

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA E CIRURGIA VETERINÁRIAS

Diego Duarte Varela

**ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO CROSSOVER SOBRE OS EFEITOS DA
MOSAPRIDA EM EQUINOS SUBMETIDOS AO MODELO DE LPS**

Belo Horizonte

2025

Diego Duarte Varela

**ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO CROSSOVER SOBRE OS EFEITOS DA
MOSAPRIDA EM EQUINOS SUBMETIDOS AO MODELO DE LPS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Armando de Mattos
Carvalho

Coorientadoras: Profa. Dra. Heloísa Pedroza e
Profa. Dra. Livia Camargo Garbin

Belo Horizonte

2025

V293e Varela, Diego Duarte ,1997-
Estudo clínico controlado crossover sobre os efeitos da mosaprida em equinos submetidos ao modelo de LPS/ Diego Duarte Varela.- 2025.
67 f. il.

Orientador: Armando de Mattos Carvalho
Coorientadoras: Heloisa Pedroza
Livia Camargo Garbin

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

Bibliografia f. 58 a 67.

1. Equino – Doenças - Teses - 2. Diagnóstico por imagem - Teses - 3. Intestino Delgado - Doenças - Teses - I. Carvalho, Pedroza, Heloisa – II. Garbin, Livia Camargo - III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária – IV. Título.

CDD – 636.085

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



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

DIEGO DUARTE VARELA

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós Graduação em **CIÊNCIA ANIMAL**, como requisito para obtenção do grau de **MESTRE** em **CIÊNCIA ANIMAL**, área de concentração **Medicina e Cirurgia Veterinária**. Defesa da dissertação intitulada: "**Estudo Clínico Controlado Crossover Sobre os Efeitos da Mosaprida em Equinos Submetidos ao Modelo de LPS**"

Aprovado(a) em 10 de fevereiro de 2025, pela banca constituída pelos membros:

Dr.(a). Armando de Mattos Carvalho - Orientador(a)
Dr.(a). Rafael Resende Faleiros
Dr.(a). Cahuê Francisco Rosa Paz
Dr.(a). Heloísa de Paula Pedroza



Documento assinado eletronicamente por **Armando de Mattos Carvalho, Professor do Magistério Superior**, em 10/02/2025, às 15:52, 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 **Cahuê Francisco Rosa Paz, Usuário Externo**, em 10/02/2025, às 16:20, 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 10/02/2025, às 16:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Resende Faleiros, Professor do Magistério Superior**, em 10/02/2025, às 19:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3926607** e o código CRC **73FC0944**.

Dedico este trabalho aos meus pais,
Lúcia e Olímpio, aos meus amigos Lucas,
Marina, Tony e Helô e minha companheira
Ana por sempre cuidarem de mim, sendo
minha força e meu apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

À minha família, minha base inabalável, dedico minha mais profunda gratidão. Vocês, que estiveram ao meu lado em todos os momentos, oferecendo apoio financeiro, emocional e, acima de tudo, amor incondicional. Foram os pilares que sustentaram minha formação pessoal e profissional. À minha namorada, o meu agradecimento carregado de emoção. Suas palavras de encorajamento e incentivo foram luz em dias desafiadores e motivação em minha caminhada. Você fez parte deste sonho com a força do amor e da cumplicidade.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Armando de Mattos Carvalho, e coorientadoras, Profa. Dra. Heloísa Pedroza e Profa. Dra. Livia Camargo Garbin, minha mais honesta e profunda reverência. Suas orientações, seus conselhos valiosos e suas análises perspicazes foram o norte que conduziu este projeto. Sua sabedoria e comprometimento foram faróis em meio às incertezas e fundamentais para o êxito desta jornada. Vocês foram mais do que mentores; foram verdadeiros guias.

Aos estagiários e colegas do grupo EQUINOVA, minha eterna gratidão. O espírito colaborativo, a troca de ideias e o empenho conjunto deram vida a este trabalho. Vocês foram o coração pulsante que transformou desafios em conquistas.

Ao Comitê Gestor da Fazenda Modelo de Pedro Leopoldo, meu mais sincero reconhecimento. O suporte inestimável e a confiança depositada permitiram a execução deste projeto com excelência, oferecendo as condições ideais para que o melhor fosse alcançado.

Minha sincera gratidão à Prof.^a Dra. Fabiola pelo indispensável apoio na avaliação hematológica realizada no Laboratório de Patologia Clínica (MULTILAB). Sua contribuição foi fundamental para enriquecer o embasamento técnico e científico deste trabalho.

Estendo um agradecimento especial ao Prof. Dr. Rafael Faleiros, cuja análise crítica e suporte na elaboração da metodologia e na condução da análise estatística foram de extrema relevância. Sua expertise e dedicação desempenharam um papel crucial na elevação do rigor e da qualidade deste estudo.

"Nos dias mais sombrios, quando tudo parece conspirar contra nós, é a força interior que nos mantém de pé. 'O caráter de um homem é formado pelas adversidades que ele enfrenta.'" – Helen Keller

RESUMO

A mosaprida é um agente procinético de eficácia comprovada em diversas espécies, incluindo equinos, devido ao seu perfil de segurança. Contudo, a investigação de seus efeitos em condições de inflamação sistêmica, como a endotoxemia, ainda é limitada. Este estudo, realizado no Centro de Pesquisa EQUINOVA, avaliou a eficácia da mosaprida em um modelo experimental de endotoxemia em equinos, utilizando um ensaio clínico *crossover* com três grupos experimentais, composto por sete animais. Os grupos foram distribuídos conforme os tratamentos recebidos: o Grupo Lipopolissacarídeos (GLPS), submetido à indução de endotoxemia por infusão intravenosa de lipopolissacarídeos (LPS) de *Escherichia coli* O55:B5 (0,03 µg/kg durante 30 minutos); o Grupo Mosaprida (GM), tratado com uma dose única de 2 mg/kg de mosaprida administrada por via oral; e o Grupo LPS + Mosaprida (GLPS+MOSA), que recebeu a mesma dose de mosaprida concomitantemente à indução de endotoxemia. As avaliações envolveram parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo auscultação abdominal, ultrassonografia transcutânea e análise hematológica, com foco na motilidade intestinal, espessura da parede das alças intestinais e respostas inflamatórias sistêmicas. Os resultados demonstraram que o GLPS apresentou uma redução significativa na motilidade intestinal e um aumento da espessura da parede intestinal, reflexo da inflamação local induzida pelo LPS. Em contrapartida, o GM aumentou o grau de motilidade intestinal durante o período experimental. O GLPS+MOSA apresentou uma recuperação parcial da motilidade intestinal, evidenciada por maior frequência de contrações intestinais em relação ao GLPS, além de uma redução significativa do espessamento da parede intestinal em segmentos afetados pela endotoxemia. A análise hematológica confirmou que a mosaprida reduziu as respostas inflamatórias, com destaque para sua eficácia no grupo GLPS+MOSA em minimizar os efeitos da inflamação sistêmica. A administração de uma dose única de 2 mg/kg de mosaprida é eficaz na terapia da hipomotilidade intestinal associada à endotoxemia em equinos, promovendo recuperação funcional e controle das respostas inflamatórias. Este estudo fornece evidências robustas sobre a aplicabilidade clínica da mosaprida no tratamento de disfunções gastrointestinais em condições inflamatórias sistêmicas, representando uma alternativa terapêutica promissora para equinos acometidos por quadros clínicos complexos.

Palavras-chave: receptores 5-HT₄; endotoxemia; motilidade intestinal; ultrassonografia; cavalo.

ABSTRACT

Mosapride is a prokinetic agent with proven efficacy in several species, including horses, due to its safety profile. However, investigation of its effects in conditions of systemic inflammation, such as endotoxemia, is still limited. This study, conducted at the EQUINOVA Research Center, evaluated the efficacy of mosapride in an experimental model of endotoxemia in horses, using a randomized clinical trial with three experimental groups, composed of seven animals. The groups were distributed according to the treatments received: the Lipopolysaccharide Group (GLPS), subjected to induction of endotoxemia by intravenous infusion of lipopolysaccharides (LPS) from *Escherichia coli* O55:B5 (0.03 µg/kg for 30 minutes); the Mosapride Group (GM), treated with a single dose of 2 mg/kg of mosapride administered orally; and the LPS + Mosapride Group (GLPS+MOSA), which received the same dose of mosapride concomitantly with endotoxemia induction. The evaluations involved clinical and laboratory parameters, including abdominal auscultation, transcutaneous ultrasonography and hematological analysis, focusing on intestinal motility, intestinal wall thickness and systemic inflammatory responses. The results demonstrated that the GLPS group presented a significant reduction in intestinal motility and an increase in intestinal wall thickness, reflecting the local inflammation induced by LPS. In contrast, the GM group increased the degree of intestinal motility during the experimental period. The GLPS+MOSA group presented a partial recovery of intestinal motility, evidenced by a higher frequency of intestinal contractions compared to the GLPS group, in addition to a significant reduction in intestinal wall thickening in segments affected by endotoxemia. The hematological analysis confirmed that mosapride reduced inflammatory responses, highlighting its efficacy in the GLPS+MOSA group in minimizing the effects of systemic inflammation. The administration of a single dose of 2 mg/kg of mosapride is effective in the treatment of intestinal hypomotility associated with endotoxemia in horses, promoting functional recovery and controlling inflammatory responses. This study provides robust evidence on the clinical applicability of mosapride in the treatment of gastrointestinal dysfunctions in systemic inflammatory conditions, representing a promising therapeutic alternative for horses affected by complex clinical conditions.

Keywords: *5-HT4 receptors; endotoxemia; intestinal motility; ultrasonography; horse.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - 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).....	26
Figura 2 - Avaliação de Dados Clínicos Paramétricos ao Longo do Tempo em Diferentes Grupos de Tratamento.....	31
Figura 3 - Avaliação de Dados Clínicos Não Paramétricos ao Longo do Tempo em Diferentes Grupos de Tratamento.....	34
Figura 4 - Avaliação Leucocitária em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo.....	35
Figura 5 - Avaliações Hematológicas em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo.....	38
Figura 6 - Avaliações de Auscultação em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo.....	39
Figura 7 - Avaliações da Ultrassonografia em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo.....	42
Figura 8 - Avaliações da Espessura da Parede Intestinal em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Relação das regiões para avaliação ultrassonográfica da motilidade e contração de segmentos intestinais (Le Jeune e Whitcombe, 2014).....	27
Tabela 2 - Valores de normalidade da espessura da parede das alças intestinais em equinos saudáveis (Le Jeune e Whitcombe, 2014).....	28
Tabela 3 -Tempos para monitoramento dos equinos antes e após a indução experimental de endotoxemia, grupo LPS (GLPS), Grupo Mosaprida (GM), Grupo Lipopolissacarídeo + Mosaprida (GLPS+MOSA).....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT4: Receptor de serotonina tipo 4

AINEs: Anti-inflamatórios Não Esteroides

AQDD: Ausculta Quadrante Dorsal Direito

AQDE: Ausculta Quadrante Dorsal Esquerdo

AQVD: Ausculta Quadrante Ventral Direito

AQVE: Ausculta Quadrante Ventral Esquerdo

BPM: Batimentos por Minuto

CDD: Cólon Dorsal Direito

CECO: Cécum

CEUA: Comitê de Ética em Experimentação Animal

CMENOR: Cólon Menor

CVD: Cólon Ventral Direito

CVE: Cólon Ventral Esquerdo

DUO: Duodeno

EDTA: Ácido Etilenodiaminotetracético

EIC: Espaço Intercostal

EQUINOVA: Centro de Ensino e Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Medicina e Cirurgia de Equídeos

FC: Frequência Cardíaca

FR: Frequência Respiratória

GLPS: Grupo Lipopolissacarídeo

GLPS+MOS: Grupo Lipopolissacarídeo + Mosaprida

GMOSA: Grupo Mosaprida

h: Horas

hERG: Gene do Canal de Potássio Retificador Tardio

IL-6: Interleucina-6

IPO: Íleo pós operatório

IV: Intravenoso

LPS: Lipopolissacarídeos

PV: Peso Vivo

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa

TPC: Tempo de Preenchimento Capilar

TR: Temperatura Retal

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

U-CDD: Ultrassonografia Cólon Dorsal Direito

U-CECO: Ultrassonografia Cécum

U-CMENOR: Ultrassonografia Cólon Menor

U-CVD: Ultrassonografia Cólon Ventral Direito

U-CVE: Ultrassonografia Cólon Ventral Esquerdo

U-DUO: Ultrassonografia Duodeno

VO: Via Oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1. Endotoxemia	19
2.2. Cloridrato de mosaprida.....	20
2.3. Mecanismo de ação e farmacocinética.....	21
2.4. Avaliação da motilidade intestinal em equinos.....	22
2.5. Ultrassonografia e auscultação.....	22
3 HIPÓTESE.....	23
4 OBJETIVOS	24
4.1. Objetivo geral.....	24
4.2. Objetivos específicos	24
5 MATERIAL E MÉTODOS	24
5.1. Seleção de animais	24
5.2. Delineamento experimental	25
5.3. Grupos experimentais.....	25
5.4. Indução da endotoxemia por LPS	26
5.5. Avaliações seriadas	26
5.5.1. Parâmetros fisiológicos e laboratoriais.....	26
5.5.2. Avaliação da motilidade	27
5.5.3. Avaliação da motilidade - auscultação por estetoscópio	

eletrônico.....	27
5.5.4. Avaliação da motilidade - ultrassonografia abdominal transcutânea.....	28
5.5.5. Análise Estatística.....	32
6 RESULTADOS	33
6.1. Dados paramétricos	33
6.2. Dados não paramétricos	35
6.3. Dados leucograma	37
6.4. Dados eritograma	39
6.5. Dados motilidade auscultação	41
6.6. Dados motilidade ultrassonografia.....	43
6.7. Dados espessura parede intestinal ultrassonografia	46
7 DISCUSSÃO	50
8 CONCLUSÃO.....	59
REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

O manejo de doenças gastrointestinais em equinos apresenta desafios significativos na prática veterinária, especialmente em casos de motilidade intestinal reduzida associada a quadros de endotoxemia. A endotoxemia, frequentemente desencadeada por condições como abdome agudo ou doenças infecciosas, promove uma resposta inflamatória sistêmica que compromete gravemente a motilidade gastrointestinal, levando a complicações como o íleo pós-operatório (IPO), uma condição potencialmente fatal (Okamura et al., 2010; Sasaki et al., 2005).

Nesse contexto, o uso de agentes procinéticos torna-se essencial para restaurar a funcionalidade intestinal e melhorar os desfechos clínicos. Dentre os fármacos disponíveis, a mosaprida, um agonista seletivo do receptor 5-HT₄, destaca-se por sua capacidade de estimular a liberação de acetilcolina nos plexos mioentéricos, promovendo a motilidade de maneira eficaz e segura (Sasaki et al., 2005). Estudos prévios demonstraram que a mosaprida aumenta significativamente a motilidade do intestino delgado e do ceco em equinos, apresentando um perfil de segurança superior em comparação a outros agentes, como a cisaprida e a metoclopramida, que frequentemente estão associados a efeitos colaterais graves (Okamura et al., 2009; Gomaa et al., 2013).

Fármacos como a cisaprida e a metoclopramida, apesar de amplamente utilizados no passado, estão associados a efeitos adversos relevantes. A cisaprida, por exemplo, pode causar arritmias graves devido ao prolongamento do intervalo QT, um efeito relacionado à sua ação nos canais de potássio cardíacos. Esse risco tem levado à restrição de seu uso em muitos países. Já a metoclopramida, além de seus efeitos procinéticos, apresenta o potencial de causar reações extrapiramidais, como discinesias e distonia, devido à sua interação com receptores dopaminérgicos no sistema nervoso central (Song et al., 2020).

Apesar de sua eficácia já comprovada em equinos saudáveis, o impacto da mosaprida em condições de endotoxemia ainda não foi completamente explorado. A endotoxemia pode alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica de fármacos, além de amplificar disfunções na motilidade intestinal por meio de respostas inflamatórias e alterações neurais. Assim, investigar o uso da mosaprida nesse cenário é fundamental para ampliar o entendimento sobre seu potencial terapêutico (Okamura et al., 2008).

O uso de mosaprida em equinos submetidos à endotoxemia é especialmente relevante para o

manejo de complicações pós-operatórias, como o IPO, uma das principais causas de morbidade e mortalidade em cirurgias abdominais. Ao promover o restabelecimento da motilidade, o fármaco pode contribuir para uma recuperação mais rápida e uma redução nos custos e no tempo de internação (Okamura et al., 2010; Sasaki et al., 2005).

A ausência de estudos abrangentes sobre o uso da mosaprida em equinos durante episódios de endotoxemia evidencia a complexidade das interações fisiológicas envolvidas e destaca a necessidade de aprofundar a investigação científica nesta área. As discrepâncias nos desfechos clínicos relatados em diferentes cenários e a falta de padrões consistentes reforçam a importância de estudos controlados e padronizados. Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo avaliar, por meio de um estudo crossover controlado, se a administração oral de mosaprida em equinos com endotoxemia experimental induzida é capaz de promover a recuperação do peristaltismo intestinal (cinética), modular a inflamação sistêmica e impactar positivamente os parâmetros clínicos, físicos e laboratoriais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A motilidade intestinal em equinos é regulada por uma interação complexa de mecanismos neurais, hormonais e vasculares, com destaque para o papel dos receptores 5-HT₄ no plexo mioentérico, responsáveis por estimular contrações eficazes (Sasaki et al., 2005; Okamura et al., 2010). Condições como endotoxemia e IPO comprometem a motilidade, levando ao acúmulo de conteúdo no trato gastrointestinal e potencialmente a complicações graves, como refluxo nasogástrico e ruptura gástrica (Koenig e Cote, 2006; Blikslager et al., 2021). Em casos severos, a hipomotilidade resulta em distensão das alças intestinais, promovendo lesões celulares e amplificando o processo inflamatório (Freeman, 2019; Sanchez, 2018).

