ao rim direito e abaixo do lobo direito do fígado
Cólon dorsal direito	Região entre 10° ao 15° EIC direito, próximo ao lobo hepático direito

### 5.1.3 Avaliação do desconforto e analgesia visceral

O desconforto abdominal foi monitorado e avaliado por dois métodos de avaliação: *Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment* (EQUUS-COMPASS) e pela *Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain* (EQUUS-FAP) ambas propostas por Van Loon e Van Dierendock (2016). A escala EQUUS-COMPASS é um sistema de avaliação que abrange 14 parâmetros, incluindo aspectos físicos e de bem-estar, sendo particularmente específica na detecção de dor visceral. Essa escala, exposta na Tabela 4, é considerada uma abordagem abrangente para a avaliação da dor em casos de cólica equina, e destaca-se pela sua facilidade de aplicação. Cada parâmetro recebe uma pontuação de zero a três, onde zero indica a ausência de dor, e a pontuação máxima possível é 42. Nessa pesquisa optou-se pela retirada dos parâmetros físicos na avaliação (FC, FR e TR) e avaliou-se apenas os parâmetros de bem-estar durante o período de experimento, o que tornou a pontuação máxima de 27. Os parâmetros fisiológicos foram avaliados separadamente. A EQUUS-FAP trata-se de uma escala projetada e validada para cavalos com dor aguda por cólica, baseado na avaliação de nove parâmetros relacionados à expressão facial. Os nove parâmetros podem ser pontuados de 0 a 2, levando a um escore total de dor que varia de 0 (nenhum sinal de dor) a 18 (escore máximo de dor), que pode ser observada na Tabela 5.

As avaliações foram realizadas em baias e o local de avaliação foi mantido em silêncio, minimizando ao máximo qualquer estímulo para os animais. Para minimizar o contato com os animais, o comportamento dos cavalos foi observado por meio de um sistema de gravação de vídeo digital DVR (MHDX 1008, Intelbras) conectado a uma câmera tipo *Bullet*. A câmera é equipada com lentes de 2,8 mm, tecnologia infravermelha e oferece qualidade de alta definição (VHD 3120 B G3, Intelbras) e será instalada na parede da baia, garantindo uma visão abrangente de toda a área disponível. As imagens para avaliação da expressão facial foram obtidas durante os momentos de avaliação através da filmagem da face em vídeos de 30 segundos a um minuto de duração. As imagens capturadas foram armazenadas no DVR e posteriormente transferidas para um disco rígido externo, permitindo análises detalhadas em um momento posterior. Os observadores avaliaram simultaneamente, e os resultados foram consensuais em cada momento de avaliação.

## 5.2 Análise estatística

Os dados foram submetidos a análises estatísticas utilizando o GraphPad Prism 10.1.2. As amostras foram testadas quanto à normalidade pelo teste Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. As variáveis foram submetidas a análise de variância Two-Way ANOVA para testar os fatores Tempo, Grupo e a interação entre eles (Tempo x Grupo). A comparação entre os diferentes tempos de avaliação foi realizada por meio do Teste de Friedman e para comparações entre grupos utilizou-se o Teste de Wilcoxon. Para ambos os testes, adotou-se um nível de significância de  $p < 0,05$  (5%).

**Tabela 4.** Escala para avaliação de dor visceral aguda em equinos *Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS)* modificada, originalmente proposta por Van Loon & Van Dierendock (2016).

PARÂMETROS	DESCRIÇÃO	PONTUAÇÃO
<b>Postura</b>	Silenciosamente em pé e/ou uma perna traseira em repouso	0
	Abdômen levemente enfiado, ainda explora ambiente (com possíveis agitações)	1
	Abdômen extremamente enfiado, costas curvadas e/ou alongamento do corpo/membros	2
	Não fica em pé ou por curtos períodos (<1 min), senta-se sob os membros posteriores	3
<b>Transpiração</b>	Sem sinais de sudorese	0
	Quente ou úmido ao toque, sem suor ou manchas molhadas visíveis	1
	Quente ou úmido ao toque, com suor ou manchas molhadas visíveis	2
	Suor excessivo - pode incluir correntes ou gotículas	3
<b>Sacudir a cauda (Excluindo o sacudir para espantar insetos)</b>	Não sacode a cauda	0
	Balançar a cauda ocasionalmente (uma ou duas vezes/5 min) e/ou manter a cauda afastada do corpo	1
	Movimentos frequentes da cauda (três a quatro vezes/5 min), podem manter a cauda afastada do corpo	2
<b>Coice no abdômen</b>	Sacudindo em excesso a cauda (mais de cinco vezes/5 min)	3
	Fica em pé quieto, sem coice	0
	Coice ocasionais no abdômen (uma ou duas vezes/5 min)	1
	Coices frequentes no abdômen (três a quatro vezes/5 min)	2
<b>Patear/Cavar o chão (Número de episódios)</b>	Coices excessivos no abdômen (mais de cinco vezes/5 min)	3
	Silenciosamente em pé, não bate no chão	0
	Patadas ocasionais no chão (uma ou duas vezes/5 min)	1
	Patadas frequentes no chão (três a quatro vezes/5 min)	2
<b>Movimentos da cabeça</b>	Patadas excessivas no chão (mais de cinco vezes/5 min)	3
	Sem movimentos rápidos, cabeça principalmente na mesma altura/na mesma direção	0
	Movimentos ocasionais da cabeça lateralmente ou verticalmente, olhando para o flanco (1-2 vezes/5 min)	1
	Movimentos frequentes / rápidos da cabeça lateralmente/verticalmente, olhando para o flanco (três a quatro vezes/5 min)	2
<b>Sons da dor</b>	Movimentos excessivos da cabeça, olhar excessivo para o flanco (mais de cinco vezes/5 min), morder o flanco (mais de uma vez/5 min)	3
	Sem sinais audíveis de dor	0
	Ranger ou gemido ocasional dos dentes (uma ou duas vezes/5 min)	1
	Ranger ou gemido frequente dos dentes (três a quatro vezes/5 min)	2
<b>Aparência geral e reação ao(s) observadores</b>	Ranger ou gemido excessivo dos dentes (mais de cinco vezes/5 min)	3
	Silencioso, mas alerta, aproxima-se/vira para observador	0
	Alerta, sem relutância em se mover, reação óbvia a sons e/ou movimentos	1
	Reação inquieta, em constante movimento, exagerada a sons e/ou movimentos	2
<b>Reação à palpação da área dolorosa no flanco</b>	Estupor: o cavalo não se move, a cabeça está abaixada, a relutância em se mover	3
	Nenhuma reação à palpação	0
	Reação leve à palpação	1
	Resistência à palpação	2
	Reação violenta à palpação ou na tentativa de palpar	3
<b>TOTAL</b>		0 a 27



**Tabela 5.** Escala para Avaliação Facial de dor (*Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain/EQUUS-FAP*) proposta por Van Loon & Van Dierendock (2016).