A endotoxemia é uma das principais causas de hipomotilidade intestinal em equinos e ocorre devido à liberação de lipopolissacarídeos (LPS) na circulação, ativando uma resposta inflamatória sistêmica que afeta diretamente a função intestinal (Morris, 1991; Moore e Barton, 2003). Essa condição é amplificada por fatores neurogênicos e citocinas pró-inflamatórias, resultando na inibição da musculatura lisa e na falha da motilidade propulsora (Türler et al., 2007; Hellstrom, Ziegler e Blikslager, 2021). O impacto é ainda maior no intestino delgado, mas pode afetar o intestino grosso em menor escala, contribuindo para complicações sistêmicas graves (Kovac et al., 2020; Freeman, 2019).

O IPO é um dos desafios mais frequentes na recuperação de equinos submetidos a cirurgias gastrointestinais. Essa condição caracteriza-se pela inibição transitória da motilidade intestinal, frequentemente associada à manipulação cirúrgica, inflamação intestinal e liberação de endotoxinas bacterianas (Wong, Davis e White, 2011; Türler et al., 2007). Embora o IPO afete predominantemente o intestino delgado, também pode envolver o intestino grosso, agravando o quadro clínico (Hellstrom, Ziegler e Blikslager, 2021; Kovac et al., 2020). A disfunção da motilidade no IPO está relacionada a alterações na atividade muscular, sem perda completa da capacidade contrátil (Koenig e Cote, 2006; Freeman, 2019).

A inflamação intestinal durante a endotoxemia e o IPO é desencadeada pela presença de endotoxinas, que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias nas camadas musculares do trato gastrointestinal (Türler et al., 2007; Blikslager et al., 2021). Esses mediadores inflamatórios contribuem para a disfunção neuromuscular e a redução da motilidade, promovendo o acúmulo de conteúdo intestinal e complicações associadas (Moore e Barton, 2003; Sanchez, 2018). Estratégias terapêuticas que minimizem a resposta inflamatória e que

restauram a motilidade são cruciais para o manejo clínico (Kovac et al., 2020; Hellstrom, Ziegler e Blikslager, 2021).

A mosaprida, um agonista seletivo dos receptores 5-HT₄, tem se mostrado uma opção eficaz no manejo da hipomotilidade intestinal em equinos, especialmente em casos de endotoxemia e IPO. Estudos indicam que a mosaprida promove a liberação de acetilcolina no plexo mioentérico, restaurando a motilidade propulsora de maneira dose-dependente e segura (Sasaki et al., 2005; Okamura et al., 2009). Comparativamente, agentes como metoclopramida e cisaprida apresentam limitações devido a seus efeitos colaterais, como efeito extrapiramidal e arritmias cardíacas, respectivamente (Freeman, 2019; Song et al., 2020).

Assim, a mosaprida surge como uma alternativa promissora para o manejo de disfunções gastrointestinais em equinos, com potencial para integrar protocolos clínicos mais eficazes (Kovac et al., 2020; Hellstrom, Ziegler e Blikslager, 2021).

2.1. Endotoxemia

A endotoxemia é uma condição clínica caracterizada pela presença de endotoxinas bacterianas na corrente sanguínea, desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica (Sykes e Furr, 2005; Moore e Barton, 2003). Esses lipopolissacarídeos (LPS), derivados de bactérias Gram-negativas, atuam como potentes mediadores inflamatórios, levando a alterações cardiovasculares, respiratórias e gastrointestinais significativas (Van Deventer, Ten Cate e Tytgat, 1988; Morris, 1991). Em equinos, a endotoxemia está frequentemente associada a complicações gastrointestinais, como enterites, colites e IPO, sendo um dos principais desafios no manejo clínico (Holcombe, 2003; Moore e Barton, 1998). Estudos indicam que a rápida absorção de endotoxinas pelo trato gastrointestinal ocorre devido a alterações na barreira mucosa intestinal, exacerbadas por processos inflamatórios e isquêmicos (Senior et al., 2011; Oliveira-Filho et al., 2011).

Os efeitos clínicos da endotoxemia em equinos incluem alterações significativas na motilidade intestinal, resultando em hipomotilidade e acúmulo de conteúdo no trato digestório (Moore e Barton, 1998; King e Gerring, 1991). Essas alterações são particularmente graves em casos de lesões estrangulantes, onde a liberação de endotoxinas ocorre de forma rápida e intensa (Moore et al., 1981a; Morris, 1991). Estudos experimentais demonstram que doses subletais de LPS em modelos equinos podem reproduzir condições clínicas de endotoxemia, permitindo a avaliação

de estratégias terapêuticas (Burrows, 1979; Mendoza-Garcia et al., 2020). A redução da motilidade intestinal é mais evidente no cólon maior e no intestino delgado, comprometendo a funcionalidade gastrointestinal (Sykes e Furr, 2005; Valadão et al., 1995).

A fisiopatologia da endotoxemia envolve a interação de endotoxinas com células polimorfonucleares, resultando na ativação de cascatas inflamatórias mediadas por citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α (Van Deventer, Ten Cate e Tytgat, 1988; Morris, 1991). Esse processo leva à disfunção vascular e metabólica, com consequente hipotensão, hipoxemia e alteração na perfusão tecidual (King e Gerring, 1989; Holcombe, 2003). Em equinos, a gravidade da endotoxemia está diretamente relacionada à extensão da resposta inflamatória, que pode ser modulada por intervenções terapêuticas direcionadas à redução da inflamação e ao controle da motilidade intestinal (Freeman, 2019; Moore e Vandenplas, 2014). A análise clínica e laboratorial é essencial para o diagnóstico e monitoramento dessa condição (Senior et al., 2011; Oliveira-Filho et al., 2011).

2.2. Cloridrato de mosaprida

A eficácia da mosaprida em equinos ainda está sendo investigada, e seu uso deve ser considerado experimental até que mais dados estejam disponíveis. Além disso, sua aplicação em asininos reforça sua eficácia em espécies de grande porte, apresentando efeitos prolongados na restauração da motilidade intestinal (Gomaa et al., 2013; Freeman e England, 2010). Em humanos, o cloridrato de mosaprida é utilizado no manejo de condições como gastroparesia e dispepsia funcional, com resultados clínicos positivos e mínimos efeitos adversos (Hellstrom et al., 2021; Mitchell et al., 2005).

Em relação ao medicamento, um dos principais pontos críticos é o risco de efeitos adversos, particularmente no que diz respeito à interação com o gene hERG em humanos, que regula a repolarização cardíaca. Embora menos pronunciada do que em outros procinéticos, como a cisaprida, a interação da mosaprida com hERG ainda representa um risco potencial de arritmias cardíacas, especialmente em indivíduos com predisposição a condições cardiovasculares ou em situações de superdosagem (Takayama; Yamazaki; Ito, 2013). Além disso, a farmacocinética da mosaprida varia entre espécies e indivíduos, influenciando sua eficácia e segurança. Estudos em equinos e outras espécies apontam que fatores como absorção variável, metabolismo hepático e eliminação podem influenciar a concentração plasmática e o tempo para atingir o pico de ação (Okamura Et Al., 2010; Maruta; Kobayashi; Inoue, 2007).

O uso da mosaprida em pequenos animais, como cães e gatos, também tem sido investigado, demonstrando eficácia no tratamento de íleo e retardo no esvaziamento gástrico (Sasaki et al., 2008; Gomaa et al., 2013). Estudos destacam seu perfil de segurança superior em comparação com outros agentes procinéticos, como metoclopramida e cisaprida (Freeman e England, 2010; Mitchell et al., 2005). Em suínos, o fármaco mostrou-se eficaz na melhora do trânsito intestinal e na redução de complicações pós-operatórias (Okamura et al., 2009; Gomaa et al., 2013). Estudos em humanos e equinos destacam a capacidade do fármaco em reduzir os efeitos deletérios da inflamação no trato gastrointestinal, promovendo a recuperação da motilidade e minimizando complicações clínicas (Hellstrom et al., 2021; Okamura et al., 2010).

2.3. Mecanismo de ação e farmacocinética

A mosaprida é um agonista seletivo do receptor 5-HT₄, que promove o aumento da liberação de acetilcolina nos plexos mioentéricos, estimulando a motilidade gastrointestinal de forma eficaz (Sasaki et al., 2005; Okamura et al., 2009). Esse mecanismo de ação é essencial para restaurar a funcionalidade do trato digestório em condições de hipomotilidade, especialmente em doenças associadas à disfunção motora intestinal (Gomaa et al., 2013; Freeman e England, 2010). A ativação dos receptores 5-HT₄ pelo cloridrato de mosaprida também é associada à regulação do esvaziamento gástrico, o que a torna útil em casos de IPO (Sykes e Furr, 2005; Blikslager et al., 2021). Estudos demonstraram que o fármaco apresenta excelente tolerância e segurança, com mínimos efeitos adversos (Hellstrom et al., 2021; Mitchell et al., 2005).

Farmacologicamente, a mosaprida apresenta boa biodisponibilidade oral e rápida absorção pelo trato gastrointestinal, com pico plasmático atingido em cerca de 1 a 2 horas após a administração (Okamura et al., 2008; Sasaki et al., 2005). Sua metabolização ocorre predominantemente no fígado, via enzimas do citocromo P450, com excreção majoritária por via renal (Gomaa et al., 2013; Okamura et al., 2010). O principal metabólito ativo da mosaprida é a des-4-fluoro-benzil-mosaprida, que mantém a eficácia procinética (Freeman e England, 2010; Mitchell et al., 2005). Estudos indicam que a semivida do fármaco é relativamente curta, variando de 3 a 5 horas, o que pode demandar administração frequente em terapias prolongadas (Sykes e Furr, 2005; Blikslager et al., 2021).

A seletividade da mosaprida pelos receptores 5-HT₄ é um de seus principais diferenciais, minimizando interações com outros sistemas e reduzindo o risco de efeitos adversos cardiovasculares e neurológicos (Hellstrom et al., 2021; Okamura et al., 2009). Diferente de

outros agentes como cisaprida, que apresentam ação em múltiplos receptores, a mosaprida atua de forma mais específica, garantindo maior segurança no manejo de disfunções intestinais (Sasaki et al., 2008; Gomaa et al., 2013). Essa característica a torna uma opção terapêutica atrativa para tratamentos prolongados (Mitchell et al., 2005; Blikslager et al., 2021).

Apesar da segurança, estudos apontam que a eficácia da mosaprida pode ser comprometida em situações de inflamação sistêmica, como endotoxemia, devido a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Okamura et al., 2010; Sasaki et al., 2005). Nessas condições, a resposta ao fármaco pode ser modulada por fatores como o aumento da permeabilidade intestinal e a alteração do metabolismo hepático (Freeman e England, 2010; Gomaa et al., 2013). Assim, é essencial ajustar as doses de acordo com as características individuais do paciente e a gravidade do quadro clínico (Mitchell et al., 2005; Blikslager et al., 2021).

Estudos clínicos e experimentais continuam a explorar o potencial terapêutico da mosaprida, com foco em ampliar seu uso em diferentes espécies e contextos clínicos (Sasaki et al., 2008; Okamura et al., 2010). A investigação de novas formulações e combinações terapêuticas pode melhorar sua eficácia e segurança, promovendo avanços no manejo de disfunções gastrointestinais (Gomaa et al., 2013; Freeman e England, 2010).

2.4. Avaliação da motilidade intestinal em equinos

2.5. Ultrassonografia e auscultação

A avaliação da motilidade intestinal em equinos é crucial no diagnóstico e manejo de distúrbios gastrointestinais. Métodos como ultrassonografia e auscultação abdominal são amplamente utilizados, cada um com suas vantagens e limitações (Koenig e Cote, 2006; Freeman e England, 2010). A auscultação é o método mais acessível e envolve a identificação de ruídos intestinais em quatro quadrantes anatômicos: ventral direito, dorsal direito, ventral esquerdo e dorsal esquerdo. Esses sons refletem a atividade do ceco, cólon ventral, intestino delgado e cólon menor, sendo alterações na intensidade ou frequência indicadores de disfunções como IPO ou obstruções (Sasaki et al., 2008; Mitchell et al., 2005).

Apesar de sua utilidade clínica, a auscultação é limitada pela subjetividade e variabilidade entre avaliadores (Hudson e Merritt, 2008; VanderBroek et al., 2019). A padronização do método e o desenvolvimento de tecnologias digitais para análise de sons intestinais têm sido sugeridos

como formas de minimizar esses problemas (Inderjeeth et al., 2018; Spiegel et al., 2014). Sistemas como biossensores acústicos têm demonstrado alta sensibilidade e especificidade na detecção de alterações na motilidade gastrointestinal, mostrando-se promissores no contexto clínico (VanderBroek et al., 2019; Naylor et al., 2006).

A ultrassonografia, por outro lado, oferece uma avaliação direta e detalhada da motilidade intestinal. Esse método permite a visualização de contrações intestinais, detecção de alterações na espessura da parede e avaliação do conteúdo luminal (Freeman e England, 2010; Mitchell et al., 2005). As principais janelas de acesso incluem as regiões paralombares e ventrais, permitindo o exame de estruturas como o ceco, cólon ventral e intestino delgado (Hendrickson et al., 2007; Sasaki et al., 2008).

Estudos mostram que a motilidade normal do intestino delgado em equinos varia entre 1 e 4 contrações por minuto, enquanto o ceco e o cólon ventral apresentam de 1 a 2 contrações por minuto (Mitchell et al., 2005; Freeman e England, 2010). A ultrassonografia Doppler pode ser utilizada para avaliar a atividade peristáltica e o fluxo sanguíneo nas camadas intestinais, oferecendo informações complementares valiosas (Williams et al., 2011; Sasaki et al., 2005). Apesar dessas vantagens, a ultrassonografia enfrenta limitações em regiões de difícil acesso e em alças móveis (Hendrickson et al., 2007).

Métodos complementares, como eletrointestinografia e uso de marcadores de trânsito intestinal, também têm sido explorados para melhorar a precisão na avaliação da motilidade em equinos (Koenig et al., 2008; Bertonha et al., 2018). Esses métodos, embora mais complexos, oferecem maior detalhamento sobre a funcionalidade do trato gastrointestinal (Sasaki et al., 2008; Mitchell et al., 2005). A combinação de diferentes abordagens é essencial para um diagnóstico abrangente e preciso.

A integração de tecnologias digitais e métodos avançados de imagem representa o futuro da avaliação gastrointestinal em equinos. Esses avanços não apenas melhoram o diagnóstico, mas também permitem monitoramento contínuo, essencial para o manejo de condições graves como cólica e IPO (Freeman e England, 2010; VanderBroek et al., 2019). A pesquisa contínua e o desenvolvimento de ferramentas inovadoras são fundamentais para aprimorar o cuidado clínico em equinos.

3 HIPÓTESE

O cloridrato de mosaprida administrado em bolus, exerce efeito procinético em equinos em hipomotilidade induzida por lipopolissacarídeos.

4 OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Validar o efeito da mosaprida quando administrada por via oral na dose de 2mg/Kg na motilidade intestinal de equinos com hipomotilidade induzida por lipopolissacarídeo através da auscultação e da avaliação ultrassonográfica.

4.2. Objetivos específicos

- O peristaltismo intestinal (cinética) através da auscultação e avaliação ultrassonográfica em equinos com quadro induzido de endotoxemia.
- Os efeitos clínicos de cavalos que receberam administração de mosaprida em equinos com quadro induzido de endotoxemia.
- A espessura da parede dos segmentos intestinais (duodeno, cólon dorsal direito, ceco e cólon ventral direito e esquerdo e cólon menor) através do exame ultrassonográfico em equinos com quadro induzido de endotoxemia.
- O esvaziamento gástrico através do exame ultrassonográfico em equinos que receberam administração de mosaprida em equinos com quadro induzido de endotoxemia.
- A resposta hematológica em equinos que receberam administração de mosaprida com quadro induzido de endotoxemia.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Seleção de animais

O experimento foi conduzido atendendo aos requisitos do Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no protocolo número 274/2023. 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.

O cálculo amostral foi baseado no "*Statistical considerations for a cross-over study where the outcome is a measurement*" de Harvard, os dados utilizados para o preenchimento da planilha foram extraídos de estudo cruzado em que 07 equinos foram submetidos a terapia com Buscopan® (Gomaa et al., 2011), onde $p = 0.05$, desvio padrão de contrações de duodeno descendente = 1.2, $Power = 0.9$ e diferença mínima detectável de contrações de duodeno descendente = 2. Um total de 07 pacientes entraram neste estudo *crossover* de dois tratamentos. A probabilidade é de 91% de que o estudo detecte uma diferença de tratamento em um nível de significância bilateral de 0.05, se a verdadeira diferença entre os tratamentos for de 2.000 unidades. Isso se baseia na suposição de que o desvio padrão dentro do paciente da variável de resposta é 1.2.

5.2. Delineamento experimental

Os animais foram mantidos na Fazenda Modelo da UFMG, localizada no município de Pedro Leopoldo/MG em piquetes com pastagem de capim *Coast Cross* e suplementados com ração comercial com 12% de proteína bruta (0,5% do PV) compatível com as exigências nutricionais dos animais. A água foi fornecida *ad libitum*.

5.3. Grupos experimentais

O experimento foi conduzido em ensaio clínico randomizado controlado entre três grupos (*crossover*), com intuito de reduzir o número de animais utilizados na pesquisa. A alocação dos animais em cada ordenação foi decidida por sorteio, em três momentos distintos e com período de repouso farmacológico (*wash out*) mínimo de 14 dias entre os tratamentos. Para isso, sete animais da espécie *Equus caballus*, sem raça definida, quatro machos e três fêmeas, escore corporal 6, 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 o tronco de contenção para início das avaliações, monitoramento, infusões endovenosas e passagem de sonda nasogástrica. Foram realizados três tratamentos: Grupo Lipolissacarídeo (GLPS), Grupo Mosaprida (GM) e Grupo Lipolissacarídeo + Mosaprida (GLPS+MOSA), em três momentos distintos e com intervalo de 14 dias entre os grupos. Todos os animais em algum momento do experimento receberam os três tratamentos no qual a ordem foi definida através de sorteio.

O GM recebeu via oral o citrato de mosaprida 10% na dose de 2mg/kg/PO (*bolus*). Para administração, a mosaprida foi diluída em 1000 ml de solução fisiológica e administrada via sondagem nasogástrica. O GLPS recebeu apenas solução fisiológica em *bolus* via oral de 1000ml. O GLPS + MOSA recebeu via oral a mosaprida 10% na dose de 2mg/kg/PO (*bolus*), de maneira semelhante ao GM, seguido da indução da endotoxemia.