<b>PARÂMETROS</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>PONTUAÇÃO</b>
<b>CABEÇA</b>	Movimentação normal da cabeça ou apresenta interesse	0
	Redução do movimento ou interesse	1
	Sem movimentação	2
<b>PÁLPEBRAS</b>	Pálpebras abertas e a esclera podem ser vista apenas quando os olhos se movimentam	0
	Olhos mais abertos ou pálpebras um pouco mais contraídas, apenas 50% da esclera visível	1
	Olhos muito abertos ou pálpebras contraídas com menos de 50% da esclera visível	2
<b>FOCO</b>	Focado no meio ambiente	0
	Menos focado no meio ambiente	1
	Não focado no meio ambiente	2
<b>NARINAS</b>	Relaxado	0
	Um pouco mais aberto	1
	Mais aberto, narinas dilatadas e respiração audível	2
<b>CANTOS DA BOCA/LÁBIOS</b>	Relaxado	0
	Levantado ligeiramente	1
	Obviamente levantado	2
<b>TÔNUS MUSCULARES DA CABEÇA</b>	Sem fasciculações	0
	Leve fasciculações	1
	Fasciculações óbvias	2
<b>FLEHMEN E/OU BOCEJANDO</b>	Não observado	0
	Observado	2
<b>RANGER DOS DENTES E/OU GEMENDO</b>	Não observado	0
	Observado	2
<b>POSIÇÃO DAS ORELHAS</b>	Orientação em direção ao som/resposta clara com ambos os ouvidos ou o ouvido mais próximo da fonte	0
	Resposta retardada/reduzida aos sons	1
	Para trás/sem resposta aos sons	2
<b>TOTAL</b>		0 a 18

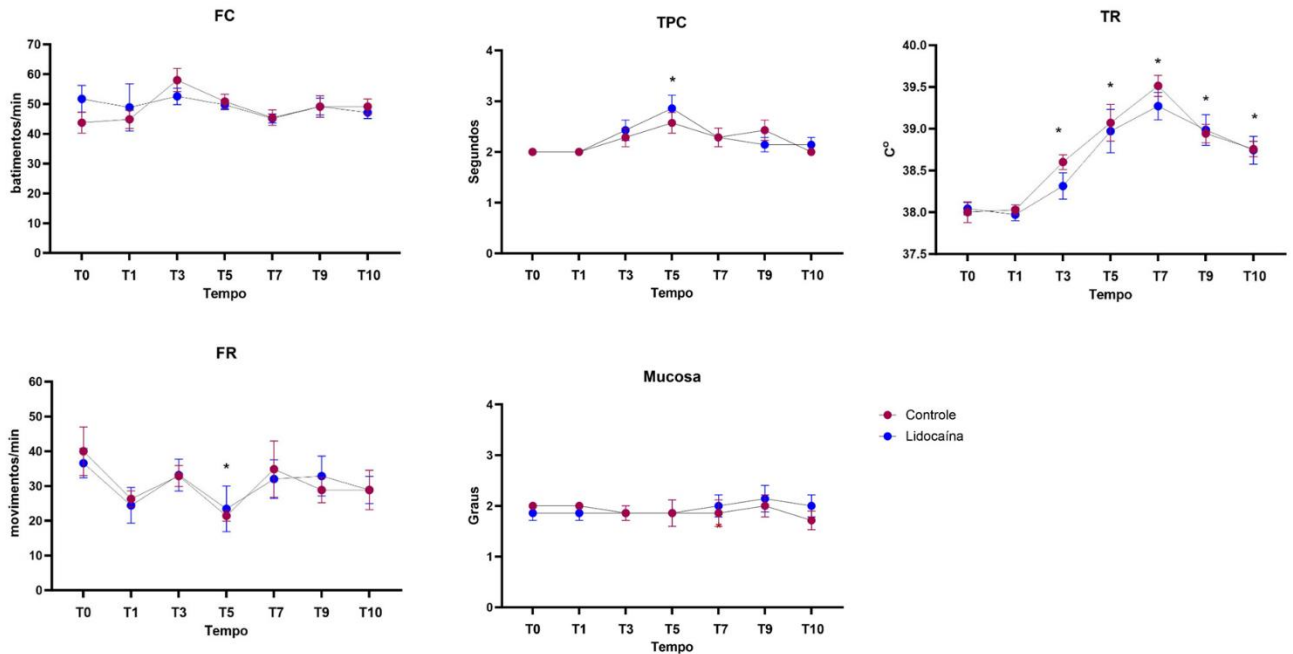
## 6 RESULTADOS

O modelo de indução de endotoxemia através da infusão de 0,03µg/kg de LPS de *E. coli* foi confirmado por meio de parâmetros físicos, laboratoriais e comportamentais. Entre eles, destacam-se a observação de depressão, leucopenia com alteração na contagem de polimorfonucleares, hipertermia, dor abdominal e hipomotilidade intestinal. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas dos parâmetros avaliados na comparação entre grupos.

Em relação aos parâmetros físicos (Figura 1), nos grupos estudados não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros FC e FR, com exceção de um único momento para FR em que ocorreu alteração em T5, seguida por retorno ao basal na avaliação física subsequente em T7. O TPC apresentou alteração significativa no T5 (150 min após a indução da endotoxemia e 240 min após o início das infusões) se comparado ao momento basal T0, porém sem diferença observada entre os grupos. A TR aumentou significativamente em todos os grupos a partir de T3 (60 min após indução da endotoxemia), em comparação ao basal, independentemente do tratamento. Ocorreu um pico febril em T7 (240 min após a infusão de endotoxinas) que persistiu até o final do período de avaliação em ambos os grupos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao tempo e entre os grupos quanto à aparência e coloração das mucosas.

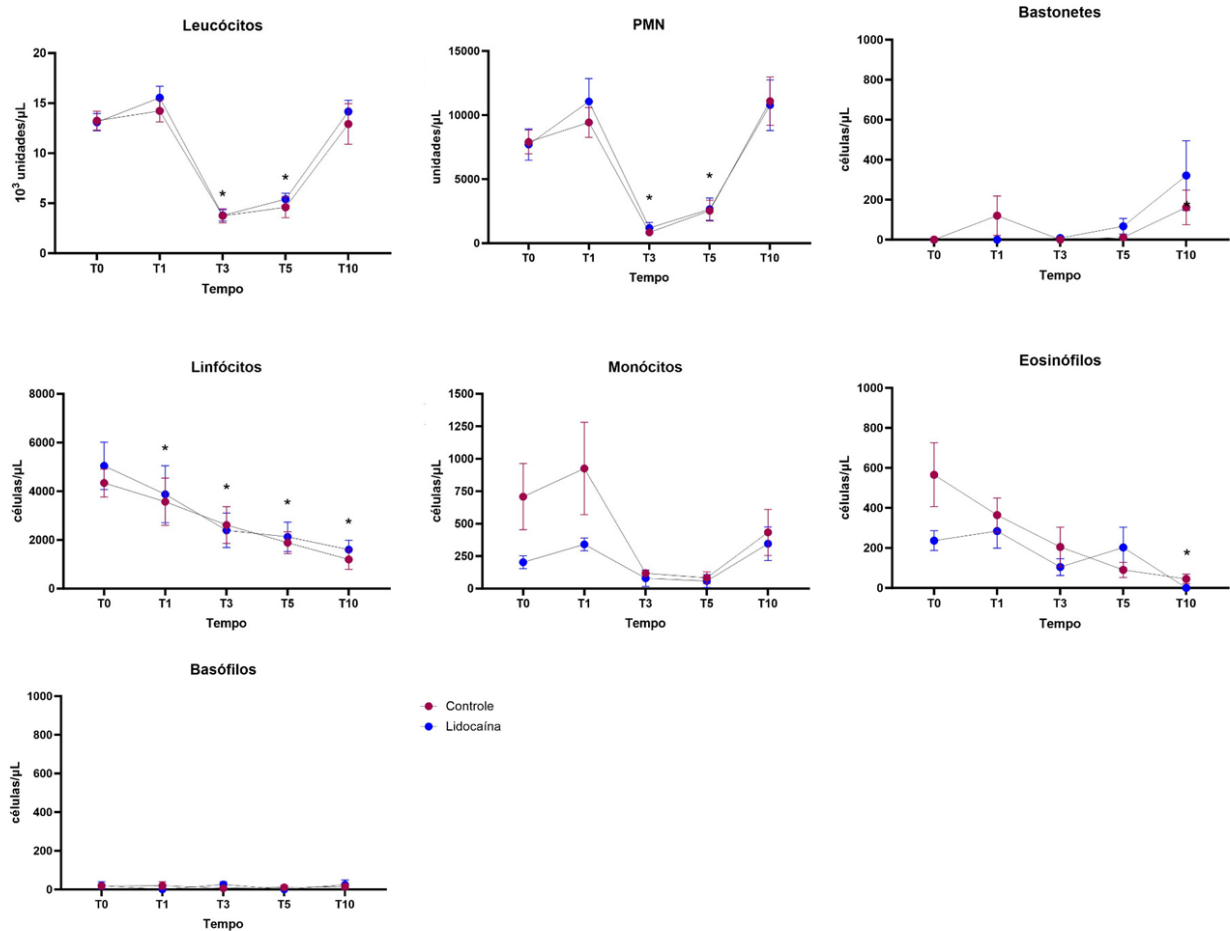
**Figura 1.** Médias e erro-padrão dos parâmetros físicos de Frequência Cardíaca (FC), Frequência Respiratória (FR), Temperatura Retal (TR), Tempo de Preenchimento Capilar (TPC) e de Avaliação de Mucosas de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina.