5.4. Indução da endotoxemia por LPS

Os equinos de ambos os grupos (GLPS e GLPS+MOSA) foram submetidos a indução do quadro de endotoxemia, reversível, através da administração de LPS *Escherichia coli* O55:B5 (L2880-10mg Sigma) na dose de 0.03µg/kg diluído em 500 ml de solução de cloreto de sódio 0.9% e administrado por via intravenosa em infusão contínua durante 30 minutos.

5.5. Avaliações seriadas

5.5.1. Parâmetros fisiológicos e laboratoriais

A avaliação dos pacientes foi realizada em momentos específicos durante o experimento, nos tempos T0h, T0.5h, T1h, T1.5h, T2h, T3h, T4h, T5h e T6h. Para cada momento, foram realizadas coletas de amostras de sangue em tubo de EDTA K3 para análise do hemograma. As amostras foram refrigeradas imediatamente após a coleta e posteriormente encaminhadas ao laboratório de patologia clínica (MULTILAB UFMG) para análises específicas.

Além disso, em cada tempo (T0 a T6), foram aferidas as frequências cardíacas (FC) e

respiratórias (FR) com o uso de estetoscópio eletrônico, e realizada a avaliação da coloração e condição das mucosas, do tempo de preenchimento capilar (TPC) e da temperatura retal (TR) com termômetro digital. Todos os parâmetros foram registrados de forma sistemática em formulários apropriados e tabulados em planilhas no Excel® (Microsoft 365) para posterior análise.

5.5.2. Avaliação da Motilidade

A motilidade intestinal em equinos foi avaliada utilizando dois métodos complementares: auscultação abdominal com estetoscópio eletrônico e ultrassonografia abdominal transcutânea. Ambos os procedimentos seguiram protocolos rigorosos que asseguram a qualidade dos dados coletados, proporcionando maior confiabilidade na interpretação dos resultados e correlação entre as metodologias empregadas. A avaliação ultrassonográfica paralela ao registro dos sons foi conduzida para validar as correlações entre motilidade sonora e atividade intestinal visualizada (Freeman e England, 2010).

5.5.3. Avaliação da motilidade - auscultação por estetoscópio eletrônico

O procedimento de auscultação abdominal foi realizado utilizando o estetoscópio digital 3M™ Littmann® CORE, no modo diafragma, o qual amplifica sons na faixa de 20 a 2000 Hz, com sensibilidade otimizada entre 100 e 500 Hz. Antes do início da auscultação, a região abdominal foi submetida à tricotomia para remoção dos pelos, e a pele foi umedecida com álcool para minimizar artefatos sonoros causados pelo atrito. A auscultação foi conduzida em quatro quadrantes anatômicos previamente definidos:

- Quadrante dorsal esquerdo (AQDE)
- Quadrante ventral esquerdo (AQVE)
- Quadrante dorsal direito (AQDD)
- Quadrante ventral direito (AQVD)

Cada gravação foi realizada por dois minutos em cada quadrante, seguindo a sequência padrão AQDE → AQVE → AQDD → AQVD. Sons abdominais foram registrados e classificados de acordo com a escala de motilidade intestinal descrita por Gomaa et al. (2011), variando de 0 (ausência de borborigmos) a 5 (alta frequência e intensidade de sons longos e altos (Figura 1)).

Para evitar interferências, três manipuladores estavam envolvidos no procedimento: um para contenção do equino, outro para manusear o estetoscópio e um terceiro para monitoramento auxiliar. Sempre que artefatos sonoros foram detectados durante a gravação, o cronômetro foi reiniciado até que fosse capturado um minuto contínuo e livre de interferências (Mitchell et al., 2005).

Figura 1. 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).

Legenda: Grau I - Sons crepitantes de baixa frequência com uma frequência de <1/minuto; Grau II - Sons crepitantes de baixa frequência de <1/minuto; Grau III - Sons longos e alto de borboríngos com uma frequência de 1/minuto; Grau IV - Sons longos e alto de borboríngos com uma frequência de 2 a 4/minuto; Grau V - Sons longos e alto de borboríngos com uma frequência de >4/minuto.

GRAU	DESCRITIVO
I	Sons crepitantes de baixa frequência com uma frequência de <1/minuto.
II	Sons crepitantes de baixa frequência de <1/minuto.
III	Sons longos e alto de borboríngos com uma frequência de 1/minuto.
IV	Sons longos e alto de borboríngos com uma frequência de 2 a 4/minuto.
V	Sons longos e alto de borboríngos com uma frequência de >4/minuto.

5.5.4. Avaliação da motilidade - ultrassonografia abdominal transcutânea

A avaliação ultrassonográfica da motilidade intestinal foi realizada seguindo a metodologia descrita por Goma et al. (2011). O exame teve como objetivo monitorar as contrações intestinais em diferentes segmentos anatômicos, incluindo o duodeno descendente, a base do ceco, o cólon ventral direito e a flexura pélvica, por um período de três minutos para cada segmento. A identificação prévia das regiões anatômicas foi realizada para garantir a precisão do exame. O duodeno descendente foi localizado entre a 8ª e a 18ª costela direita, ao longo da linha que conecta o olécrano à tuberosidade coxal. A base do ceco foi identificada na porção superior da fossa paralombar direita, enquanto o cólon ventral direito e a flexura pélvica foram localizados na porção inferior da fossa paralombar direita e esquerda, respectivamente, ao nível da articulação femorotibiopatelar, que podem ser visualizadas na (Tabela1)

Tabela 1 – Relação das regiões para avaliação ultrassonográfica da motilidade e contração de segmentos intestinais (Le Jeune e Whitcombe, 2014).

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

Após a identificação, as regiões anatômicas foram higienizadas com álcool e gel condutor foi aplicado no transdutor macroconvexo de 5 MHz utilizado no Ultrassom Veterinário E2V Sonoscape. O transdutor foi orientado longitudinalmente para avaliação das saculações do ceco, do cólon ventral direito e da flexura pélvica, e transversalmente para o exame do duodeno descendente. Durante o exame, as contrações intestinais foram avaliadas de acordo com critérios específicos para cada segmento. No duodeno descendente, foram contabilizadas as distensões e/ou contrações circulares; na base do ceco, as contrações foram identificadas pelo desvio da parede cecal em mais de 2 cm; e no cólon ventral direito e na flexura pélvica, foram

avaliadas as alterações nas saculações. Além disso, a espessura da parede intestinal foi medida para detecção de alterações como espessamento ou afinamento, e o grau de distensão intestinal foi avaliado em cada segmento. A tabela 02 apresenta os valores de normalidade da espessura da parede das alças intestinais em equinos saudáveis, conforme relatado (Le Jeune e Whitcombe, 2014).

Tabela 2. Valores de normalidade da espessura da parede das alças intestinais em equinos saudáveis (Le Jeune e Whitcombe, 2014).

Segmento Intestinal	Espessura da Parede (mm)
DUO	2,0 – 4,0
CECO	3,0 – 4,0
CVD	3,0 – 4,0
CDD	3,0 – 4,0
CVE	3,0 – 4,5
CMENOR	3,0 – 4,5

Esses valores servem como referência para a detecção de alterações na espessura da parede intestinal, como espessamento ou afinamento, que podem estar associados a processos patológicos, incluindo inflamações, obstruções ou distensões severas. A combinação dessa avaliação com a análise da motilidade intestinal fornece informações essenciais para o diagnóstico e o manejo de condições gastrointestinais em equinos.

Os exames foram gravados e armazenados em um banco de dados para posterior análise. Os vídeos, com duração de três minutos por segmento, foram avaliados por um especialista com

experiência em ultrassonografia do trato gastrointestinal, em análise cega, sem conhecimento dos grupos experimentais ou identificação dos animais. A sequência de procedimentos e avaliações antes e após a administração dos tratamentos durante o experimento durante as 6h de duração pode ser observada na Tabela 3.

Tabela 3 – Tempos para monitoramento dos equinos antes e após a indução experimental de endotoxemia, grupo LPS (GLPS), Grupo Mosaprida (GM), Grupo Lipolissacarideo + Mosaprida (GLPS+MOSA).

Tempo (horas)	Avaliações a serem realizadas
T0h	Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação. Antes da indução do quadro de endotoxemia e administração do tratamento.
T0.5h	Após 30 minutos de tratamento. Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação.
T1h	Após 1 hora de tratamento. Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação.
T1.5h	Após 1:30 horas de tratamento. Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação.
T2h	Após 2 horas de tratamento. Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação.

T3h	Após 3 horas de tratamento. Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação.
T4h	Após 4 horas de tratamento. Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação.
T5h	Após 5 horas de tratamento. Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação.
T6h	Após 6 horas de tratamento. Avaliação laboratorial, clínica, ultrassonográfica e auscultação.

5.5.5. Análise Estatística

Os dados foram submetidos a análises estatísticas utilizando o GraphPad Prism 10.4.1. As amostras foram testadas quanto à normalidade pelo teste D'Agostino e Pearson e/ou Kolmogorov-Smirnov. As variáveis foram submetidas à análise de variância tipo Two-Way para testar os fatores tempo, tratamento e a interação entre eles (tempo x tratamento), sendo utilizado o teste de Tukey para comparação entre médias. Para dados não paramétricos, utilizou-se o teste de Friedman para comparação entre os diferentes tempos para cada tratamento e o teste de Kruskal Wallis para comparação entre tratamentos no mesmo tempo, seguidos pelo teste de Dunn para comparação entre as médias. Para todos os testes, adotou-se um nível de significância de $p < 0,05$ (5%).

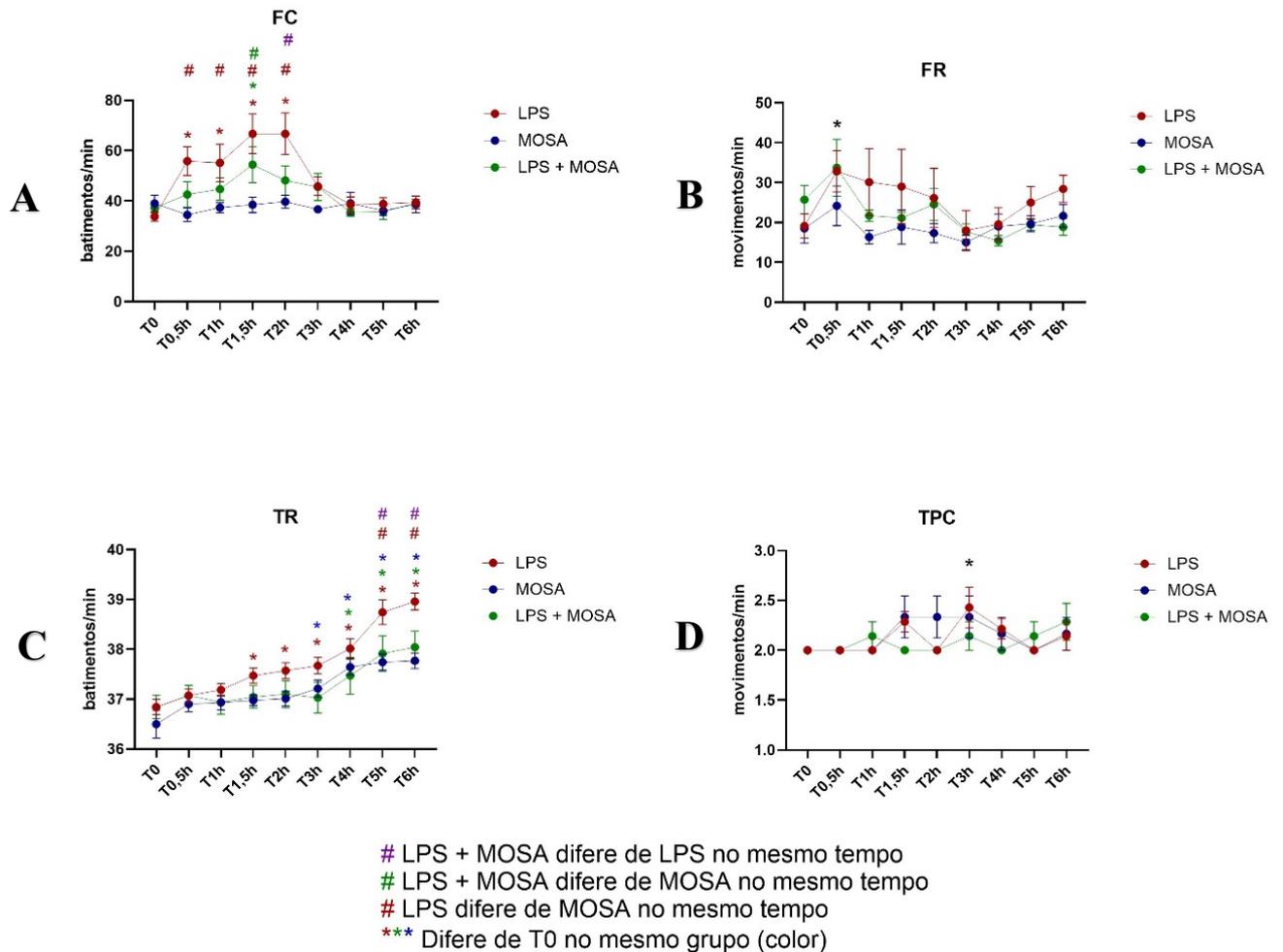
6 RESULTADOS

6.1. Dados paramétricos

Os resultados apresentados nos gráficos evidenciam variações significativas nos parâmetros fisiológicos avaliados; frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura retal (TR) e tempo de preenchimento capilar (TPC), ao longo das 6 horas de monitoramento nos grupos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), GM e GLPS+MOSA. As alterações observadas indicam respostas distintas entre os grupos experimentais, refletindo o impacto do LPS e a interação com o mosaprida sobre os parâmetros hemodinâmicos e fisiológicos avaliados (Figura 02).

Figura 2 – Avaliação de Dados Clínicos Paramétricos ao Longo do Tempo em Diferentes Grupos de Tratamento

Legenda: Alterações na frequência cardíaca (FC) - A; frequência respiratória (FR) - B; temperatura retal (TR) - C; tempo de preenchimento capilar (TPC) - D; em equinos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), mosaprida (GM) e a combinação de ambos (GLPS + MOSA) ao longo de 6 horas (T0 a T6h). Os símbolos indicam diferenças estatísticas significativas: #: GLPS + MOSA difere de GLPS no mesmo tempo (Roxo); #: GLPS + MOSA difere de GM no mesmo tempo (Verde); #: GLPS difere de GM no mesmo tempo (Vermelho); * Difere de T0 no mesmo grupo (indicados por cores correspondentes).



A FC apresentou uma dinâmica característica nos diferentes grupos. No grupo tratado com GLPS, observou-se um aumento significativo na FC já a partir de T0.5h, permanecendo elevada até T2h, em comparação aos grupos GM e GLPS + MOSA, indicando a ativação do sistema cardiovascular como resposta ao LPS. O aumento de FC no grupo GLPS foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$) em T0.5h, T1h, T1.5h e T2h em relação ao GM, e também foi significativamente superior ao grupo GLPS + MOSA no tempo T2h. O grupo GLPS + MOSA apresentou aumento intermediário entre os grupos GLPS e GM, tendo diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com valor de FC menor em relação ao grupo GLPS no tempo T2. Além disso, no grupo GLPS, a FC apresentou aumento significativo em relação ao seu próprio valor basal (T0) em T1h, T1.5h, T2h e T3h (*), refletindo um efeito consistente do LPS sobre este parâmetro, assim como o grupo GLPS + MOSA apresentou aumento significativo em relação ao seu próprio valor basal (T0) apenas no T1,5h (*).

O grupo tratado apenas com GM mostrou uma resposta mais estável, com valores de FC

consideravelmente mais baixos em relação ao grupo GLPS ao longo de todo o período experimental. Não foram observadas diferenças significativas entre os tempos para este grupo, nem diferenças marcantes em relação ao valor basal..

A FR mostrou um padrão distinto em relação à FC. Nos grupos, observou-se um aumento significativo em T0,5h em relação aos grupos, mostrando um efeito exclusivo do tempo não relacionado ao tratamento, o qual pode estar relacionado ao manejo e avaliações dos animais. A FR manteve estável e sem diferenças estatísticas entre os grupos.

A TR apresentou uma elevação progressiva ao longo do tempo em todos os grupos, sendo mais acentuada no grupo tratado com LPS. Neste grupo, observou-se aumento significativo da TR a partir de T1,5h, com valores máximos em T6h. Comparado ao grupo GM, os valores de TR no GLPS foram estatisticamente mais altos em todos os tempos a partir de T5h até T6 (#). Além disso, a TR no GLPS mostrou aumento estatisticamente significativo em relação ao T0 em todos os tempos após T1.5h (*) refletindo a febre induzida pela ativação imune sistêmica desencadeada pelo LPS.

No grupo GM, a TR permaneceu praticamente estável, com elevações mínimas e sem diferenças significativas ao longo do tempo até T3, T4, T5 e T6 onde foi diferente estatisticamente em relação ao T0.

O grupo GLPS + MOSA apresentou valores de TR intermediários, significativamente inferiores ao grupo LPS em T5h e T6h (#), mas ainda superiores aos do GM. Este grupo também apresentou aumentos significativos em relação ao T0 em T4h, T5 e T6h (*), sugerindo que o GM atenua parcialmente a hipertermia induzida pelo LPS.

O TPC apresentou menores alterações ao longo do período experimental em comparação aos demais parâmetros. Nos três grupos, foi observado uma diferença estatística em T3h em relação ao basal T0(*), mostrando um efeito exclusivo do tempo não relacionado ao tratamento.