**Legenda:** \*Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0,  $p < 0,05$ ; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína.



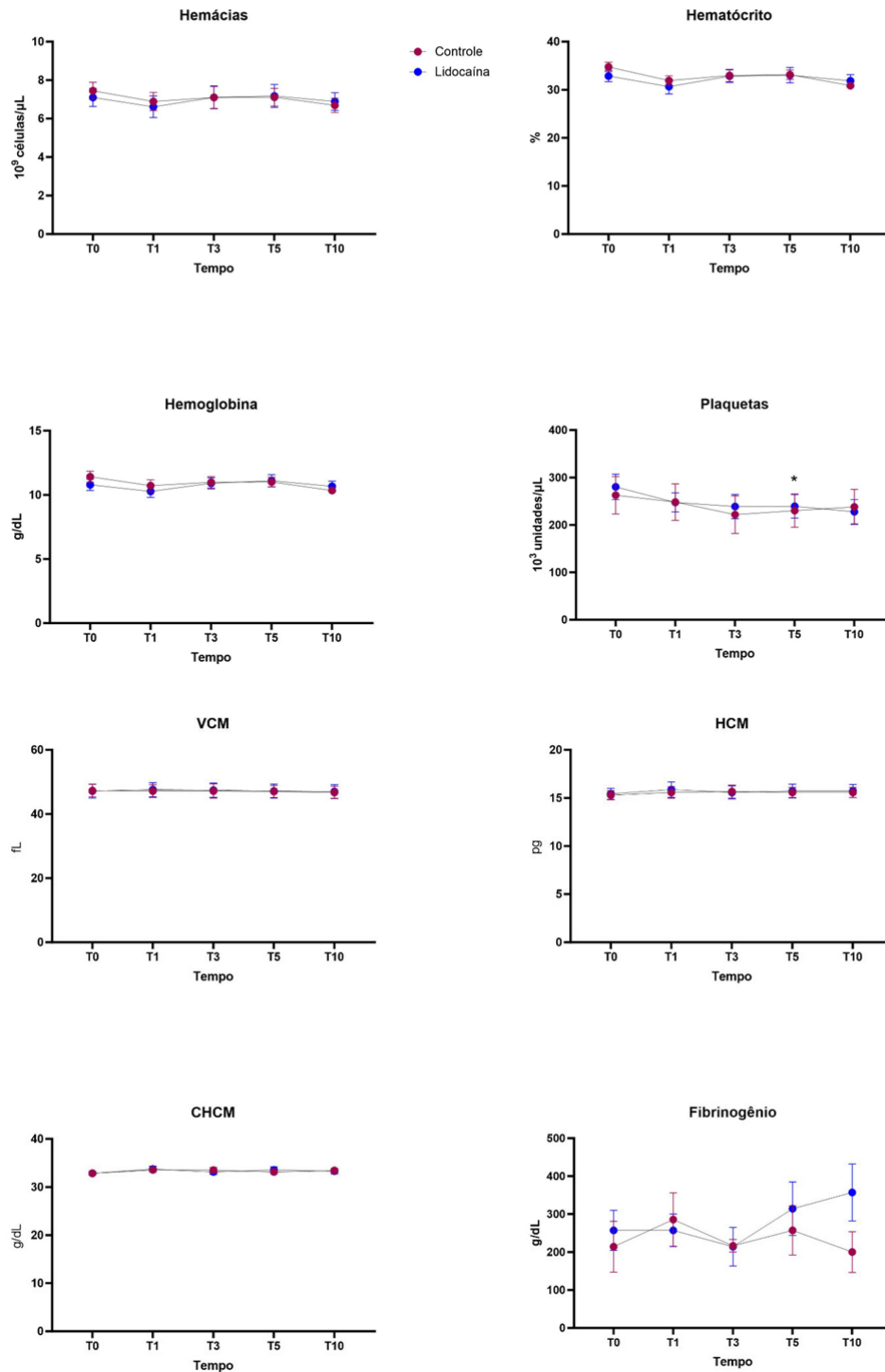
Houve redução significativa na contagem total de leucócitos e células polimorfonucleares (PMNs), que englobam neutrófilos, eosinófilos e basófilos, em ambos os grupos, embora sem diferenças significativas entre eles. A leucopenia é estatisticamente evidenciada entre T3 (60 minutos após a indução com LPS e 150 minutos das infusões) e T5 (150 minutos após a indução com LPS e 240 minutos das infusões), com retorno aos valores basais ao final do estudo (T10). A contagem de linfócitos diminuiu progressivamente durante o período de estudo, com alterações detectadas a partir de 60 minutos (T1, antes da indução da endotoxemia) e persistindo até o final do experimento em ambos os grupos avaliados (Figura 2).

**Figura 2.** Média e erro-padrão da contagem de leucócitos totais, de células polimorfonucleares (PMN), de linfócitos e de monócitos de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. **Legenda:** \*Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0,  $p < 0,05$ ; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína.



As contagens de plaquetas demonstraram redução estatística apenas em T5 (150 minutos após a indução com LPS e 240min das infusões) em relação ao basal, sem diferença entre os grupos. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas ao longo do tempo e entre os grupos para monócitos, hemácias (He), hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), fibrinogênio e basófilos. A contagem de bastonetes e eosinófilos só foram significativamente diferentes ao basal na última coleta T10 (390 min após a indução por LPS e 480 min das infusões) (Figura 3).

**Figura 3.** Média e erro-padrão da contagem de hemácias, hemoglobina, hematócrito, plaquetas, Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e fibrinogênio de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. **Legenda:**\*Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0,  $p < 0,05$ ; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína.



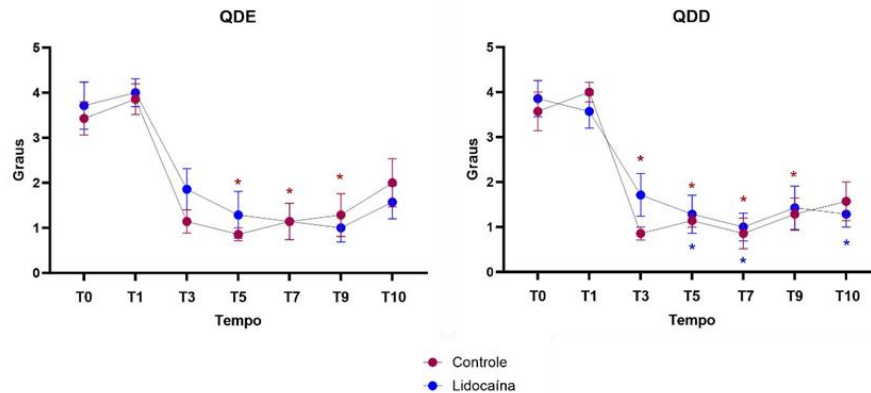
### 6.1 Avaliação dos efeitos na motilidade intestinal

Em ambos os grupos foram identificadas diminuição na frequência de borboríngos da ausculta digestiva de todos os quadrantes abdominais e de contração intestinal observado na ultrassonografia após trinta minutos da infusão de LPS (T2). Entretanto, estas alterações não produziram diferenças entre os grupos (Figura 4).