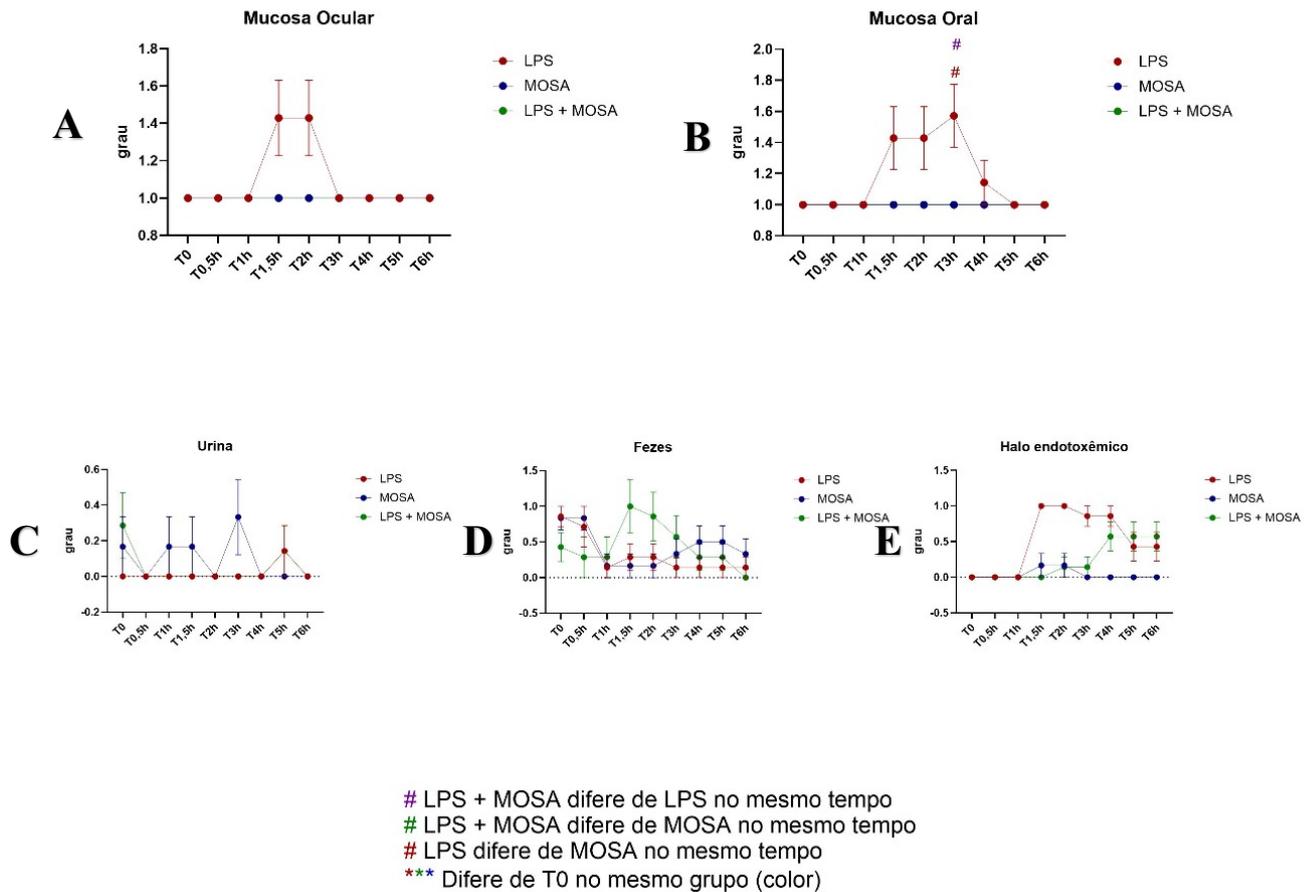
6.2. Dados não paramétricos

Os resultados obtidos nos parâmetros não paramétricos avaliados (mucosa ocular, mucosa oral, urina, fezes e halo endotoxêmico) ao longo das 6 horas de monitoramento nos grupos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), GM, e LPS associado ao mosaprida (GLPS + MOSA) refletem as alterações observadas e indicam respostas distintas entre os grupos experimentais, refletindo

o impacto do LPS e a interação com o mosaprida sobre as avaliações. Apesar de todos os parâmetros apresentarem variações entre os grupos, somente a mucosa oral demonstrou diferenças estatisticamente significativas (Figura 3).

Figura 3 – Avaliação de Dados Clínicos Não Paramétricos ao Longo do Tempo em Diferentes Grupos de Tratamento

Legenda: Alterações nos graus de coloração da mucosa ocular - A; mucosa oral - B; presença de urina - C; características das fezes - D; halo endotoxêmico em equinos - E; em equinos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), mosaprida (GM) e a combinação de ambos (GLPS + MOSA) ao longo de 6 horas (T0 a T6h). Os símbolos indicam diferenças estatísticas significativas: #: GLPS + MOSA difere de GLPS no mesmo tempo (Roxo); #: GLPS + MOSA difere de GM no mesmo tempo (Verde); #: LPS difere de MOSA no mesmo tempo (Vermelho); * Difere de T0 no mesmo grupo (indicados por cores correspondentes).



O grau de alteração da mucosa ocular não apresentou diferenças estatisticamente significativas se mantendo estável com grau 1 (rósea) em todos os grupos.

Os valores do grau de alteração da mucosa oral permaneceram estáveis ao longo do experimento nos grupos GLPS + MOSA e GM. No GLPS o grau de alteração se elevou conforme os tempos, no T3 o GLPS teve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) em relação ao GM, com grau de mucosa mais elevado (hiperêmica). Outrossim, o GLPS + MOSA teve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) no T3 em relação ao GLPS, tendo grau de mucosa mais baixo (rósea).

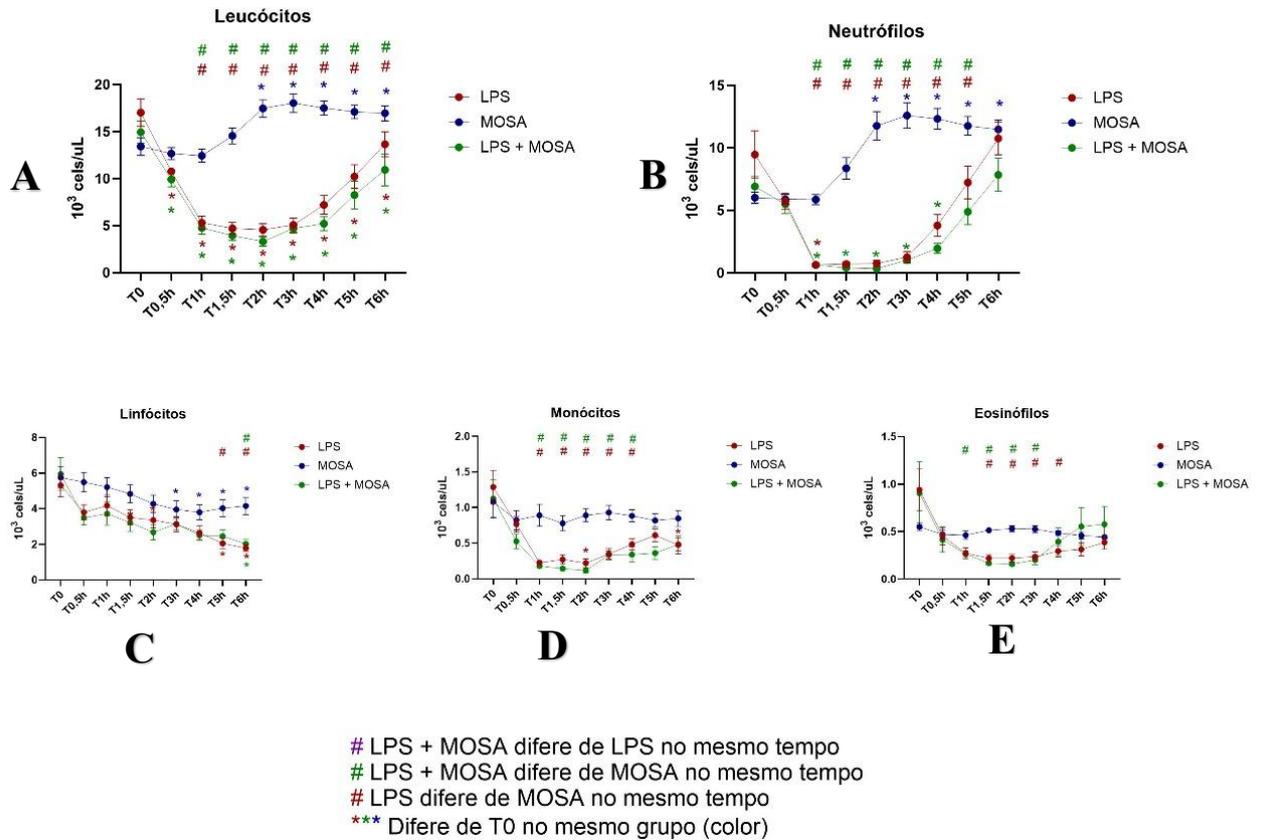
As alterações relacionadas à urina e fezes foram discretas e sem significância estatística em todos os grupos experimentais. O halo endotoxêmico não apresentou diferenças estatisticamente significativas se mantendo estável com grau 1 (ausente) em todos os grupos. Apesar de um aumento no grau de halo endotoxêmico (presente) no GLPS a partir do T1,5h não foi suficiente para uma diferença estatística significativa ($p < 0,05$).

6.3. Dados leucograma

Os resultados apresentados nos gráficos evidenciam as alterações hematológicas em equinos submetidos à endotoxemia experimental induzida por lipopolissacarídeos (GLPS) e os efeitos do tratamento com cloridrato de mosaprida (GM), isoladamente ou em combinação (GLPS + MOSA) (Figura 4).

Figura 4 – Avaliação Leucocitárias em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo

Legenda: Evolução dos parâmetros hematológicos, incluindo contagens de leucócitos - A; neutrófilos - B; linfócitos - C; monócitos - D; eosinófilos - E; em equinos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), mosaprida (GM) e a combinação de ambos (GLPS + MOSA) ao longo de 6 horas (T0 a T6h). Os símbolos indicam diferenças estatísticas significativas: #: GLPS + MOSA difere de GLPS no mesmo tempo (Roxo); #: GLPS + MOSA difere de GM no mesmo tempo (Verde); #: LPS difere de MOSA no mesmo tempo (Vermelho); * Difere de T0 no mesmo grupo (indicados por cores correspondentes).



No parâmetro de leucócitos totais, o GLPS apresentou uma redução significativa no número de leucócitos a partir de T0.5h, atingindo o pico em T2h, seguida de um aumento progressivo que culminou em leucocitose acentuada em T6h. Este comportamento bifásico reflete a supressão inicial seguida de uma resposta inflamatória compensatória típica da endotoxemia. O GLPS mostrou valores significativamente inferiores ao GM nos tempos T1 a T6. O grupo GM não apresentou alterações ao longo do experimento, mantendo valores estáveis e próximos ao basal, entretanto a partir do T2h apresentou diferença significativa ao tempo basal com leucocitose até T6. Já o GLPS + MOSA apresentou um padrão semelhante ao GLPS na fase inicial de redução, mas com uma recuperação mais lenta e menos intensa, evidenciando um efeito modulador do mosaprida na leucocitose tardia. O GLPS + MOSA mostrou valores significativamente inferiores ao GM nos tempos T1 a T6.

Os neutrófilos apresentaram uma redução significativa no GLPS em relação ao GM em T1h até T5h, seguida de um aumento progressivo a partir de T4h, atingindo o pico em T6h. Esse comportamento reflete a mobilização e o recrutamento de neutrófilos como parte da resposta inflamatória aguda. O grupo GM manteve valores constantes durante todo o período experimental, tendo diferença estatística em relação ao tempo a partir do T2, mostrando uma

neutrofilia, enquanto o GLPS + MOSA seguiu o padrão do GLPS, apresentaram uma redução significativa no GLPS + MOSA em relação ao GM em T1h até T5h, seguida de um aumento progressivo a partir de T4h, atingindo o pico em T6h.

Os linfócitos apresentaram uma redução progressiva ao longo do experimento no GLPS, com valores mínimos em T5h e T6h com diferença estatística significativa em relação ao GM, caracterizando uma linfopenia associada à imunossupressão induzida pela endotoxemia. No grupo GM, os valores permaneceram estáveis e próximos ao basal, sem alterações significativas até T2, havendo uma diminuição de linfócitos no T3 até T6 houve diferença estatística em relação ao T0 do mesmo grupo. O GLPS + MOSA mostrou redução semelhante ao GLPS, mas com menor intensidade, sendo que em T4h o valor foi significativamente superior ao GLPS, evidenciando um efeito protetor parcial da mosaprida contra a linfopenia, já no tempo T6 houve diferença estatística significativa em relação ao GM.

No parâmetro de monócitos, o GLPS e GLPS + MOSA apresentaram uma redução estatística significativa em relação ao grupo GM no T1.5h a T4h, com recuperação progressiva a partir de T2h com diferença do T0 no grupo LPS. O GM manteve valores constantes ao longo do experimento, enquanto o GLPS + MOSA apresentou um padrão de recuperação semelhante ao GLPS.

Os eosinófilos apresentaram uma redução estatística significativa no GLPS em relação ao GM em T1.5h, com recuperação em T5. No GM, os valores permaneceram estáveis e constantes durante todo o experimento sem diferença estatística. Enquanto no GLPS + MOSA, apresentou valores em T1.5h a T4h com diferença estatística significativa em relação ao GM, mostrando que no T5h não apresentou diferença em relação ao grupo GM, mostrou recuperação mais rápida em comparação ao GLPS isolado.

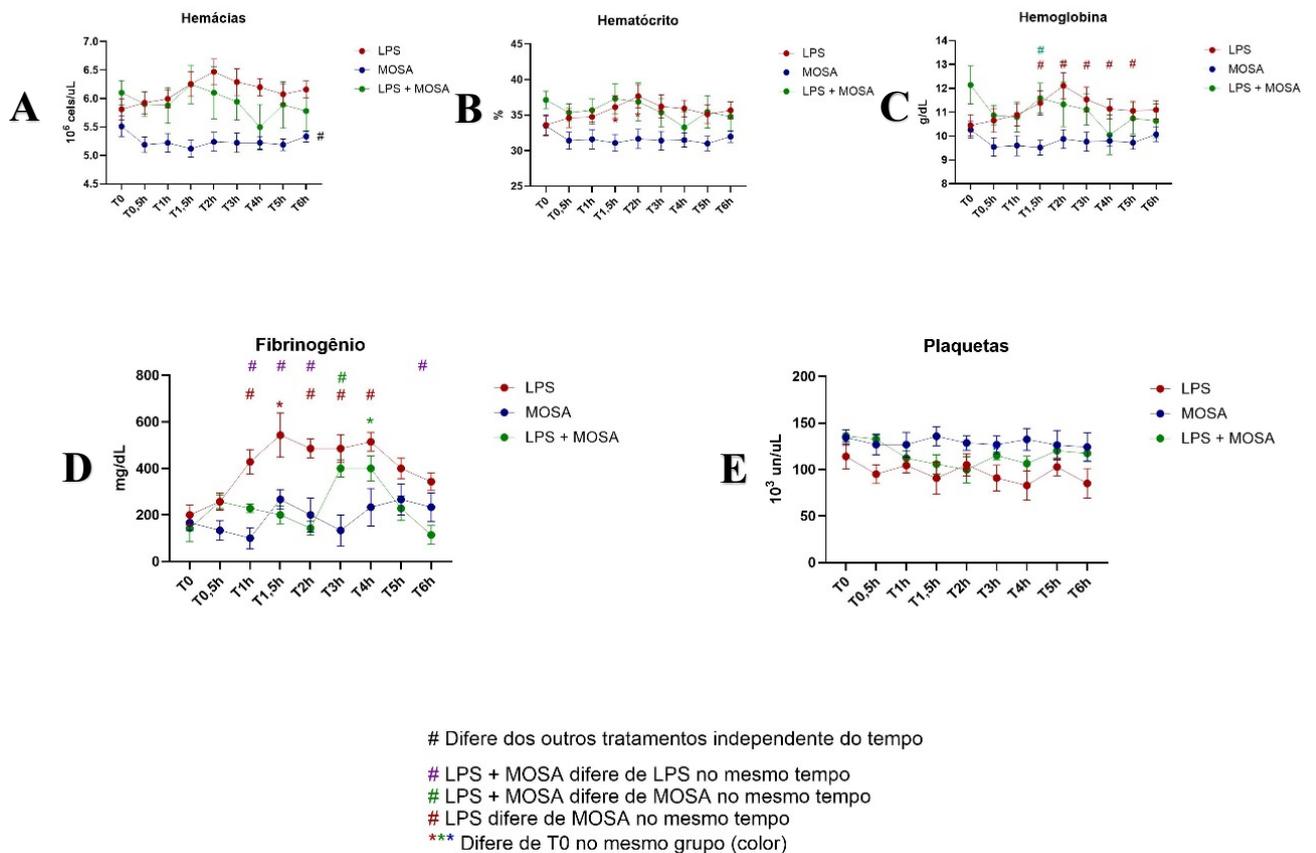
6.4. Dados eritrograma

Os resultados apresentados evidenciam as alterações hematológicas em equinos submetidos à endotoxemia experimental induzida por lipopolissacarídeos (GLPS) e tratados com cloridrato de mosaprida (GM), isoladamente ou em combinação (GLPS + MOSA), com destaque para as diferenças estatísticas observadas (Figura 5).

Figura 5 – Avaliações Hematológicas em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do

Tempo

Legenda: Alterações nos parâmetros de hemácias - A; hematócrito - B; hemoglobina - C; fibrinogênio - D; plaquetas - E; em equinos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), mosaprida (GM) e a combinação de ambos (GLPS + MOSA) ao longo de 6 horas (T0 a T6h). Os símbolos indicam diferenças estatísticas significativas: # (Roxo): GLPS + MOSA difere de GLPS no mesmo tempo; # (Verde): GLPS + MOSA difere de GM no mesmo tempo; # (Vermelho): LPS difere de MOSA no mesmo tempo; * (Azul): Difere de T0 no mesmo grupo (indicados por cores correspondentes).



Nos parâmetros hemácias, hematócrito e plaquetas, não houve diferenças estatísticas entre os grupos, mantendo os valores estáveis durante todo o experimento, sem alterações significativas em relação ao T0.

O GLPS apresentou estatisticamente valores mais elevados de hemoglobina em T1h a T5h em comparação ao GM. O GM mostrou valores estáveis e baixos ao longo de todo o período experimental, sem alterações significativas. Já o GLPS + MOSA apresentou valores intermediários, com diferença estatística significativa apenas no T1.5h em relação ao GM.