O GC apresentou redução significativa em todos os quadrantes abdominais avaliados após a indução de endotoxemia. Nesse grupo, a redução da motilidade do QDE foi evidenciada no T5 (150 minutos após a indução com LPS e 240min das infusões) e persistiu até os T9 (330 minutos após a indução com LPS e 420 min da infusão salina); nos QVE, QVD e QDD, as hipomotilidade iniciou-se em T3 (60 minutos após a indução com LPS e 150min da infusão salina) e mantiveram-se até o T9 (330 minutos após a indução com LPS e 420 min da infusão salina) nos QVE e QVD. A redução nos escores de borboríngos permaneceu no QDD até o final da avaliação (T10). Por sua vez, o GL apesar de visivelmente ter apresentado redução na ausculta digestiva pelo Escore de Borboríngos, não apresentou diferenças significativas na maior parte dos tempos de avaliação. A motilidade do QDE apresentou redução nos borboríngos, mas essa mudança não foi estatisticamente significativa em nenhum momento. Da mesma forma, o QVE e QVD apenas mostraram diminuições significativas da motilidade em T7 (240 min após a indução de LPS e 330 minutos de infusão com lidocaína). No entanto, QDD nesse grupo foi o mais suscetível a hipomotilidade durante o período de avaliação, apresentando uma redução em T5 (150 min após indução de LPS e 240 minutos de infusão com lidocaína) até o final do período experimental, T10 (6,5h após indução da endotoxemia e 8h de infusão com lidocaína).

Na avaliação ultrassonográfica, a dimensão do estômago foi avaliada identificando o espaço intercostal mais caudal do lado esquerdo, onde o aspecto dorsal da curvatura maior foi visualizado. Observou-se que este parâmetro apenas apresentou diferença significativa ( $p < 0.05$ ) durante as últimas horas de observação se comparado ao valor basal. O CVD demonstrou alteração significativa apenas no T3, 60 minutos após a indução da endotoxemia. Nota-se que os segmentos intestinais demonstraram redução após a infusão de endotoxemia (T2), mas não houve diferença entre os grupos durante o período experimental (Figura 6).

**Figura 4.** Médias e erro-padrão das contagens de borborismos do Quadrante Dorsal Esquerdo (QDE), Quadrante Dorsal Direito (QDD), Quadrante Ventral Esquerdo (QVE) e Quadrante Ventral Direito (QVD) de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. **Legenda:**\*Difere do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0,  $p<0,05$ ; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína.



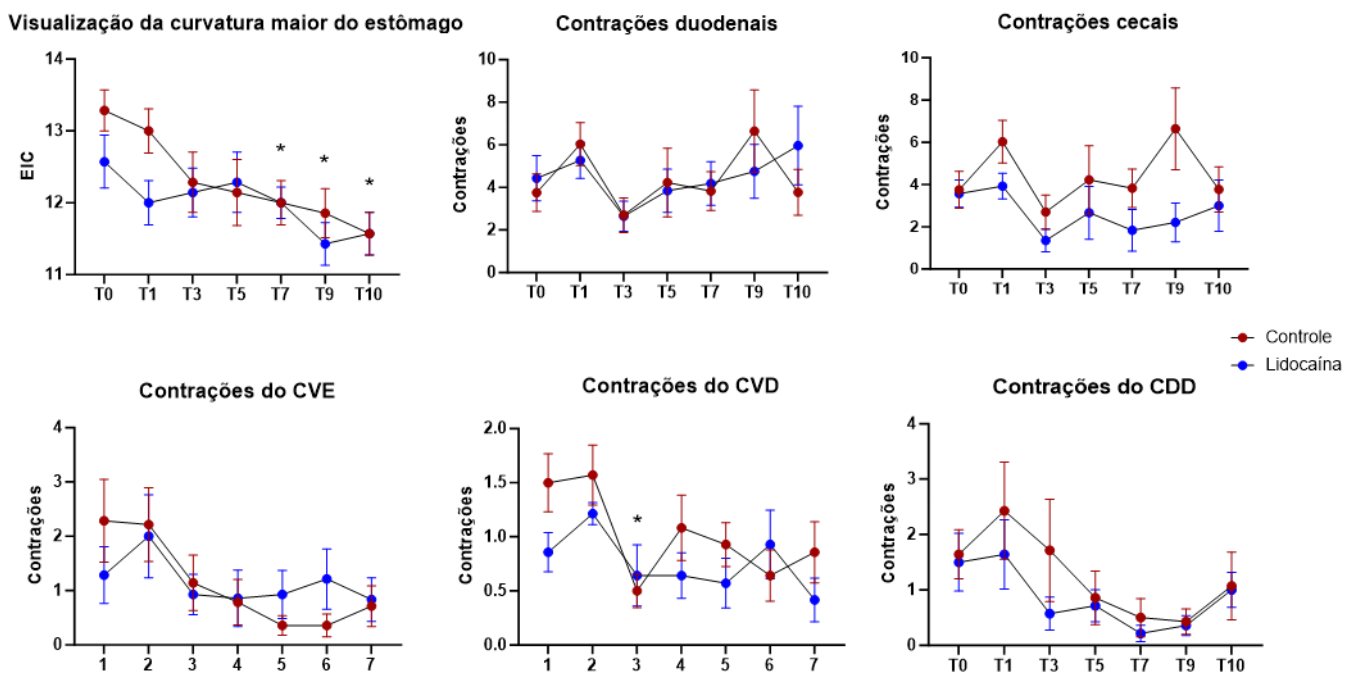
## 6.2 Avaliação dos efeitos no desconforto abdominal

Nas avaliações da analgesia (Figura 5; Tabela 2), ambos os grupos tiveram aumento dos escores de dor pelas duas escalas em T2, 30 minutos após a indução da endotoxemia. Entretanto, apenas nesse momento foi notada diferença entre os grupos ( $p<0,05$ ) na avaliação pela escala EQUUS-FAP.

Em T2, o GC exibiu pontuação de dor mais elevada nesta escala, alcançando 7,57; enquanto o grupo tratado com lidocaína registrou 4,86. Observa-se que o GL permanece com ambos escores elevados até T5 (240 minutos de infusão de lidocaína e 150 minutos após indução à endotoxemia), enquanto o GC até T6 (300 minutos de infusão salina e 210 minutos após endotoxemia). Os grupos retornaram aos valores próximos ao basal (sem diferença estatística) apenas nas avaliações subsequentes, T6 e T8, respectivamente. Apesar da diferença na

recuperação, não houve diferença significativa entre os grupos e em ambos o pico de dor ocorreu em T4, 30 minutos após a indução com LPS.

**Figura 5.** Médias e erro-padrão da visualização da curvatura maior do estômago e das contagens de contração duodeno, ceco, Cólon Ventral Esquerdo (CVE), Cólon Ventral Direito (CVD) e Cólon Dorsal Direito de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. **Legenda:**\*Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0,  $p < 0,05$ ; EIC – Espaço Intercoastal; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína.