O fibrinogênio apresentou aumento significativo no GLPS a partir de T1h, atingindo o pico em T1.5h, e retornando gradativamente aos níveis basais em T5h e T6h. Apresentando diferença estatística significativa em relação ao GM em T1, T2, T3 e T4. Este padrão reflete a ativação inflamatória característica da endotoxemia. O GM manteve valores baixos e constantes durante todo o experimento, sem alterações significativas. O GLPS + MOSA apresentou aumento do fibrinogênio apenas em T3h com diferença estatística em relação ao GM, entretanto nos tempos T1h, T1.5h, T2h e T6h houve diferença estatística em relação ao GLPS, mostrando a capacidade em mitigar os efeitos inflamatórios do LPS no grupo tratado GLPS + MOSA.

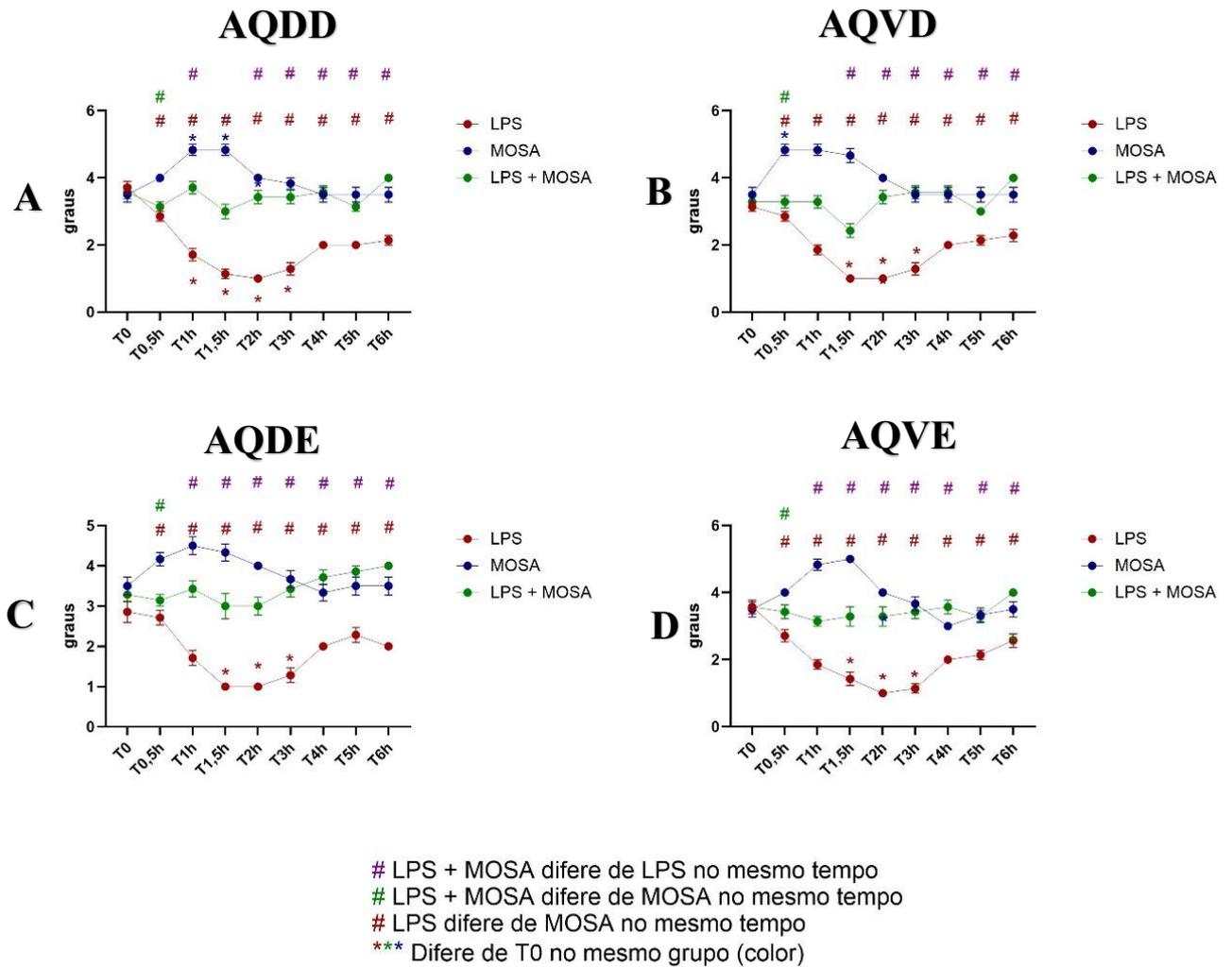
Os dados indicam que os tratamentos com GLPS, GM e GLPS + MOSA não induziram alterações estatisticamente significativas nos parâmetros avaliados, refletindo estabilidade nas funções e morfologias plaquetárias e eritrocitárias. Esses resultados destacam que, sob as condições experimentais avaliadas, os parâmetros analisados não foram sensíveis para detectar efeitos das intervenções ou respostas hematológicas nestes parâmetros mensuráveis.

6.5. Dados motilidade auscultação

Os gráficos apresentados ilustram a dinâmica dos parâmetros AQDD, AQVD, AQDE e AQVE, medidos em graus, ao longo do tempo em diferentes grupos experimentais submetidos a tratamentos distintos GLPS, GM e GLPS + MOSA (Figura 6).

Figura 6 – Avaliações de Auscultação em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo

Legenda: Alterações nos parâmetros de AQDD - A; AQVD - B; AQDE - C; AQVE - D; em equinos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), mosaprida (GM) e a combinação de ambos (GLPS + MOSA) ao longo de 6 horas (T0 a T6h). Os símbolos indicam diferenças estatísticas significativas: #: GLPS + MOSA difere de GLPS no mesmo tempo (Roxo); #: GLPS + MOSA difere de GM no mesmo tempo (Verde); #: LPS difere de MOSA no mesmo tempo (Vermelho); * Difere de T0 no mesmo grupo (indicados por cores correspondentes).



No GLPS, a auscultação da motilidade no AQDD apresentou uma redução significativa dos sons intestinais a partir de T0.5h, atingindo os níveis mais baixos em T2h. A partir de T2h, observou-se uma recuperação gradual, mas os valores permaneceram abaixo dos basais até T6h. Este grupo apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação ao GM do T0.5h até T6. O GM teve motilidade estatisticamente significativa de T0.5h até T6h em relação ao GLPS, com níveis de sons intestinais superiores. Em T0.5h motilidade superior ao GLPS + MOSA com diferença estatística. No grupo GLPS + MOSA, as reduções foram menos pronunciadas e de menor duração, com recuperação mais precoce e valores consistentemente maiores em relação ao GLPS, tendo diferença estatística em relação ao GM apenas no T0.5h com motilidade inferior, nos tempos T1h e T2h a T6h o GLPS+MOSA diferiu estatisticamente do GLPS, com motilidade superior, e sem diferença estatística em relação ao GM indicando que modulou positivamente a motilidade gastrointestinal captada na ausculta deste quadrante.

No grupo GLPS, a auscultação da motilidade no AQVD apresentou uma redução significativa

dos sons intestinais a partir de T0.5h, atingindo os níveis mais baixos em T2h. A partir de T2h, observou-se uma recuperação gradual, mas os valores permaneceram abaixo dos basais até T6h. Este grupo apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação ao GM do T0.5h até T6. O GM teve motilidade estatisticamente significativa de T0.5h até T6h em relação ao GLPS, com níveis de sons intestinais superiores. Em T0.5h motilidade superior ao GLPS + MOSA com diferença estatística. No GLPS + MOSA, as reduções foram menos pronunciadas e de menor duração, com recuperação mais precoce e valores consistentemente maiores em relação ao GLPS, tendo diferença estatística em relação ao GM apenas no T0.5h com motilidade inferior, nos tempos T1.5h a T6h o GLPS+MOSA diferiu estatisticamente do GLPS, com motilidade superior, e sem diferença estatística em relação ao grupo GM indicando que a mosaprida modulou positivamente a motilidade gastrointestinal captada na ausculta deste quadrante.

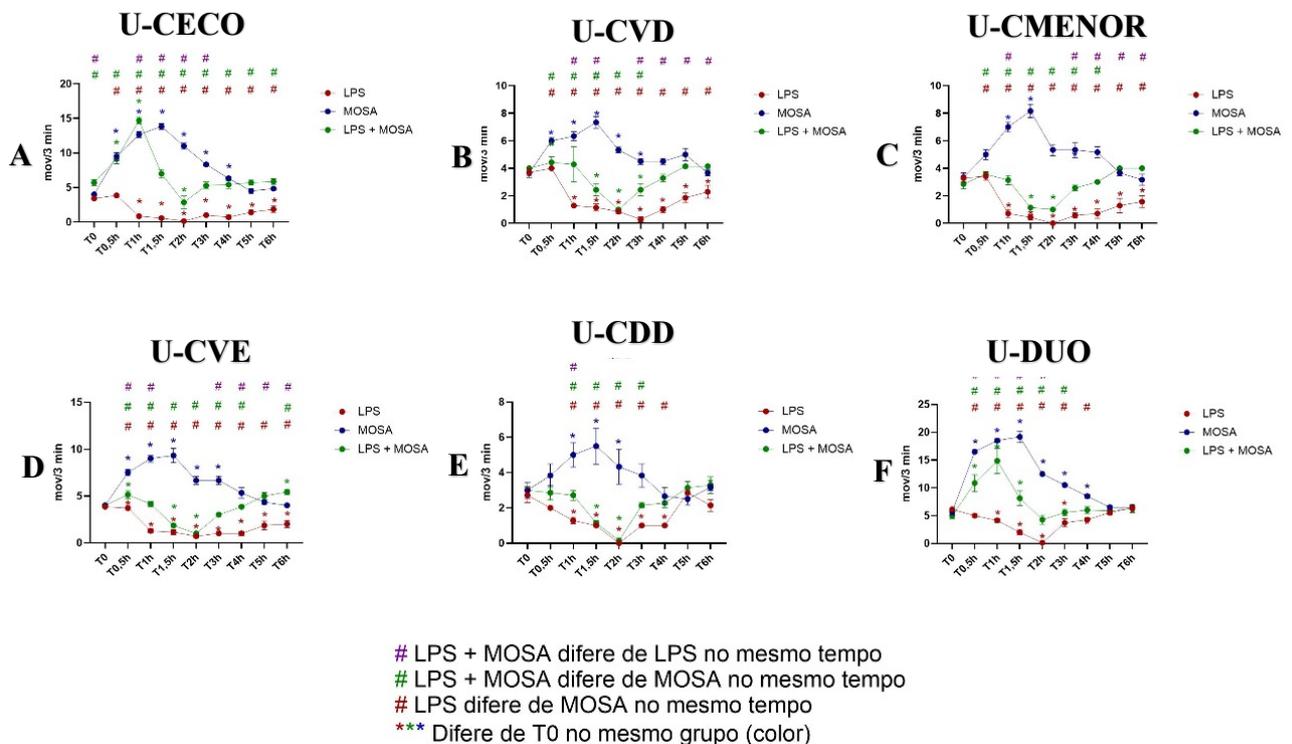
No GLPS, a auscultação da motilidade no AQDE e AQDE apresentou uma redução significativa dos sons intestinais a partir de T0.5h, atingindo os níveis mais baixos em T2h. A partir de T2h, observou-se uma recuperação gradual, mas os valores permaneceram abaixo dos basais até T6h. Este grupo apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação ao GM do T0.5h até T6. O GM teve motilidade estatisticamente significativa de T0.5h até T6h em relação a GLPS, com níveis de sons intestinais superiores. Em T0.5h motilidade superior ao GLPS + MOSA com diferença estatística. No GLPS + MOSA, as reduções foram menos pronunciadas e de menor duração, com recuperação mais precoce e valores consistentemente maiores em relação ao GLPS, tendo diferença estatística em relação ao grupo GM apenas no T0.5h com motilidade inferior, nos tempos T1h a T6h o GLPS+MOSA diferiu estatisticamente do GLPS, com motilidade superior, e sem diferença estatística em relação ao GM indicando que o mosaprida modulou positivamente a motilidade gastrointestinal captada na ausculta deste quadrante.

6.6. Dados motilidade ultrassonografia

Os apresentados analisam a motilidade gastrointestinal via ultrassonografia abdominal transcutânea em diferentes regiões do trato gastrointestinal (ceco, cólon ventral direito, cólon menor, cólon ventral esquerdo, cólon dorsal direito e duodeno) dos grupos submetidos a endotoxemia experimental (GLPS) e tratados com cloridrato de mosaprida (GM), em combinação (GLPS + MOSA), ao longo do tempo (Figura 7).

Figura 7 – Avaliações da Ultrassonografia em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo

Legenda: Alterações nos parâmetros de movimentos em 3 minutos no U-CECO - A; U-CVD - B; U-CMENOR - C; U-CVE - D; U-CDD - E; U-DUO - F; em equinos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), mosaprida (GM) e a combinação de ambos (GLPS + MOSA) ao longo de 6 horas (T0 a T6h). Os símbolos indicam diferenças estatísticas significativas: #: GLPS + MOSA difere de GLPS no mesmo tempo (Roxo); #: GLPS + MOSA difere de GM no mesmo tempo (Verde); #: LPS difere de MOSA no mesmo tempo (Vermelho); * Difere de T0 no mesmo grupo (indicados por cores correspondentes).



No GLPS, a motilidade no US-CECO foi reduzida estatisticamente significativamente em relação ao GM a partir de T0.5h até T6h com os menores valores registrados entre T1h e T2h. A recuperação começou em T2h, mas os valores permaneceram inferiores ao T0 até T6h (*). O GM apresentou uma motilidade progressiva até o T2h, com motilidade superior e diferença estatística significativa em relação ao GLPS em todo experimento. Em relação ao GLPS + MOSA no T0h a T1h com motilidade inferior com diferença estatística. O GLPS + MOSA teve motilidade superior com diferença estatística em relação ao GLPS no T0, T1 a T3h, em relação ao GM teve motilidade superior com diferença estatística no T0h a T1h, já no T1.5h a T6h motilidade estatisticamente significativa inferior.

No grupo GLPS, a motilidade no US-CVD foi reduzida estatisticamente significativamente em relação ao GM a partir de T0.5h até T6h com os menores valores registrados entre T1h e T2h. A recuperação começou em T2h, mas os valores permaneceram inferiores ao T0 até T6h (*). O grupo GM apresentou uma motilidade progressiva até o T1.5h, com motilidade superior e diferença estatística significativa em relação ao GLPS de T0.5h até T6h. O GLPS + MOSA teve motilidade superior com diferença estatística em relação ao GLPS no T1h, T1.5h, T3h a T6h, em relação ao GM teve motilidade inferior com diferença estatística no T0.5h a T3h.

No GLPS, a motilidade no US-CMENOR foi reduzida estatisticamente significativamente em relação ao GM a partir de T0.5h até T6h com os menores valores registrados entre T1h e T2h. A recuperação começou em T2h, mas os valores permaneceram inferiores ao T0 até T6h (*). O GM apresentou uma motilidade progressiva até o T1.5h, com motilidade superior e diferença estatística significativa em relação ao GLPS de T0.5h até T6h. O GLPS + MOSA teve motilidade superior com diferença estatística em relação ao GLPS no T1h, T3h a T6h, em relação ao GM teve motilidade inferior com diferença estatística no T0.5h a T4h.

No GLPS, a motilidade no US-CVE foi reduzida estatisticamente significativamente em relação ao GM a partir de T0.5h até T6h com os menores valores registrados entre T1h e T2h. A recuperação começou em T2h, mas os valores permaneceram inferiores ao T0 até T6h (*). O GM apresentou uma motilidade progressiva até o T1.5h, com motilidade superior e diferença estatística significativa em relação ao GLPS de T0.5h até T6h. O GLPS + MOSA teve motilidade superior com diferença estatística em relação ao GLPS no T0.5h, T1h, T3h a T5h, em relação ao GM teve motilidade inferior com diferença estatística no T0.5h a T4h e T6h.

No GLPS, a motilidade no US-CDD foi reduzida estatisticamente significativamente em relação ao GM a partir de T1h até T4h com os menores valores registrados entre T1h e T2h. A recuperação começou em T2h, mas os valores permaneceram inferiores ao T0 até T4h (*). O GM apresentou uma motilidade progressiva até o T1.5h, com motilidade superior e diferença estatística significativa em relação ao GLPS de T1h até T4h. O GLPS + MOSA teve motilidade superior com diferença estatística em relação ao GLPS no T1h, em relação ao GM teve motilidade inferior com diferença estatística no T1h a T3h.

No GLPS, a motilidade no US-DUO foi reduzida estatisticamente significativamente em relação ao GM a partir de T0.5h até T4h com os menores valores registrados entre T1h e T2h. A recuperação começou em T2h, mas os valores permaneceram inferiores ao T0 até T3h (*). O

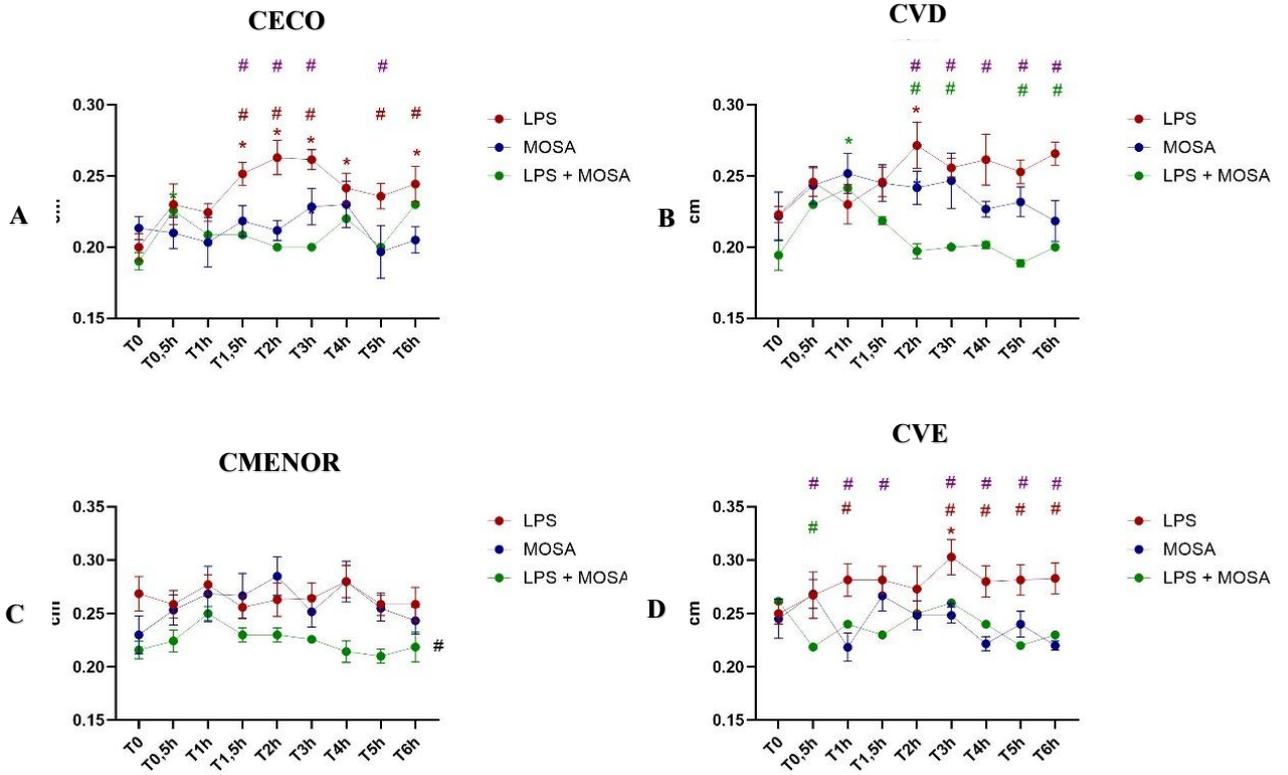
GM apresentou uma motilidade progressiva até o T1.5h, com motilidade superior e diferença estatística significativa em relação ao GLPS de T0.5h até T4h. O GLPS + MOSA teve motilidade superior com diferença estatística em relação ao GLPS no T0.5h a T2h, em relação ao GM teve motilidade inferior com diferença estatística no T0.5h a T3h.

6.7. Dados espessura parede intestinal ultrassonografia

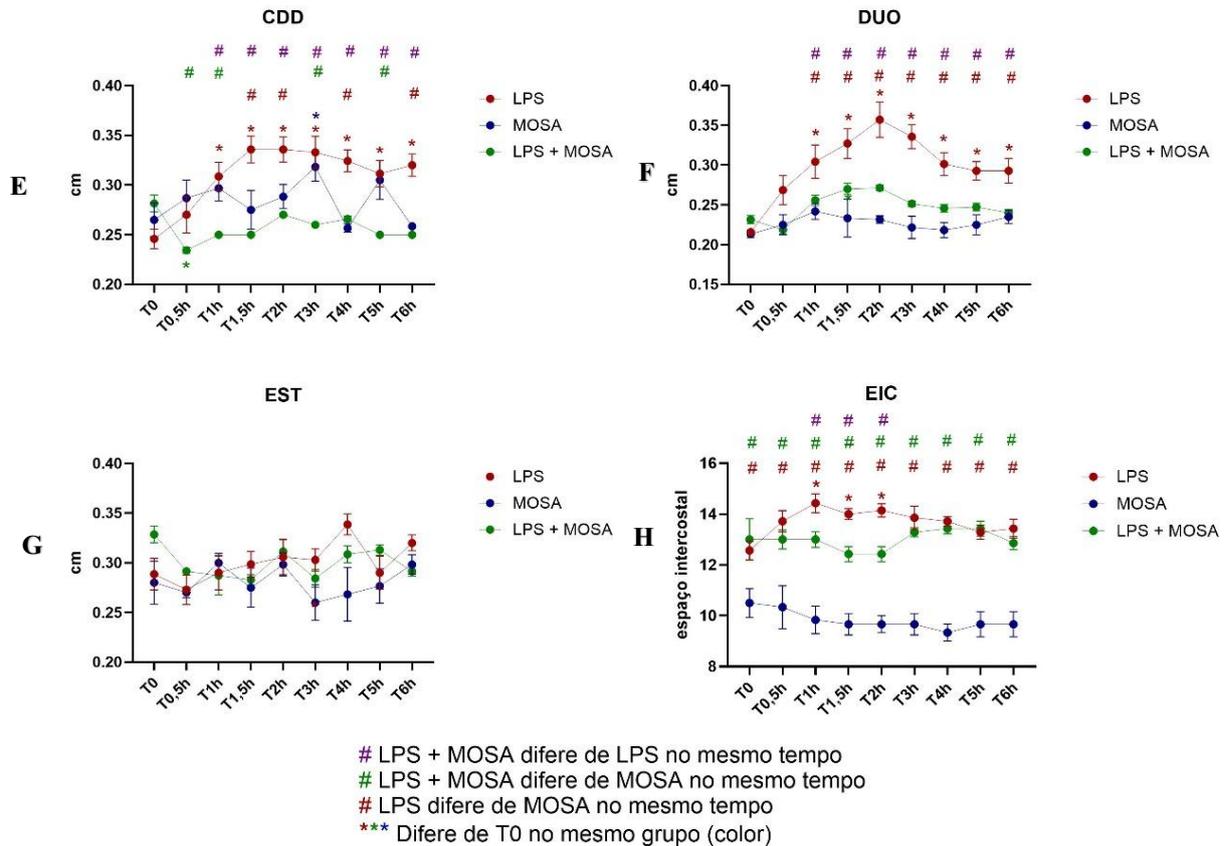
Os gráficos apresentados analisam a espessura da parede intestinal via ultrassonografia abdominal transcutânea em diferentes regiões do trato gastrointestinal (ceco, cólon ventral direito, cólon menor, cólon ventral esquerdo, cólon dorsal direito e duodeno) dos grupos endotoxemia experimental induzida por lipopolissacarídeos (GLPS) e tratados com cloridrato de mosaprida (GM), e combinação (GLPS + MOSA), ao longo do tempo (Figura 8).

Figura 8 – Avaliações da Espessura da Parede Intestinal em Diferentes Grupos de Tratamento ao Longo do Tempo

Legenda: Alterações da espessura da parede intestinal no CECO - A; CVD - B; CMENOR - C; CVE - D; CDD - E; DUO - F; EST - G; EIC - H; em equinos tratados com lipopolissacarídeo (GLPS), mosaprida (GM) e a combinação de ambos (GLPS + MOSA) ao longo de 6 horas (T0 a T6h). Os símbolos indicam diferenças estatísticas significativas: #: GLPS + MOSA difere de GLPS no mesmo tempo (Roxo); #: GLPS + MOSA difere de GM no mesmo tempo (Verde); #: LPS difere de MOSA no mesmo tempo (Vermelho); * Difere de T0 no mesmo grupo (indicados por cores correspondentes).



LPS + MOSA difere de LPS no mesmo tempo
 # LPS + MOSA difere de MOSA no mesmo tempo
 # LPS difere de MOSA no mesmo tempo
 *** Difere de T0 no mesmo grupo (color)



No GLPS, a espessura da parede intestinal do CECO apresentou aumento significativo a partir de T1.5h, atingindo o pico em T1h e permanecendo elevada até T3h. A partir de T4h, houve uma recuperação gradual, mas os valores permaneceram significativamente superior ao basal até T6h (*). Diferenças estatísticas significativas foram observadas em relação ao GM no T1.5h a T3h e T5h a T6h com a parede intestinal com maior espessura. O GM manteve a espessura estável ao longo de todo o experimento, menor espessura da parede intestinal com diferença estatística no T1.5h a T3h e T5h a T6h em relação ao GLPS. O GLPS + MOSA teve diferença estatística significativa com menor parede intestinal em relação ao GLPS nos tempos T1.5h a T3h e T5h, e sem diferença estatística em relação ao GM durante todo o experimento.

No GLPS, a espessura da parede intestinal do CVD apresentou aumento significativo a partir de T2h. Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas em relação ao GM. O GM manteve a espessura estável ao longo de todo o experimento. O GLPS + MOSA teve diferença estatística significativa com menor parede intestinal em relação ao GLPS nos tempos T2h a T6h, e com diferença estatística em relação ao GM no T2h a T3h e T5h a T6h, com menor parede intestinal.

Nos grupos espessura da parede intestinal do CMENOR não foram encontradas diferenças estatísticas significativas.

No GLPS, a espessura da parede intestinal do CVE apresentou aumento significativo no T2h. Foram encontradas diferenças estatísticas significativas em relação ao GM no T1h, T3h a T6h com espessura de parede mais espessa. O GM manteve a espessura estável ao longo de todo o experimento, tendo menor parede, com diferença estatística em relação ao GLPS no T1h, T3 a T6. O GLPS + MOSA teve diferença estatística significativa com menor parede intestinal em relação ao grupo LPS no T0.5h a T1.5h e T3h a T6h, e com diferença estatística em relação ao GM no T0.5h com menor parede intestinal.

No GLPS, a espessura da parede intestinal do CDD apresentou aumento significativo no T1h. Foram encontradas diferenças estatísticas significativas em relação ao GM no T1.5h a T2h, T4h e T6h com maior espessura de parede. O GM manteve a espessura estável ao longo de todo o experimento, tendo menor parede, com diferença estatística em relação ao GLPS no T1.5h a T2h, T4h e T6h. O GLPS + MOSA teve diferença estatística significativa com menor parede intestinal em relação ao GLPS no T1h a T6, e com diferença estatística em relação ao GM no T0.5h a T1h e T3h com menor parede intestinal.

No GLPS, a espessura da parede intestinal do DUO apresentou aumento significativo no T1h. Foram encontradas diferenças estatísticas significativas em relação ao GM no T1h a T6h com maior espessura de parede. O GM manteve a espessura estável ao longo de todo o experimento, tendo menor parede, com diferença estatística em relação ao GLPS no T1h a T6h. O GLPS + MOSA teve diferença estatística significativa com menor parede intestinal em relação ao GLPS no T1h a T6, e sem diferença estatística em relação ao GM durante todo o experimento.

No GLPS, a distensão estomacal foi significativamente maior no T1h em relação ao T0(*). Foram encontradas diferenças estatísticas significativas em relação ao GM durante todo o experimento no T0h a T6h com maior distensão estomacal. O GM manteve a distensão estável ao longo de todo o experimento, tendo menor mensuração, com diferença estatística em relação ao GLPS no T0h a T6h. O GLPS + MOSA teve diferença estatística significativa com menor mensuração em relação ao GLPS no T1h a T2h, em relação ao GM com maior distensão com diferença estatística durante todo o experimento.

7 DISCUSSÃO

Este estudo destaca-se por ser o primeiro a relatar os efeitos procinéticos e moduladores da endotoxemia do cloridrato de mosaprida em equinos submetidos à endotoxemia experimental. A escolha do modelo *crossover* e do delineamento cego contribuiu significativamente para reduzir a variabilidade entre os indivíduos, uma vez que os próprios animais funcionaram como seus controles. Essa abordagem fortalece a validade e a precisão dos resultados, como apontado por Kuehl (2000), sendo amplamente recomendada em estudos experimentais. A administração da terapia no mesmo momento da indução da endotoxemia no GLPS+MOSA foi priorizada na metodologia, uma vez que sua aplicação intensifica as diferenças entre os tratamentos, facilitando a identificação dos efeitos do medicamento. Essa estratégia é amplamente documentada em modelos experimentais de endotoxemia (Radostits et al., 2007; Mackay et al., 1992).

A endotoxemia foi induzida pela infusão intravenosa de 0,03 µg/kg de lipopolissacarídeos (*LPS*) de *Escherichia coli*, dose suficiente para desencadear uma resposta inflamatória sistêmica em equinos, conforme demonstrado por Mackay et al. (1992). Os efeitos da indução obtidos neste estudo foram semelhantes aos parâmetros clínicos e laboratoriais descritos na literatura (Valadão et al., 1995; Oliveira Filho et al., 2011; Holcombe et al., 2016; Urayama et al., 2019; Mendoza-Garcia et al., 2020). Neste estudo também foi observado hipertermia e leucopenia por neutropenia, padrões estes consistentes com os achados de Mendoza-Garcia et al. (2020) e King et al. (1989). A endotoxemia experimental em equinos continua sendo uma ferramenta essencial para estudar condições inflamatórias associadas à disfunção gastrointestinal, como o IPO. Este estudo contribui ao ampliar o entendimento dos efeitos do cloridrato de mosaprida no contexto da endotoxemia, sugerindo seu potencial terapêutico como agente procinético em equinos, alinhando-se a esforços para melhorar o manejo clínico dessas condições (Radostits et al., 2007; Koenig e Cote, 2006).

A endotoxemia é um dos fatores responsáveis pelo desencadeamento do IPO, sendo um desafio na medicina equina. Entre os diversos procinéticos disponíveis destacam-se a lidocaína e a metoclopramida, contudo, esses fármacos apresentam limitações. A lidocaína já demonstrou não ser eficaz em restabelecer a motilidade em cavalos com endotoxemia induzida (Souza et al., 2025; OKAMURA et al., 2008) e a metoclopramida apresenta limitações devido aos seus efeitos colaterais extrapiramidais (OKAMURA et al., 2008). A utilização da mosaprida em

outras espécies tem mostrado resultados promissores quanto à motilidade intestinal. Em bovinos, foi observado que a mosaprida melhora a motilidade ruminal e previne deslocamentos abomasais (Kawashima et al., 2002). Em equinos, estudos demonstram melhora no esvaziamento gástrico e recuperação da motilidade intestinal após cirurgias (Sasaki; Yamada; Okamura, 2005). Em pequenos ruminantes e asininos, como os jumentos, o efeito é dose-dependente e promove a recuperação de disfunções no duodeno e ceco (Gomaa et al., 2013; Zandegiacomo; Vicentini; Tavares, 2016). Esses resultados corroboram os aqui obtidos, que demonstraram o efeito procinético do fármaco testado. A melhora foi evidenciada pela diferença estatística significativa entre os grupos GLPS e GLPS+MOS, pela auscultação, que indicou aumento da atividade motora em todos os quadrantes avaliados. Adicionalmente, os exames de ultrassonografia confirmaram maior motilidade no duodeno e no ceco (OKAMURA et al., 2008). É pertinente discutir as limitações dos métodos utilizados para a monitoração da motilidade, como abordado anteriormente. Embora úteis, esses métodos apresentam restrições que podem influenciar a interpretação dos resultados, demandando cautela e complementação com outros parâmetros diagnósticos.

Com base nos resultados descritos e nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da mosaprida, sua eficácia no tratamento de distúrbios gastrointestinais em endotoxemia experimental pode ser explicada pela rápida absorção e ação terapêutica direcionada à motilidade gastrointestinal. A mosaprida atinge seu pico de concentração plasmática entre 1 e 2 horas após a administração oral em equinos (Okamura et al., 2008; Sasaki et al., 2005), sendo este período coincidente com os momentos de maior aumento de restauração da motilidade intestinal observados no experimento. Sua meia-vida de eliminação, variando entre 2 e 3 horas (Okamura, Sasaki e Fukunaka, 2010), permite uma ação rápida e relativamente breve, ideal para intervenções em quadros agudos como endotoxemia. Os resultados experimentais indicam que os GLPS+MOS, apresentaram recuperação mais precoce e consistente da motilidade intestinal em relação ao GLPS, corroborando com o pico de concentração plasmática apontada em estudos anteriores de acordo com Okamura et al., (2008;) e Sasaki et al., (2005), evidenciando a importância da pronta administração da mosaprida em momentos críticos.

Do ponto de vista farmacodinâmico, a mosaprida atua como um agonista seletivo dos receptores 5-HT₄, promovendo a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas colinérgicas do plexo mioentérico, como descrito por Sasaki, Yamada e Okamura (2005), e Takayama, Yamazaki e Ito (2013). Esse mecanismo resulta no aumento da contratilidade do músculo liso do trato

gastrointestinal, especialmente nas regiões do ceco, cólon e duodeno. Essa ação é fundamental para combater a hipomotilidade intestinal associada à endotoxemia, conforme destacado por Gomaa et al. (2013) e Blikslager et al. (2021). A modulação positiva observada nos parâmetros de motilidade e espessura da parede intestinal nos grupos tratados reforça a relevância clínica da mosaprida no manejo de complicações gastrointestinais agudas, contribuindo para a recuperação funcional e a melhora do prognóstico em equinos submetidos à endotoxemia experimental.

A utilização da mosaprida em outras espécies tem mostrado resultados promissores quanto à motilidade intestinal. Em bovinos, foi observado que a mosaprida melhora a motilidade ruminal e previne deslocamentos abomasais (Kawashima et al., 2002). Em equinos, estudos demonstram melhora no esvaziamento gástrico e recuperação da motilidade intestinal após cirurgias (Sasaki; Yamada; Okamura, 2005). Em pequenos ruminantes e asininos, como os jumentos, o efeito é dose-dependente e promove a recuperação de disfunções no duodeno e ceco (Gomaa et al., 2013; Zandegiacomo; Vicentini; Tavares, 2016).

A elevação da FC nos GLPS é consistente com a ativação do sistema cardiovascular, uma resposta típica da endotoxemia. Essa resposta é mediada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), que promovem aumento da contratilidade cardíaca e vasodilatação periférica. Estudos prévios corroboram essa dinâmica, indicando que a endotoxemia promove aumento sustentado da FC como um reflexo de compensação cardiovascular (Peiró et al., 2010; Lilliehöök et al., 2020). No GLPS+MOS, os valores de FC foram intermediários, sugerindo que a MOSA atenua parcialmente essa resposta, provavelmente devido à sua capacidade de estabilizar a microbiota intestinal e reduzir a translocação bacteriana (Xu et al., 2017).

A TR apresentou aumento significativo no GLPS, reflexo de febre inflamatória mediada por prostaglandinas (PGE₂). Esse achado é amplamente descrito na literatura, que aponta a endotoxemia como fator desencadeador de hipertermia sistêmica por ativação do eixo hipotalâmico (Barton et al., 1999; Mercer et al., 2023). No GLPS+MOS, os valores de TR foram inferiores aos observados no grupo LPS, demonstrando o efeito modulador do MOSA na resposta inflamatória. Este resultado é consistente com estudos que destacam a ação da mosaprida na redução da endotoxemia e estabilização do microbioma intestinal, o que limita a translocação bacteriana e a inflamação sistêmica (Xu et al., 2017). A estabilização da TR no

grupo mosaprida sugere que este tratamento pode prevenir alterações térmicas induzidas por inflamação sistêmica, alinhando-se aos achados de Salem et al. (2016).