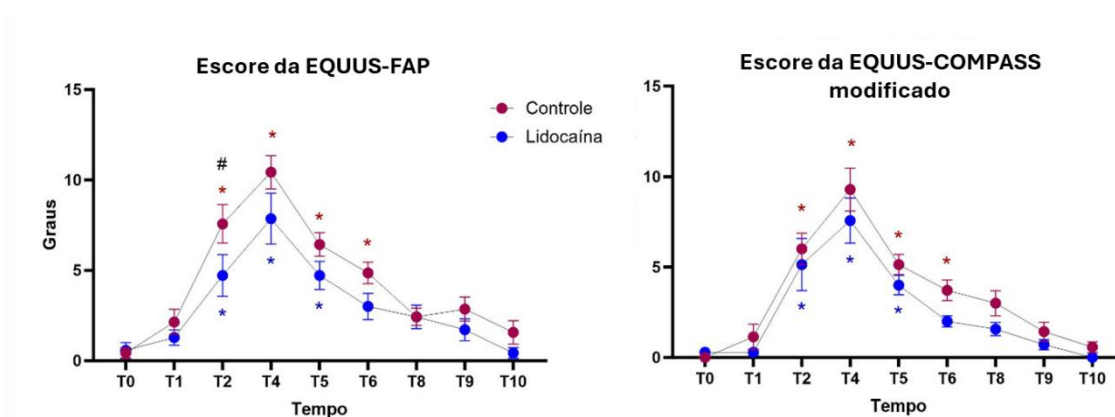


**Tabela 6.** Médias da EQUUS-FAP e da EQUUS-COMPASS modificada escala facial para dor aguda visceral. **Legenda:** Letras diferentes (a, b) na mesma linha indicam diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) entre os tempos. # indica diferença entre os grupos no tempo avaliado.

Escala	Grupo	Tempos de avaliação								
		T0	T1	T2	T4	T5	T6	T8	T9	T10
FAP	GC	0,43 <sup>a</sup>	2,29 <sup>a</sup>	7,57 <sup>b#</sup>	10,42 <sup>b</sup>	6,4 <sup>b</sup>	4,86 <sup>b</sup>	2,4 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	1,57 <sup>a</sup>
	GL	0,57 <sup>a</sup>	1,71 <sup>a</sup>	4,86 <sup>b#</sup>	7,42 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>	3,28 <sup>a</sup>	2,43 <sup>a</sup>	1,86 <sup>a</sup>	0,43 <sup>a</sup>
COMPASS	GC	0 <sup>a</sup>	1,14 <sup>a</sup>	6 <sup>b</sup>	9,29 <sup>b</sup>	5,12 <sup>b</sup>	3,71 <sup>b</sup>	3 <sup>a</sup>	1,43 <sup>a</sup>	0,57 <sup>a</sup>
	GL	0,29 <sup>a</sup>	0,29 <sup>a</sup>	5,14 <sup>b</sup>	7,57 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>	2 <sup>a</sup>	1,57 <sup>a</sup>	0,71 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>



**Figura 6.** Médias e erro-padrão da avaliação da analgesia pelo método EQUUS-FAP e EQUUS-COMPASS modificado de equinos submetidos à endotoxemia recebendo infusão de lidocaína e solução salina. **Legenda:** \*Difere-se do mesmo grupo quando comparado ao valor de T0,  $p < 0,05$ ; # diferença entre grupos; Linha vermelha – Grupo Controle; Linha azul – Grupo Lidocaína.



## 7 DISCUSSÃO

O presente estudo destaca-se por ser o primeiro a relatar a avaliação dos efeitos antiálgicos e procinéticos da infusão de lidocaína em equinos com endotoxemia experimentalmente induzida. Adicionalmente, a escolha do modelo *crossover* e estudo cego contribuem para a redução da variabilidade na amostra, uma vez que os próprios animais funcionam como seus controles internos, fortalecendo a validade e precisão dos resultados.

A administração da infusão de lidocaína e da solução salina foi iniciada previamente à administração do LPS, adotando a abordagem terapêutica anteriormente proposta (Cook et al., 2008). A metodologia ressalta que o tratamento precoce é considerado o método mais eficaz para avaliar o efeito de um medicamento em um modelo experimental, pois colabora ao intensificar possíveis diferenças entre os tratamentos. A escolha do método contribui ao avaliar os efeitos tanto da infusão em taxa de ataque quanto da infusão contínua ao longo de 1 hora (T1), após a avaliação inicial (T0), e auxilia no alcance de concentrações plasmáticas adequadas para atingir a dose terapêutica durante a administração do fármaco em estudo.

Como evidenciado, a indução de endotoxemia por meio da infusão de  $0,03\mu\text{g/kg}$  de lipopolissacarídeos de *E. coli* foi confirmada por meio da análise de parâmetros clínicos,

laboratoriais e comportamentais. Esses indicadores são amplamente discutidos e documentados na literatura para a espécie equina (Valadão et al., 1995; Oliveira Filho et al., 2011; Holcombe et al., 2016; Urayama et al., 2019; Mendoza-Garcia et al., 2020). Apenas 0,03µg/kg de LPS na circulação sistêmica é suficiente para desencadear uma resposta inflamatória (Mackay et al., 1992). A hipertermia e leucopenia por neutropenia após 60 min da indução (T3) foram observadas como descrito por outros autores (; Mendoza-Garcia et al., 2020).

Os achados laboratoriais deste estudo corroboram as observações anteriores que notaram uma redução significativa no número total de leucócitos circulantes durante as primeiras três horas após a administração da endotoxina, associada à diminuição de neutrófilos segmentados e linfócitos (Valadão et al., 1995; Rosa et al., 2003; Urayama et al., 2019). Esses padrões também foram observados no nosso estudo. No entanto, em animais submetidos à endotoxemia intraperitoneal, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de hemácias, hemoglobina, hematócrito e basófilos entre os grupos tratados com lidocaína e solução salina (Peiró et al., 2010). Após o retorno aos valores basais no momento T10, é possível que em coletas subsequentes pudéssemos ter observado quadro de leucocitose, conforme sugerido pela literatura (King et al., 1989). Uma vez que o T10 apresentou alterações indicativas no aumento da contagem de bastonetes podendo evidenciar para um desvio à esquerda.

A alteração momentânea do TPC em T5 na comparação ao momento basal T0, pode ser atribuída, provavelmente, a uma hipovolemia transitória causada pela perda de fluidos devido à diarreia, discreto edema intestinal ou sequestro de líquido para o lúmen (Sykes e Furr, 2005). Diferente dos trabalhos que relataram animais induzidos a endotoxemia com fezes normais e sem diferença de umidade durante todo período de avaliação (Rusiecki et al., 2008; Oliveira Filho et al., 2011) isso não ocorreu neste estudo. Alguns animais manifestaram fezes pastosas e diarreicas após a indução da endotoxemia, sugerindo um forte indício de sequestro para alças intestinais. Quatro animais do GC manifestaram alterações na consistência das fezes após a indução com LPS no T1, sendo observadas de fezes levemente pastosas (3) a diarreicas (1). Em contraste, no GL, apenas um dos animais exibiu alteração na consistência, apresentando fezes pastosas.

Na ausculta dos quadrantes abdominais, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Entretanto, em ambos houve diminuição do EB em todos os quadrantes avaliados após a indução da endotoxemia. Os nossos achados corroboram com o descrito por outros

autores, os quais também observaram hipomotilidade digestiva como efeito clínico da indução da endotoxemia (Oliveira Filho et al, 2011; Mendonza-Gracia et al., 2020) e descrevem que após 75 min da indução da endotoxemia foi possível observar diminuição evidente na frequência de sons intestinais nos quadrantes superior e inferior direito (Valadão et al., 1995).

Durante a infusão de lidocaína, outros autores também não observaram interferência da administração na frequência dos borborigmos entre os quadrantes ou segmentos avaliados (Milligan et al., 2007; Rusiecki et al, 2008; Salciccia et al., 2019), através de avaliação mioelétrica do jejuno (Milligan et al., 2007) ou por escore de borborigmos do flanco esquerdo de cavalos saudáveis (Rusiecki et al, 2008; Salciccia et al., 2019). Este estudo corrobora com esses achados ao demonstrar que os sons intestinais não apresentaram diferença significativa com o tratamento com lidocaína, por não haver manutenção da cinética intestinal nos animais do GL em comparação com aqueles que receberam solução salina (GC). Alguns pesquisadores relataram que a administração de lidocaína não resultou em diferenças significativas na ausculta gastrointestinal, na motilidade e na espessura dos intestinos delgados ou grosso em equinos submetidos à laparotomia (Brianceau et al., 2002) e na motilidade do intestino delgado e do ceco por eletrointestínografia percutânea (Okamura et al., 2009).