As alterações observadas na mucosa oral e ocular foram consistentes com os sinais clínicos descritos por Morris et al. (1981) e Barton et al. (1999). Embora não tenham sido estatisticamente significativas entre os diferentes grupos, a aparente hiperemia no GLPS reforça o impacto da inflamação sistêmica. O TPC, por sua vez, apresentou alterações menos expressivas, reforçando a ideia de que este parâmetro é menos sensível em endotoxemias moderadas, como também observado por Lilliehöök et al. (2020).

Os achados laboratoriais deste estudo corroboram observações anteriores, com redução significativa no número total de leucócitos circulantes nas três primeiras horas após a administração da endotoxina, incluindo a diminuição de neutrófilos segmentados e linfócitos (Valadão et al., 1995; Rosa et al., 2003; Urayama et al., 2019). Estudos em modelos de endotoxemia intraperitoneal mostraram ausência de alterações nos níveis de hemácias, hemoglobina, hematócrito (Peiró et al., 2010), evidenciando a especificidade dos efeitos inflamatórios sobre leucócitos. Após o retorno aos valores basais no momento T6, é provável que coletas subsequentes pudessem revelar leucocitose, como relatado por King et al. (1989) em situações similares.

O comportamento bifásico dos leucócitos totais no GLPS, com redução inicial seguida de leucocitose tardia, é um padrão amplamente descrito na endotoxemia equina (Cook e Blikslager, 2008; Wong et al., 2011). No GLPS+MOS, a recuperação mais precoce dos níveis leucocitários destaca a capacidade do tratamento em mitigar os efeitos inflamatórios, conforme observado por Robertson e Sanchez (2010) e Holcombe et al. (2016). A redução da neutrofilia e da linfopenia no GLPS+MOS também reforça o potencial modulador da mosaprida sobre a resposta inflamatória, corroborando os achados de Morris et al. (1981) e Milligan et al. (2007).

Os resultados deste estudo evidenciam os efeitos amplos da endotoxemia induzida por LPS em equinos e o papel promissor da mosaprida como modulador das respostas inflamatórias e de motilidade. A associação da mosaprida com o LPS mostrou benefícios significativos em vários parâmetros avaliados, indicando seu potencial como adjuvante terapêutico. Estes achados corroboram a literatura existente e destacam a importância de estudos futuros para aprofundar o entendimento dos mecanismos de ação do Mosaprida e sua aplicação em condições inflamatórias (Xu et al., 2017). Os receptores 5-HT4 possuem ações anti-inflamatórias e

moduladoras da liberação de citocinas inflamatórias, contribuindo para a redução de processos inflamatórios locais e sistêmicos (WEGNER; ZERFASS; GOEBEL, 2005).

O papel do receptor 5-HT₄ nas células inflamatórias também é relevante. Esses receptores, ao serem ativados pela mosaprida, modulam a atividade de macrófagos e neutrófilos, reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e promovendo um ambiente mais favorável à recuperação tecidual (Wegner; Zerfass; Goebel, 2005). Estudos em equinos destacam que o uso de agonistas 5-HT₄, como a mosaprida, não apenas melhora a motilidade, mas também contribui para a homeostase imunológica no trato gastrointestinal (Sasaki et al., 2005; Zandegiacomo; Vicentini; Tavares, 2016). O GLPS apresentou neutropenia inicial seguida de neutrofilia tardia, um padrão clássico descrito na literatura (Morris et al., 1981; Peiró et al., 2010), enquanto o GLPS+MOSA evidenciou uma modulação dessa resposta, com menor intensidade nas alterações. A terapia da endotoxemia com mosaprida parece atenuar a mobilização exagerada de neutrófilos, provavelmente devido à ativação dos receptores 5-HT₄, que possuem funções anti-inflamatórias (Sasaki et al., 2005). A linfopenia observada no grupo LPS, reflexo da imunossupressão induzida pela endotoxemia, também foi menos acentuada no grupo LPS + MOSA, sugerindo um efeito protetor do medicamento na preservação dos linfócitos (Xu et al., 2017; Blikslager et al., 2021).

Além disso, monócitos e eosinófilos exibiram padrões de alteração consistentes com seu papel na resposta inflamatória e resolução do quadro. A recuperação mais rápida e equilibrada de monócitos e a recuperação acelerada de eosinófilos no GLPS+MOSA reforçam a hipótese de que a mosaprida pode regular citocinas inflamatórias e favorecer a homeostase celular (Kovac et al., 2020; Sasaki et al., 2008). Esses resultados indicam que a mosaprida não apenas melhora a motilidade gastrointestinal, mas também exerce um efeito modulador na resposta inflamatória hematológica induzida pela endotoxemia.

O aumento significativo de fibrinogênio no GLPS reflete a ativação inflamatória típica da endotoxemia. No GLPS+MOSA, a menor elevação observada sugere efeito anti-inflamatório da mosaprida. O aumento do fibrinogênio nas primeiras horas de endotoxemia é um reflexo da resposta inflamatória sistêmica. Este aumento rápido é mediado pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que estimulam a síntese hepática de proteínas de fase aguda, incluindo o fibrinogênio (Ribeiro et al., 2009). Proteínas como o ferro sérico, haptoglobina e a proteína C-reativa também

contribuem para essa resposta, amplificando os processos inflamatórios locais e sistêmicos (Carraro et al., 2008).

No GM, os níveis de hemoglobina permaneceram estáveis e próximos aos valores basais ao longo do experimento. Esse padrão sugere que a mosaprida não induz alterações significativas na redistribuição de fluidos ou no transporte de oxigênio, reforçando sua segurança no manejo de distúrbios gastrointestinais. Este resultado vai de encontro a estudos prévios que apontam que a mosaprida, ao agir seletivamente sobre os receptores 5-HT₄, promove melhora na motilidade gastrointestinal sem alterar parâmetros cardiovasculares ou hematológicos (Sasaki; Yamada; Okamura, 2005; Takayama; Yamazaki; Ito, 2013).

Esses resultados destacam que o GLPS provoca alterações significativas em todos os parâmetros hematológicos avaliados, com respostas inflamatórias e imunossupressoras características da endotoxemia. O GMOS, isoladamente, não alterou significativamente os parâmetros de leucocitose e neutrofilia, no entanto no GLPS+MOS mostrou efeito modulador se comparado ao GLPS, reduzindo a intensidade de algumas alterações hematológicas, especialmente na linfopenia tardia e recuperação da eosinopenia, sugerindo um potencial efeito protetor. Esses achados reforçam a importância de investigações adicionais para explorar o papel do mosaprida como modulador de respostas inflamatórias e imunológicas.

A análise da motilidade intestinal por ausculta revelou alterações significativas nos quadrantes abdominais, especialmente no quadrante dorsal direito (QDD), onde o ceco apresentou hipomotilidade pronunciada no GLPS, refletindo a interferência da endotoxemia na atividade fermentativa e motilidade cecal, como previamente descrito por Holcombe (2003) e Mitchell et al. (2005). A recuperação mais precoce e consistente observada no GLPS + MOS indica que a mosaprida modulou positivamente a motilidade gastrointestinal nesse quadrante, reforçando seu efeito procinético.

A hipomotilidade observada na auscultação deste estudo é amplamente descrita como um dos efeitos clínicos da endotoxemia em equinos (Oliveira Filho et al., 2011; Mendoza-Garcia et al., 2020). Aos 30 minutos da indução da endotoxemia, verificou-se uma redução significativa na frequência de sons intestinais, como descrito por Valadão et al. (1995). Esse fenômeno pode ser atribuído à ativação do sistema nervoso simpático ou ao aumento das catecolaminas circulantes, que inibem a motilidade intestinal propulsiva, como sugerido por Koenig e Cote (2006).

A motilidade intestinal avaliada por ausculta e ultrassonografia evidenciou redução significativa nos GLPS. Este achado está de acordo com King e Gerring (1991) e Wong et al. (2011), que apontam a hipomotilidade como uma consequência comum da endotoxemia. O tratamento com mosaprida atenuou essas reduções (GLPS+MOS), corroborando o efeito pró-cinético deste agente, que já foi descrito como capaz de estimular a liberação de neurotransmissores excitatórios no trato gastrointestinal (STAKENBORG et al., 2019). A mosaprida demonstrou restaurar parcialmente a motilidade, no GLPS+MOS, corroborando com estudos que indicam seu efeito procinético por meio da ativação dos receptores 5-HT₄ e redução da inflamação entérica (XU et al., 2017).

Os achados da ultrassonografia complementam a avaliação clínica, permitindo observar diretamente a motilidade e alterações estruturais, como distensões e espessamento da parede intestinal nos quadrantes ventral direito (QVD) e dorsal esquerdo (QDE), onde alterações patológicas como hipomotilidade e inflamação são frequentes em endotoxemia (Koenig et al., 2008). No GLPS, a hipomotilidade nesses quadrantes destacou o impacto da endotoxemia sobre o cólon ventral direito e o intestino delgado. No entanto, o GLPS+MOS apresentou melhora mais rápida e consistente, com recuperação parcial da motilidade e menor espessamento da parede intestinal, sugerindo uma modulação efetiva do impacto inflamatório pelo tratamento com mosaprida. Esses achados enfatizam a importância da combinação entre ausculta e ultrassonografia para uma avaliação diagnóstica mais precisa em equinos, conforme descrito por Hudson e Merritt (2008).

A ultrassonografia oferece uma abordagem mais objetiva e detalhada para avaliar a motilidade e o edema intestinal, que são resultantes do processo inflamatório, sendo uma ferramenta essencial para complementar a ausculta. Apesar disso, as dificuldades associadas à variabilidade dos padrões normais e à dependência da habilidade do avaliador continuam sendo desafios para a padronização desta técnica (MITCHELL; MALONE; SAGE, 2005). Os resultados deste estudo destacam a ultrassonografia como uma ferramenta indispensável para avaliar a motilidade gastrointestinal em equinos submetidos à endotoxemia experimental, fornecendo informações diretas e em tempo real sobre as contrações intestinais e edema das alças intestinais. No GLPS, foi observada hipomotilidade significativa em regiões como o ceco e o duodeno, corroborando os efeitos conhecidos da endotoxemia na redução da motilidade (COOK et al., 2020). A recuperação mais rápida e consistente da motilidade no GLPS+MOS demonstra o potencial terapêutico da mosaprida, que atenua os efeitos da endotoxemia ao

restaurar as contrações intestinais. Esses achados reforçam a relevância da ultrassonografia em estudos que avaliam intervenções farmacológicas e alterações funcionais no trato gastrointestinal. A administração da mosaprida evitou a maioria das alterações peristálticas promovidas pelo LPS, demonstrando efeito terapêutico amplamente eficaz.

A análise da espessura da parede intestinal demonstrou aumento significativo no GLPS, refletindo edema associado à inflamação, como descrito por Burrows (1979) e Sanchez (2018). No GLPS+MOSA, a menor espessura da parede intestinal indica um efeito protetor contra a inflamação local, corroborando os achados de Salem et al. (2016) e Kovac et al. (2020). A espessura da parede intestinal apresentou aumento significativo no GLPS, resultado do edema inflamatório e da disfunção das junções celulares epiteliais, como occludina e ZO-1. Estudos prévios identificaram essa alteração como característica da endotoxemia, mediada pela desregulação da barreira intestinal e aumento da permeabilidade (XU et al., 2017; PEIRÓ et al., 2010). No GLPS+MOSA, a menor espessura da parede intestinal evidencia o efeito modulador inflamatório da mosaprida, que estabiliza as junções celulares e reduz o influxo inflamatório, alinhando-se aos achados de Xu et al. (2017).

O tempo de permanência de alimentos no estômago de equinos, entre duas e seis horas, conforme descrito por Van Weyenberg et al. (2006), foi consistente com a duração do experimento, garantindo que os efeitos da endotoxemia e do tratamento pudessem ser avaliados sem interferência de variações dietéticas, mostrando que o esvaziamento gástrico nos grupos não sofreu influência e que o GLPS+MOSA foi eficiente no esvaziamento gástrico comparado ao GLPS.

A avaliação da eficácia do medicamento enfrenta dificuldades metodológicas. A dependência de métodos como auscultação e ultrassonografia, que são limitados em sensibilidade para avaliar alterações sutis na motilidade gastrointestinal, pode levar a interpretações inadequadas dos resultados. A combinação dessas ferramentas com métodos mais precisos, como eletrointestinografia ou estudos avançados de imagem, poderia melhorar a qualidade das conclusões obtidas (Holcombe, 2003; Koenig; Cote, 2006).

O presente estudo não tem como objetivo a avaliação de potenciais efeitos colaterais do uso da mosaprida, um dos principais pontos críticos relacionados ao uso de agonistas de receptores 5-HT₄. Do ponto de vista farmacodinâmico, a mosaprida atua como um agonista seletivo dos receptores 5-HT₄, promovendo a liberação de acetilcolina nas terminações nervosas

colinérgicas do plexo mioentérico, como descrito por Sasaki, Yamada e Okamura (2005), e Takayama, Yamazaki e Ito (2013). Esse mecanismo resulta no aumento da contratilidade do músculo liso do trato gastrointestinal, especialmente nas regiões do ceco, cólon e duodeno. Essa ação é fundamental para combater a hipomotilidade intestinal associada à endotoxemia, conforme destacado por Gomaa et al. (2013) e Blikslager et al. (2021). A modulação positiva observada nos parâmetros de motilidade e espessura da parede intestinal nos grupos tratados reforça a relevância clínica da mosaprida no manejo de complicações gastrointestinais agudas, contribuindo para a recuperação funcional e a melhora do prognóstico em equinos submetidos à endotoxemia experimental. A ausência de avaliação dos efeitos colaterais é uma das limitações deste estudo. Recomendamos investigações futuras quanto ao potencial de arritmias e de lesões hepáticas antes da utilização deste fármaco na prática clínica veterinária.

Embora os resultados deste estudo demonstrem o potencial terapêutico da mosaprida na recuperação da motilidade gastrointestinal em equinos submetidos à endotoxemia experimental, é importante destacar as limitações quanto à aplicação clínica deste fármaco em casos de íleo adinâmico, especialmente na presença de refluxo nasogástrico. A administração oral pode ser inviável em situações de refluxo significativo, onde há acúmulo de conteúdo gástrico e diminuição do esvaziamento, comprometendo a absorção do medicamento no intestino delgado. Além disso, o tempo necessário para a absorção e o início de ação da mosaprida pode limitar sua eficácia em quadros que exigem intervenções mais imediatas. Esses fatores reforçam a necessidade de explorar alternativas, como novas formulações do fármaco para administração em vias parenterais, para viabilizar o uso da mosaprida em condições gastrointestinais graves, incluindo casos de refluxo associado ao íleo adinâmico.

8 CONCLUSÃO

A administração de uma dose única de 2 mg/kg obteve efeitos significativos na motilidade intestinal e nas respostas inflamatórias locais, mesmo em cenários de inflamação sistêmica induzida por LPS. Esses resultados destacam a mosaprida como uma alternativa promissora no manejo de disfunções gastrointestinais em equinos, especialmente em casos clínicos desafiadores associados à endotoxemia. No entanto, pesquisas adicionais são recomendadas para investigar possíveis efeitos colaterais quanto a administrações repetidas do fármaco, possíveis sinergias terapêuticas, visando otimizar seus benefícios clínicos e expandir sua aplicabilidade na prática veterinária.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, J. et al. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 30, n. 8, p. 751-764, 2009.
- ARAÚJO, R. et al. Estudo clínico e laboratorial da fase prodrômica da laminite equina induzida por sobrecarga de carboidrato. *Ciência Rural*, v. 31, n. 5, p. 867-872, 2001.
- BARTON, M. H.; PARVIANI, M. A.; MOORE, J. N. Endotoxemia in horses: Experimental models and clinical cases. *Equine Veterinary Journal*, v. 31, p. 241-254, 1999.
- BERTONHA, F. B.; DANTAS, R. M.; ALVES, G. E. S. Prokinetic therapy in equines: Mechanisms, applications and challenges. *Equine Veterinary Education*, v. 30, n. 2, p. 99-108, 2018.
- BLIKSLAGER, A. T. et al. Postoperative ileus: Comparative pathophysiology and future therapies. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 8, p. 1-12, 2021.
- BLIKSLAGER, A. T.; MAGEE, T.; MOORE, J. Motility disturbances and the role of inflammation in equine colic. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 37, p. 207-225, 2021.
- BLIKSLAGER, A. T.; MOORE, J. N.; WHITE, N. A. Pathophysiology of ischemia and reperfusion injury of the equine intestine: significance to postoperative ileus. *Equine Veterinary Journal*, v. 53, n. 2, p. 140-146, 2021.
- BOSCAN, P.; VAN HOOGMOED, L. M.; FARVER, T. B.; SNYDER, J. R. Evaluation of the effects of the opioid agonist morphine on gastrointestinal tract function in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 67, n. 6, p. 992-997, 2006.
- BURROWS, C. F. Endotoxemia: Clinical observations and experimental studies in the horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 175, n. 10, p. 1139-1145, 1979.
- CARRARO, M. et al. Controle da endotoxemia pela administração de virginamicina em equinos com sobrecarga por carboidratos. *Arquivos de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 60, n. 3, p. 543-550, 2008.

CHEN, J.; MCCALLUM, R. W. Clinical applications of electrogastrography. *American Journal of Gastroenterology*, v. 88, n. 9, p. 1324–1336, 1993.

COHEN, N. D.; LESTER, G. D.; SANCHEZ, L. C.; MERRITT, A. M.; ROUSSEL, A. J. Evaluation of risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 225, n. 7, p. 1070–1078, 2004.

COOK, V. L.; BLIKSLAGER, A. T. Diagnostic and therapeutic implications of prostaglandins in gastrointestinal health and disease. *Equine Veterinary Journal*, v. 40, n. 2, p. 140-147, 2008.

COOK, V. L.; JONES SHULTS, J.; MCDOWELL, M. et al. Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaína. *Equine Veterinary Journal*, v. 40, n. 4, p. 353-357, 2008.

CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T.; BERNARNDI, M. M. *Anestésicos Locais*. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 6 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, cap. 12.

DOHERTY, T. J.; ANDREWS, F. M.; ABRAHA, T. W. et al. Metoclopramide Ameliorates the Effects of Endotoxin on Gastric Emptying of Acetaminophen in Horses. *Canadian Journal of Veterinary Research*, v. 63, p. 37–40, 1999.

EL-SAYED, G. O.; EL-SHAFY, D. N.; EL-SAWAH, S. H. Application of analytical Eco-Scale and Complex-GAPI tools for green assessment of a new simple nanoparticle modified carbon paste electrode method for voltammetric determination of mosapride citrate in pharmaceutical dosage form and human plasma. *Microchemical Journal*, v. 179, p. 107347, 2022.

FAICHNEY, G. J. The use of markers to measure digesta flow from the stomach of sheep fed once daily. *The Journal of Agricultural Science*, v. 94, n. 2, p. 313–318, 1980.

FAICHNEY, G.J. The use of markers to partition digestion within the gastrointestinal tract of ruminants. In: McDONALD, I.W.; WARNER, A.C.I. (Eds.). *Digestion and metabolism in the ruminant*. Armidale: The Univ. of New England Publ. Unit., 1975. 602p.

FREEMAN, D. E. Small intestinal ileus: Pathophysiology and management. *Equine Veterinary Education*, v. 31, n. 2, p. 99-108, 2019.

FREEMAN, D. E.; ENGLAND, G. C. G. Advances in equine gastrointestinal diagnostics and therapeutics. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 26, n. 2, p. 305-323, 2010.

FREEMAN, S. L. Prokinetic drugs in equine colic management. *Equine Veterinary Journal*, v. 51, p. 295-300, 2019.

FREEMAN, S. L.; ENGLAND, G. C. W. Use of diagnostic ultrasonography in equine practice. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 26, n. 2, p. 345-364, 2010.

GERRING, E. L. All wind and water: some progress in the study of equine gut motility. *Equine Veterinary Journal*, v. 23, n. 2, p. 81-85, 1991.

GODOI, F. N.; ALMEIDA, F. Q.; SALIBA, E. O. S.; VENTURA, H. T.; et al. Consumo, cinética digestiva e digestibilidade de nutrientes em equinos atletas alimentados com dietas contendo óleo de soja. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 38, n. 10, 1928-1937, 2009.

GOMAA, N. A.; IBRAHIM, H. M. M.; ISHII, M.; NASSIF, M. N.; EL-KHODERY, S. A. Dose-dependent effects of mosapride citrate on duodenal and cecal motility in donkeys. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, v. 1, p. 51-56, 2013.

GOMAA, N. A.; UHLIG, A.; SCHUSSER, G. F. Effect of Buscopan compositum on the motility of the duodenum, cecum and left ventral colon in healthy conscious horses. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, v. 124, n. 3-4, p.168-174, 2011.

GOMAA, O. H.; EL-GENDY, S. A.; HELAL, S. A. et al. The effects of Buscopan® compositum on intestinal motility in horses. *Equine Veterinary Journal*, v. 43, n. 1, p. 53-58, 2011.

GOMAA, W. H.; KIM, D.; YANG, J.; KIM, H. Comparative effects of prokinetic drugs on the motility of the equine small intestine and cecum. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 36, n. 4, p. 329-335, 2013.

HARVARD. Statistical considerations for a cross-over study where the outcome is a measurement. Harvard T.H. Chan School of Public Health, 2023. Disponível em: <https://www.hsph.harvard.edu>. Acesso em: 20 jan. 2025.

HELLSTROM, M.; ZIEGLER, A.; BLIKSLAGER, A. T. Advances in understanding equine intestinal inflammation and repair. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 37, n. 3, p. 583-601, 2021.

HELLSTROM, P. M.; SUNDQVIST, S.; NORDEGRAAF, A. Mechanisms of prokinetic agents: focus on mosapride. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, v. 14, p. 101-112, 2021.

HENDRICKSON, D. A.; KUPER, A. T.; DAHLBERG, J. Evaluation of intestinal motility using ultrasonography in equines. *Veterinary Surgery*, v. 36, n. 3, p. 321-329, 2007.

HOLCOMBE, S. J. Diagnostic imaging of gastrointestinal diseases in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 19, n. 4, p. 817-844, 2003.

HOLMES, J.R. Electrocardiography in the diagnosis of common cardiac arrhythmias in the horse. *Equine Veterinary Education*, v. 2, p. 24-27, 1990.

HORI, Y.; TSUKAMOTO, A.; MATSUMOTO, K. Effects of mosapride citrate, metoclopramide hydrochloride, lidocaine hydrochloride, and cisapride citrate on equine gastric emptying, small intestinal and caecal motility. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 65, n. 4, p. 407-413, 2003.

HUDSON, N.; MERRITT, A. M. Advances in auscultation techniques in equine colic cases. *Equine Veterinary Journal*, v. 40, n. 6, p. 578-582, 2008.

INDERJEETH, C. A.; BLACKALL, L.; EDWARDS, A. Acoustic monitoring of equine intestinal motility: A novel approach. *Equine Veterinary Journal*, v. 50, n. 6, p. 672-679, 2018.

KAJIURA, N.; TOKUDOME, M.; TSUNEMOTO, M.; MORIMOTO, N. Gastroprokinetic agent, mosapride inhibits 5-HT₃ receptor currents in NCB-20 cells. *European Journal of Pharmacology*, v. 563, n. 1-3, p. 170-173, 2007.

KAWASHIMA, K. et al. Effect of mosapride on ruminal motility in cattle. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 64, n. 4, p. 283-285, 2002.

KING, J. N.; GERRING, E. L. The influence of experimentally induced endotoxaemia on equine gastric emptying and small intestinal transit. *Equine Veterinary Journal*, v. 23, n. 5, p. 319-322, 1991.

KING, L. G.; GERRING, E. L. Endotoxemia in horses: Clinical signs and physiological mechanisms. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 8, n. 3, p. 421-432, 1989.

KOENIG, J. B.; MARTIN, C. E. W.; NYKAMP, S. G.; MINTCHEV, M. P. Use of multichannel electrointestinography for noninvasive assessment of myoelectrical activity in the cecum and large colon of horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 69, n. 6, p. 709–715, 2008.

KOENIG, J.; COTE, N. Advances in the understanding of equine gastrointestinal motility. *The Veterinary Journal*, v. 172, n. 1, p. 39-51, 2006.

KOVAC, M.; ALIEV, R.; POZYABIN, S. et al. Current Strategies for Prevention and Treatment of Equine Postoperative Ileus: A Multimodal Approach. In: RUTLAND, C.; RIZVANOV, A. *Equine Science*. London, United Kingdom: IntechOpen, 2020.

LE JEUNE, S. S.; WHITCOMBE, J. S. Abdominal ultrasonography in horses. *Equine Veterinary Education*, v. 26, n. 7, p. 380-390, 2014.

MACKAY, R. J.; GRANSTROM, D. E.; SAVILLE, W. J. Experimental induction of endotoxemia in horses: Clinical and pathological effects. *American Journal of Veterinary Research*, v. 53, n. 3, p. 537-543, 1992.

MARRET, E.; ROLIN, M.; BEAUSSIER, M. et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *British Journal of Surgery*, v. 95, p. 1331–1338, 2008.

MARUTA, K.; KOBAYASHI, K.; INOUE, T. Pharmacokinetics of the gastroprokinetic agent mosapride citrate after single oral administration in horses. *Equine Veterinary Journal*, v. 35, n. 1, p. 42-45, 2007.

McGOWAN, C. M.; WELCH, A. N. An evaluation of the use of cisapride in horses with chronic grass sickness (equine dysautonomia). *Veterinary Record*, v. 153, n. 1, p. 26-29, 2003.

MENDOZA-GARCIA, M.; LOPEZ-LOPEZ, A.; ZARAGOZA, E. Experimental models of endotoxemia in equines: Clinical and biochemical observations. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 34, n. 4, p. 1554-1562, 2020.

- MILLIGAN, M.; BEARD, W.; KUKANICH, B. et al. The Effect of Lidocaine on Postoperative Jejunal Motility in Normal Horses. *Veterinary Surgery*, v. 36, p.214–220, 2007.
- MITCHELL, C. E.; WILSON, J. A.; SAUNDERS, D. Mosapride citrate in clinical settings: Mechanisms and outcomes. *Veterinary Record*, v. 157, n. 12, p. 365-371, 2005.
- MITCHELL, R. D.; MALONE, E. D.; SAGE, A. M. Diagnostic ultrasonography of equine gastrointestinal tract. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 21, n. 2, p. 527-550, 2005.
- MOORE JN, BARTON MH. Treatment of endotoxemia. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 1998;14(3):537-551.
- MOORE, J. N.; BARTON, M. H. Endotoxemia in horses: Mechanisms and clinical implications. *Equine Veterinary Education*, v. 15, n. 5, p. 319-324, 2003.
- MOORE, J. N.; VANDENPLAS, M. Advances in equine endotoxemia management. *Equine Veterinary Education*, v. 26, n. 6, p. 310-318, 2014.
- MORRIS, D. D. Endotoxemia in horses. *Equine Veterinary Journal*, v. 23, n. 3, p. 118-124, 1991.
- NAYLOR, J. M.; POIRIER, K. L.; HAMILTON, D. L.; DOWLING, P. M. The Effects of Feeding and Fasting on Gastrointestinal Sounds in Adult Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 20, n. 6, p. 1408–1413, 2006.
- NIETO, J. E.; RAKESTRAW, P. C. Intestinal Motility and Transit. *In: The Equine Acute Abdomen*, 3 ed. John Wiley & Sons, 2017. p. 78–95.
- OKAMURA, K. et al. The prokinetic effect of mosapride citrate on horse gastric emptying rates. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 70, p. 627-628, 2008.
- OKAMURA, K.; SASAKI, N.; MACHIDA, N.; KANESHIGE, T.; YAMADA, H. The effect of mosapride citrate on gastric emptying in horses. *Journal of Veterinary Medical Science*, Tokyo, v. 70, n. 9, p. 989-991, 2008
- OKAMURA, K.; SASAKI, N.; AIDA, H. Pharmacological effects of mosapride citrate on equine gastrointestinal motility. *Equine Veterinary Journal*, v. 41, n. 3, p. 235-241, 2009.

OKAMURA, K.; SASAKI, N.; FUKUNAKA, M.; YAMADA, H.; INOKUMA, H. Pharmacokinetics of the gastroprokinetic agent mosapride citrate after single oral administration in horses. *Journal of Veterinary Medicine Science*, v. 72, p. 1023-1026, 2010.

OKAMURA, Y.; SASAKI, N.; FUKUNAKA, K. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mosapride in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 31, p. 255-262, 2008.

OLIVEIRA-FILHO, J. P.; HERNANDES, J. A.; SIQUEIRA, M. E. Pathophysiological aspects of equine endotoxemia. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 31, n. 1, p. 37-45, 2011.

PEIRÓ, J. R.; VALADÃO, C. A. A.; OLIVEIRA-FILHO, J. P. The role of endotoxins in equine colic: Pathophysiology and clinical aspects. *Equine Veterinary Journal*, v. 34, p. 292-299, 2002.

PHILLIPS, J.; KIMURA, S.; WILLIAMS, R. The prokinetic effect of mosapride citrate on horse gastric emptying rates. *Journal of Equine Science*, v. 15, n. 1, p. 34-39, 2004.

PUCHALO, M.; WARREN, L.; LONGO, F. Use of C-acetate breath test for assessment of gastric emptying in horses. *Equine Veterinary Journal*, v. 41, n. 3, p. 278-283, 2009.

RADOSTITS, O. M.; GAY, C. C.; BLOOD, D. C. *Veterinary medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats*. 10. ed. Londres: Saunders, 2007.

RIBEIRO, M. J.; MARTINS, L. C.; ARAÚJO, R. Concentrations of fibrinogen plasmatic, alkaline phosphatase in serum, and peritoneal fluid of horses subjected to a positional and invaginating enterorrhaphies in the descending colon. *Ciência Rural*, v. 39, n. 8, p. 2456-2461, 2009.

SANCHEZ, L. C. Management of postoperative ileus. *Equine Veterinary Journal*, v. 50, n. 6, p. 748-756, 2018.

SARTORI, V. C. Avaliação da infusão contínua de lidocaína em equinos submetidos à distensão ileal. 2014. 71f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias Unesp, Jaboticabal.

SASAKI, N. et al. Effects of orally administrated mosapride on the motility of horse small intestine. *Journal of Equine Science*, v. 15, p. 81-84, 2004.

SASAKI, N.; OKAMURA, K.; AIDA, H. Mechanisms of action and clinical applications of mosapride citrate in equines. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 21, n. 3, p. 365-382, 2008.

SASAKI, N.; OKAMURA, K.; AIDA, H. Pharmacological modulation of equine gastrointestinal motility: Focus on the role of 5-HT₄ receptors. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 21, n. 3, p. 365-382, 2005.

SASAKI, N.; OKAMURA, K.; AIDA, H. Prokinetic effects of mosapride citrate on the equine gastrointestinal tract: An experimental study. *Equine Veterinary Journal*, v. 37, n. 4, p. 342-346, 2005.

SASAKI, N.; YAMADA, H.; OKAMURA, K. Effects of mosapride, a 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist, on electrical activity of the small intestine and cecum in horses. *American Journal of Veterinary Research*, v. 66, p. 1321-1323, 2005.

SASAKI, N.; YAMADA, H.; OKAMURA, K.; INOKUMA, H. 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, p. 302-308, 2008.

SASAKI, N.; YAMADA, H.; OKAMURA, Y. Mosapride improves equine gastrointestinal motility. *Equine Veterinary Journal*, v. 37, n. 2, p. 165-171, 2005.

SENIOR, J. M.; SHARPE, D.; LEBLANC, M. Mechanisms of intestinal barrier disruption in equine endotoxemia. *Equine Veterinary Journal*, v. 43, n. 3, p. 271-278, 2011.

SIGMA-ALDRICH. Lipopolysaccharides from *Escherichia coli* O55:B5. St. Louis, MO, 2023. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com>. Acesso em: 20 jan. 2025.

SONG, B. G. et al. Risk of domperidone induced severe ventricular arrhythmia. *Scientific Reports*, v. 10, p. 12158, 2020.

SONG, Y.; ZHANG, H.; LIU, S.; WANG, L. A review of the safety and efficacy of prokinetic agents for equine gastrointestinal disorders. *BMC Veterinary Research*, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2020.

SOUSA, L. N.; WINTER, I. C.; VARELA, D. D.; LUVISON, E. Z.; GUZMÁN, J. F. C.; MACHADO, A. M. V.; FIGUEIREDO, R. D. V.; PENA, G. T.; DOS SANTOS, A. C. S.; FALEIROS, R. R.; CARVALHO, A. M. Lidocaine's Ineffectiveness in Mitigating Lipopolysaccharide-Induced Pain and Peristaltic Effects in Horses. *Animals*, Basel, v. 14, p. 3147, 2024.

SPIGEL, J.; GREENE, T.; BARRY, A. Advances in acoustic monitoring technologies for equine gastrointestinal evaluation. *Veterinary Record*, v. 175, n. 10, p. 265-272, 2014.

SYKES, B. W.; FURR, M. O. Understanding and managing endotoxemia in horses. *Equine Veterinary Journal*, v. 37, n. 4, p. 247-253, 2005.

TADANO, K. et al. Effects of 5-HT₄ receptor agonists, cisapride and mosapride citrate on electrocardiogram in anaesthetized rats and guinea-pigs and conscious cats. *Japanese Journal of Pharmacology*, v. 79, n. 1, p. 111-116, 1999.

TAFFAREL, M. O.; LUNA, S. P. L.; OLIVEIRA, F. A. et al. Refinement and partial validation of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in horses. *BMC Vet Res.*, v. 11, n. 83, p. 1-12, 2015. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0395-8>

TAKAYAMA, I.; YAMAZAKI, H.; ITO, M. The 5-HT₄ agonists cisapride, mosapride, and CJ-033466, a novel potent compound, exhibit different human ether-a-go-go-related gene (hERG)-blocking activities. *European Journal of Pharmacology*, v. 715, n. 1-3, p. 1-7, 2013.

TÜRLER, A.; EHRBORG, T.; GRANT, L. et al. Pathophysiology of postoperative ileus: Inflammatory mediators and intestinal motility. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 293, n. 3, p. G766-G773, 2007.

VALADÃO, C. A.; GARCIA, J. R.; MENDES, L. C. Effects of endotoxemia on equine intestinal motility. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v. 32, n. 3, p. 321-329, 1995.

VAN DEVENTER, S. J.; TEN CATE, J. W.; TYTGAT, G. N. Review: Endotoxemia and its clinical implications. *Gut*, v. 29, n. 9, p. 1193-1198, 1988.

VANDEBROEK, R.; DAVIDSON, M.; SMITH, J. Advances in biosensor technologies for equine motility assessment. *Journal of Equine Science*, v. 30, n. 1, p. 11-19, 2019.

WEGNER, M.; ZERFASS, P.; GOEBEL, W. Mosapride in gastrointestinal disorders: pharmacological profile and clinical implications. *Clinical Pharmacology in Gastrointestinal Disorders*, v. 23, p. 67-74, 2005.

WILLIAMS, C. A.; COLLIN, S. S.; MARTINEZ, B. Doppler ultrasonography for equine gastrointestinal assessment. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 31, n. 1, p. 49-57, 2011.

WONG, C. C.; DAVIS, J. L.; WHITE, N. A. Pharmacologic therapies for postoperative ileus in the horse. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v. 27, n. 1, p. 129-141, 2011.

XU, C.; LI, Y.; ZHANG, M. Modulation of gut microbiota and inflammation by mosapride in endotoxemic equines. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 31, n. 4, p. 1115-1123, 2017.

YAMASHITA, Y.; TAKAYAMA, Y.; ITO, K. Mosapride and its role in the regulation of intestinal inflammation and motility. *Veterinary Pharmacology*, v. 15, p. 329-335, 2017.

YOKOYAMA, T.; MURASE, H.; TSUMURAYA, K. Effects of mosapride, a 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist, on electrical activity of the small intestine and cecum in horses. *Research in Veterinary Science*, v. 80, n. 3, p. 333-338, 2006.

ZANDEGIACOMO, T.; VICENTINI, R.; TAVARES, L. Dose-dependent effects of mosapride citrate on duodenal and cecal motility in donkeys (*Equus asinus*). *Acta Veterinaria Scandinavica*, v. 58, n. 1, p. 78-85, 2016.