A ausculta abdominal é considerada o método indireto de avaliação da motilidade, diferenciando-se da ultrassonografia percutânea/transabdominal, que permite a visualização direta das estruturas para se avaliar amplitude e frequência do movimento (Brianceau et al., 2002), tornando-a uma abordagem mais confiável. Tratando-se no esvaziamento gástrico observado ao final do período experimental, este pode ser considerado fisiológico, pois os animais não tiveram acesso a alimento durante o período observacional e não houve diferença entre grupos. A permanência de alimento no estômago, seja ele feno ou capim verde, pode variar entre duas a seis horas (Van Weyenberg et al., 2006), período que coincide com a duração do experimento. Um estudo relata efeitos mínimos da administração do *bolus* da lidocaína (1,3mg/kg por 30 min) no esvaziamento gástrico (Okamura et al., 2009), o que também pode ser observado no presente estudo. Entretanto, em um único estudo prévio, os autores destacaram que a frequência de contrações duodenais demonstrou aumento significativo com o tratamento de lidocaína em comparação com o placebo, em animais saudáveis submetidos a um jejum alimentar de 12 horas (Salciccia et al., 2019).

Contudo, neste estudo em animais endotoxêmicos, não foi possível demonstrar diferenças significativas na motilidade de nenhum segmento. Acredita-se que os resultados positivos da infusão aconteçam apenas em casos específicos, nas quais a lidocaína conseguiria reduzir a transmissão simpática adrenérgica de impulsos nervosos intestinais. Assim, na inobservância de efeitos positivos, torna-se necessário considerar outras medicações comprovadamente procinéticas para o propósito, tais como mosaprida, metoclopramida ou cisaprida (Okamura et al., 2009).

Os efeitos analgésicos da lidocaína também não foram observados neste estudo. Os animais do GC apresentaram escores de dor mais elevados em comparação ao GL. O ápice do escore de dor foi registrado 90 minutos após a indução com LPS (T4) para ambos os grupos. Em outro trabalho, o pico de dor ocorreu com aproximadamente 60 minutos após a infusão de endotoxina, com maiores escores nesse período quando comparado ao basal (Holcombe et al., 2016). Neste estudo, os sinais de dor abdominal iniciaram-se em 30 minutos após a infusão de LPS (T2), mais uma vez ocorrendo em ambos os grupos. O aumento do escore de dor também foi observado em animais submetidos a isquemia de jejuno e sem diferença entre os grupos que receberam infusão de lidocaína e solução salina (Cook et al., 2008).

Ambas as escalas utilizadas foram validadas para avaliação da dor aguda ocasionada pela síndrome cólica (Van Loon e Van Dierendock, 2016). A exclusão dos parâmetros fisiológicos leva a resultados comparáveis e possibilita a utilização por proprietários e tratadores de forma confiável. Os escores de dor facial abaixo de quatro são considerados indicativos de ausência de dor, enquanto escores acima de seis são associados a pacientes com indicação de cirurgia (Van Hoogmoed et al., 2004). Na escala FAP, os animais do GC ultrapassaram essa pontuação limite no T2 retornando ao basal em T8 e o GL em T4, com retorno em T6.

Em pesquisas prévias, no qual outras medicações anti-inflamatórias e analgésicas foram administradas previamente à indução da endotoxemia constatou-se notável redução nos níveis de dor e de outros efeitos endotoxêmicos em comparação com o grupo placebo (Moore et al., 1981b; Urayama et al., 2019; Mendonza-Garcia et al., 2020). Esse resultado, entretanto, não foi evidenciado no estudo atual, com a administração de lidocaína endovenosa, uma vez que não se observou diferença significativa entre os grupos.

Alguns autores levantaram a possibilidade dos efeitos clínicos e analgésicos da lidocaína serem mais evidentes em casos de inflamação intestinal (Milligan et al., 2007). Logo a lidocaína agiria, principalmente, no alívio da dor e da inflamação, e estes resultados teria efeitos secundários na peristalse. Dentre as patologias intestinais, poderiam ser incluídas o trauma mecânico por manipulação, distensão significativa de alças ou inflamação local exacerbada, semelhantes aos casos de íleo paráltico ou isquemia intestinal. Entretanto, animais com isquemia jejunal induzida (Cook et al., 2008) e submetidos a dor visceral (Robertson et al., 2005; Malone et al., 2006) não apresentaram alterações significativas no conforto e nem redução do comportamento doloroso, mesmo após um período superior a seis horas de infusão endovenosa com lidocaína.

Acredita-se que a endotoxemia induzida, assim como nos casos de *ileus* pós-operatório, produza o aumento da atividade nervosa simpática (adrenérgica) ou das catecolaminas circulantes que estimulam receptores simpato-adrenérgicos. Assim, essa resposta resultaria em redução da motilidade intestinal propulsiva (Koenig e Cote, 2006). No entanto, neste estudo, o cloridrato de lidocaína não conseguiu realizar a supressão nociceptiva e anti-inflamatória capaz de bloquear os efeitos de parestesia intestinal da endotoxemia induzida. Anteriormente, foi observado que a lidocaína não é um agente eficaz para tratar inflamação local em animais com laminite induzida e por consequência, sua utilização para tratamento da inflamação sistêmica em qualquer espécie é passível de questionamento (Williams et al., 2010).

É crucial destacar que os impactos ocasionados pela endotoxemia não devem ser superestimados, uma vez que a síndrome cólica é a principal causa de morte em cavalos adultos. O clínico frequentemente se depara com dificuldades e limitações no manejo da dor, da hipomotilidade e da inflamação em pacientes equinos. Ao surgir a possibilidade alternativa ou adjuvante de analgesia e procinética com baixos efeitos colaterais, é esperado que haja adesão e otimismo quanto aos bons resultados, como foi e é o caso do uso da lidocaína.

O efeito clínico da lidocaína pode se manifestar sob o olhar clínico, apenas em condições muito específicas da dor pós-operatória. No entanto, a hipótese desse estudo, que buscava demonstrar efeitos benéficos na motilidade e no alívio da dor pelo método de indução de endotoxemia em equinos, foi considerada nula. Os animais do nosso estudo controlado não demonstraram redução da dor e nem manutenção da cinesse intestinal durante o período de avaliação. Mesmo decorridas seis horas da indução de endotoxemia, fase na qual os efeitos desta são considerados diminutos, não se registrou resultados melhores. Destaca-se que os resultados obtidos neste

trabalho não descartam o uso da lidocaína em casos clínicos de *ileus* pós-operatório ou como adjuvante a outras medicações analgésicas ou anti-inflamatórias. Contudo, é recomendado que a infusão de lidocaína não seja empregada como única abordagem procinética e para analgesia visceral, especialmente em pacientes pós-cirúrgicos e com sinais de endotoxemia.

## **8 CONCLUSÃO**

Os resultados deste estudo não apoiam a utilização clínica da lidocaína como medicação procinética e analgésica visceral em equinos endotoxêmicos. Mesmo nas doses descritas na literatura, a infusão de lidocaína não demonstrou efeitos terapêuticos significativos na redução da dor abdominal e hipomotilidade decorrentes da endotoxemia induzida por LPS.

## REFERÊNCIAS

- BOSCAN, P.; VAN HOOGLMOED, L. M.; FARVER, T. B.; SNYDER, J. R. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. **Am J Vet Res.**, v. 67, n. 6, p. 992-997, 2006. DOI: 10.2460/ajvr.67.6.992
- BURROWS, G. E. Equine Escherichia coli endotoxemia: comparison of intravenous and intraperitoneal endotoxin administration. **Am J Vet Res.**, v. 40, n. 7, p. 991-998, 1979.
- BURROWS, G. E.; CANNON, J. Endotoxemia induced by rapid intravenous injection of Escherichia coli in anesthetized ponies. **Am J Vet Res.**, v. 31, p. 1967-1973, 1970.
- BRIANCEAU, P.; CHEVALIER, H.; KARAS, A.; COURT, M.H. et al. Intravenous Lidocaine and Small-Intestinal Size, Abdominal Fluid, and Outcome after Colic Surgery in Horses. **J Vet Intern Med.**, v. 16, p.736-741, 2002. DOI: 10.1892/0891-6640(2002)016<0736:ilassa>2.3.co;2
- CHU, R.; UMUKORO, N.; GREER, T.; ROBERTS, J. et al. Intravenous Lidocaine Infusion for the Management of Early Postoperative Pain: A Comprehensive Review of Controlled Trials. **Psychopharmacol Bull.**, v. 50, n. 4, s. 1, p.216-259, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7901134/>> Acesso em: 30 dez. 23
- COOK, V. L.; BLIKSLAGER, A. T. Use of systemically administered lidocaine in horses with gastrointestinal tract disease. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 232, n. 8, p. 1144-1148, 2008. DOI:10.2460/javma.232.8.1144
- COOK, V. L.; SHULTS, J. J.; MCDOWELL, M. R.; CAMPBELL, N. B. et al. Anti-inflammatory effects of intravenously administered lidocaine hydrochloride on ischemia-injured jejunum in horses. **AJVR**, v. 70, n. 10, p. 1259-1268, 2009. DOI: 10.2460/ajvr.70.10.1259
- COOK, V. L.; SHULTS, J. J.; MCDOWELL, M.; CAMPBELL, N. B. et al. Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. **Equine Veterinary Journal**, v. 40, n. 4, p. 353-357, 2008.
- CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T.; BERNARDI, M. M. Anestésicos Locais. *In*: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. (Ed.) **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, p.
- DURKET, E.; GILLEN, A.; KOTTWITZ, J.; MUNSTERMAN, A. Meta-analysis of the effects of lidocaine on postoperative reflux in the horse. **Veterinary Surgery**, v. 49, p. 44-52, 2020. DOI: 10.1111/vsu.13286
- FREEMAN, D. E. Is There Still a Place for Lidocaine in the (Postoperative) Management of Colics? **Vet Clin Equine**, v. 35 p.275-288, 2019. DOI: 10.1016/j.cveq.2019.03.003

HARKINS J. D.; MUNDY, G. D.; WOODS, W. E.; LEHNER, A. et al. Lidocaine in the horse: its pharmacological effects and their relationship to analytical findings. **J Vet Pharmacol Ther.**, v. 21, n. 6, p. 462-476, 1998. DOI: 10.1046/j.1365-2885.1998.00165.x.

HELLSTROM, E. A.; ZIEGLER, A. L.; BLIKSLAGER, A. T. Postoperative Ileus: Comparative Pathophysiology and Future Therapies. **Sec. Front. Vet. Sci.**, v. 8, p. 1-8, 2021. DOI: 10.3389/fvets.2021.714800

HOLCOMBE, S. J. Monitoring gastrointestinal function in the equine intensive care unit. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 2, n. 2, p. 156–164, 2003.

HOLCOMBE, S.; JACOBS, C.; COOK, V.; GANDY, J. et al. Duration of *in vivo* endotoxin tolerance in horses. **Vet. Immunol. Immunopathol**, v. 173, p. 10-16, 2016. DOI: 10.1016/j.vetimm.2016.03.016.

KOENIG, J.; COTE, N. Equine gastrointestinal motility--ileus and pharmacological modification. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 47, n. 6, p. 551-559, 2006. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1461410>> . Acesso em: 01 jan de 2024.

KOVAC, M.; ALIEV, R.; POZYABIN, S.; DRAKUL, N. et al. Current Strategies for Prevention and Treatment of Equine Postoperative Ileus: A Multimodal Approach. **Equine Science**, p. 1-28, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.91290

KING, J. N.; GERRING, E. L. Antagonism of endotoxin-induced disruption of equine bowel motility by flunixin and phenylbutazone. **Equine Veterinary Journal**, v. 21, s. 7, p.38-42, 1989. DOI:10.1111/j.2042-3306.1989.tb05653.x

KING, J. N.; GERRING, E. L. The action of low dose endotoxin on equine bowel motility. **Equine Veterinary Journal**, v. 23, n. 1, p. 11-17, 1991. DOI: 10.1111/j.2042-3306.1991.tb02705.x

LE JEUNE, S.; WHITCOMB, M. B. Ultrasound of the equine acute abdomen. **Vet Clin North Am Equine Pract.**, v. 30, n. 2, p. 353-381, 2014. DOI: 10.1016/j.cveq.2014.04.011.

MALONE, E.; ENSINL, J.; TURNER, T.; WILSON, J. et al. Intravenous Continuous Infusion of Lidocaine for Treatment of Equine Ileus. **Veterinary Surgery**, v. 35, p. 60–66, 2006. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2005.00113.x

MARRET, E.; ROLIN, M.; BEAUSSIER, M.; BONNET, F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. **Br J Surg.**, v. 95, n. 11, p.1331-8, 2008. DOI: 10.1002/bjs.6375

MACKAY, R. J.; LESTER, G. D. Induction of the acute-phase cytokine, hepatocyte-stimulating factor/interleukin 6, in the circulation of horses treated with endotoxin. **Am J Vet Res.**, v. 58, n. 8, p. 1285-1289, 1992.

MENDOZA-GARCIA, F. J.; GONZALEZ-DE CARA, C.; AGUILERA-AGUILERA, R.; BUZON-CUEVAS, A. et al. Meloxicam ameliorates the systemic inflammatory response



syndrome associated with experimentally induced endotoxemia in adult donkeys. **J Vet Intern Med.**, v. 34, n. 4, p. 1631-1641, 2020. DOI: 10.1111/jvim.15783

MILLIGAN, M.; BEARD, W.; KUKANICH, B.; SOBERING, T. et al. The effect of lidocaine on postoperative jejunal motility in normal horses. **Vet Surg.**, v. 36, n. 3, p. 214-220, 2007. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2007.00255.x.

MILLIGAN, M.; KUKANICH, B.; BEARD, W.; WAXMAN, S. The disposition of lidocaine during a 12-hour intravenous infusion to postoperative horses. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, v. 29, n. 6, p. 495–499, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2006.00797.x>

MOORE, J. N.; BARTON, M. H. An update on endotoxemia. Part 1. Mechanisms and pathways. **Equine Vet Educ.**, v. 10, n. 6, p. 300-3006, 1998. DOI: 10.1111/j.2042-3292.1998.tb00899.x

MOORE, J. N.; BARTON, M. H. Treatment of Endotoxemia. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 19, p. 681-695, 2003. DOI: 10.1016/j.cveq.2003.08.006

MOORE, J. N.; VANDENPLAS, M. L. Is it the Systemic Inflammatory Response Syndrome or Endotoxemia in Horses with Colic?. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 30, n. 2, p. 337-351, 2014. DOI: [doi.org/10.1016/j.cveq.2014.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cveq.2014.04.003)

MOORE, J.N.; WHITE, N. A.; BERG, J. N.; TRIM, C. M. et al. Endotoxemia following experimental intestinal strangulation obstruction in ponies. **Can J Comp Med**, v. 45, n. 3, p. 330-332, 1981a.

MOORE, J.N.; GARNER, H.E.; SHAPLAND, J.E.; HATFIELD, D.G. Prevention of endotoxin-induced arterial hypoxaemia and lactic acidosis with flunixin meglumine in the conscious pony. **EVJ**, v.13, p.95-98, 1981b. DOI: 10.1111/j.2042-3306.1981.tb04122.x

MORRIS, D. D. Endotoxemia in Horses: A Review of Cellular and Humoral Mediators Involved in its Pathogenesis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 5, n. 3, p. 167-181, 1991. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1991.tb00944.x

OKAMURA, K.; SASAKI, N.; YAMADA, M.; YAMADA, H. et al. Effects of mosapride citrate, metoclopramide hydrochloride, lidocaine hydrochloride, and cisapride citrate on equine gastric emptying, small intestinal and caecal motility. **Research in Veterinary Science**, v. 86, n. 2, p.302-308, 2009. DOI: 10.1016/j.rvsc.2008.07.008

OLIVEIRA-FILHO, J. P.; BADIAL, P. R.; CUNHA, P. H. J.; PEIRÓ, J. R et al. Lipopolysaccharide infusion up-regulates hepcidin mRNA expression in equine liver. **Innate Immunity**, v.18, n.3, p.438-446, 2011.

PEIRÓ, J. R.; BARNABÉ, P. A.; CADIOLI, F. Q.; CUNHA, F. Q. et al. Effects of Lidocaine Infusion during Experimental Endotoxemia in Horses. **J Vet Intern Med**, v. 24, n. 4, p.940-948, 2010. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0555.x

ROBERTSON, S. A.; SANCHEZ, L.C. Treatment of Visceral Pain in Horses. **Vet Clin Equine**, v.26, p.603-617, 2010. DOI: [10.1016/j.cveq.2010.08.002](https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.08.002)

ROBERTSON, S. A.; SANCHEZ, L. C.; MERRIT, A. M.; DOHERTY, T. J. Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. **Equine vet. J.**, v. 37, n. 2, p. 122-127, 2005. DOI: 10.2746/0425164054223723

ROSA, P.C.S.; PEIRÓ, J.R.; CAMPEBELL, R.C.; VALADÃO, C.A.A. Effects of diclofenac and dexamethasone on horse experimental endotoxemia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** v. 55, n. 3, 2003. DOI: 10.1590/S0102-09352003000300006

RUSIECKI, K. E.; NIETO, J. E.; PUCHALSKI, S. M.; SNYDER, J. R. Evaluation of Continuous Infusion of Lidocaine on Gastrointestinal Tract Function in Normal Horses. **Vet Surg.**, v. 37, p.564-570, 2008.

SALCICCIA, A.; LOPEZ AREVALO, M.; MAES, A.; CROUBELS, S. et al. Cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale en gedragseffecten van intraveneuze lidocaïne-toediening bij gezonde paarden bij bewustzijn en evaluatie van de relatie met sérum concentraties van lidocaïne en mono-ethylglycinexylidide. **Vlaams Diergeneeskd Tijdschr.**, v. 88, n.2, p.67-76, 2019. DOI: 10.21825/vdt.v88i2.16027

SALEM, S. E.; PROUDMAN, C.J.; ARCHER, D.C. Has intravenous lidocaine improved the outcome in horses following surgical management of small intestinal lesions in a UK hospital population? **BMC Vet Res.**, v. 27, n. 157, p. 1-11, 2016. DOI: 10.1186/s12917-016-0784-7

SANCHEZ, L.C. Disorders of the Gastrointestinal System. In: REED, S. M.; BAYLY, W. M.; SELLON, D. C. (Ed.) **Equine Internal Medicine**, 4. ed. St. Louis: W.B. Saunders, 2018, p. 709-842.

SENIOR, J. M., PROUDMAN, C. J., LEUWER, M., & CARTER, S. D. Plasma endotoxin in horses presented to an equine referral hospital: Correlation to selected clinical parameters and outcomes. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, n. 5, p.585–591, 2011. DOI:10.1111/j.2042-3306.2010.00328.x

SOMA, L. R.; YOU, Y.; ROBINSON, M. A.; BOSTON, R. C. Pharmacokinetics of intravenous, subcutaneous, and topical administration of lidocaine hydrochloride and metabolites 3-hydroxylidocaine, monoethylglycinexylidide, and 4-hydroxylidocaine in horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.0, p. 1-13, 2018. DOI:10.1111/jvp.12695

SYKES, B.; FURR, M. Equine endotoxaemia - A state-of-the-art review of therapy. **Australian Veterinary Journal**, v. 83, n. 1-2, p.45-50, 2005. DOI:10.1111/j.1751-0813.2005.tb12191.x

TORFS, S. **Complications and prognostic factors in equine surgical colic.** 2012. 221p. Dissertação (Doutorado) – Department of Large Animal Internal Medicine and Clinical Biology, Salisburylaan, Merelbeke.

TÜRLER, A.; SCHNURR, C.; NAKAO, A.; TÖGEL, S. et al. Endogenous endotoxin participates in causing a panenteric inflammatory ileus after colonic surgery. **Ann Surg.**, v. 245, n. 5, p. 734-744, 2007. DOI: 10.1097/01.sla.0000255595.98041.6b.

URAYAMA, S.; TANAKA, A.; KUSANO, K.; SATO, H. et al. Oral Administration of Meloxicam Suppresses Low-Dose Endotoxin Challenge-Induced Pain in Thoroughbred Horses. **J Equine Vet Sci.**, v.77, p. 139-143, 2019. DOI: 10.1016/j.jevs.2019.03.001

VALADÃO, C. A. A.; PEIRÓ, J. R.; SANTANA, A. E.; BECHARA, G. H. Evaluation of peritoneal fluid in horses with experimental endotoxemia. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 15, n. 3, p. 124-128, 1995.

VAN DEVENTER S. J.; TEN CATE, J. W.; TYTGAT, G. N. Intestinal endotoxemia. Clinical significance. **Gastroenterology**, v. 94, n. 3, p. 825-831, 1988. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90261-2

VAN HOOGMOED, L. M.; NIETO, J. E.; SNYDER, J. R.; HARMON, F. A. Survey of prokinetic use in horses with gastrointestinal injury. **Vet Surg.**, v. 33, n. 3, p. 279-85, 2004. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2004.04041.x

VAN LOON, J. 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 validation study. **Vet J.**, v. 216, p.175-7, 2016. DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.08.004.

VAN WEYENBERG, S.; SALES, J.; JANSSENS, G.P.J. Passage rate of digesta through the equine gastrointestinal tract: A review. **Livest. Sci.**, v. 99, n. 1, p.3-12, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2005.04.008>

VICKROY, T. W. Local Anesthetics. *In*: RIVIERE, J. E.; PAPICH, M. G. **Veterinary pharmacology and therapeutics**. 10. Ed; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons Inc., 2018, cap. 15, p. 369-386.

WAXMAN, S. J., KUKANICH, B.; MILLIGAN, M., BEARD, W. L. et al. Pharmacokinetics of concurrently administered intravenous lidocaine and flunixin in healthy horses. **J Vet Pharmacol Ther.**, v. 35, n. 4, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2885.2011.01356.x.

WILLIAMS, J. M.; LIN, Y. J.; LOFTUS, J. P.; FALEIROS, R. R. et al. Effect of intravenous lidocaine administration on laminar inflammation in the black walnut extract model of laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 42, p. 261-269, 2010. DOI: 10.2746/042516409X475760

WONG, D. M.; DAVIS, J. L; WHITE, N. A. Motility of the equine gastrointestinal tract: Physiology and pharmacotherapy. **Equine Veterinary Education**, v. 23, p. 88-100, 2011. DOI: 10.1111/j.2042-3292.2010.00173.x