

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**LIMIAR NOCICEPTIVO MECÂNICO NOS CASCOS DE EQUINOS
HÍGIDOS SUBMETIDOS À ANALGESIA EPIDURAL COM METADONA
ISOLADA OU COADMINISTRADA COM DEXMEDETOMINDINA**

CAMILA ANGELA MARQUES

VILA VELHA
AGOSTO / 2023

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**LIMIAR NOCICEPTIVO MECÂNICO NOS CASCOS DE EQUINOS
HÍGIDOS SUBMETIDOS À ANALGESIA EPIDURAL COM METADONA
ISOLADA OU COADMINISTRADA COM DEXMEDETOMINDINA**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

CAMILA ANGELA MARQUES

VILA VELHA
AGOSTO / 2023

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

M3571 Marques, Camila Angela
Limiar nociceptivo mecânico nos cascos de equinos hípidos submetidos à analgesia epidural com metadona isolada ou coadministrada com dexmedetomidina / Camila Angela Marques – 2023.
49 f.: il.

Orientadora: Thaís Gomes Rocha.
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Vila Velha, 2023.
Inclui bibliografias.

1. Medicina Veterinária. 2. Equino. 3. Medicamentos – efeitos colaterais. I. Rocha, Thaís Gomes. II. Universidade Vila Velha. III. Título.

CDD 636.89

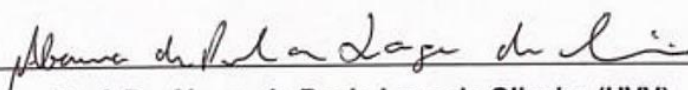
CAMILA ANGELA MARQUES

**LIMIAR NOCICEPTIVO MECÂNICO NOS CASCOS DE EQUINOS
HÍGIDOS SUBMETIDOS À ANALGESIA EPIDURAL COM METADONA
ISOLADA OU COADMINISTRADA COM DEXMEDETOMINDINA**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha como pré-requisito do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Aprovada em 30 de agosto de 2023.

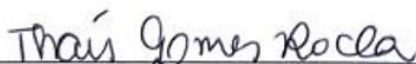
Banca Examinadora:



Prof. Dr. Alvaro de Paula Lage de Oliveira (UVV)



Prof. Dr. Rafael Resende Faleiros (UMG)



**Profa. Dra. Thais Gomes Rocha (UVV)
Orientadora**

**A Deus e a minha família, razões da minha
existência e alicerces da minha vida.**

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por ser luz em meus caminhos, pelo discernimento, coragem, força e perseverança para que eu pudesse prosseguir e não desanimar frente aos obstáculos.

Aos meus pais, Carlos Angelin Marques e Rita de Cássia Modolo Marques, pilares da minha vida, pelo amor incondicional, pelos valores ensinados, pelo exemplo de caráter e por toda confiança, minha eterna gratidão.

A minha irmã, Carla Adriana Marques, pelo exemplo de perseverança, por todo suporte e incentivo, pela paciência, companheirismo e apoio nos momentos difíceis.

A minha orientadora, Profa. Dra. Thaís Gomes Rocha, pela orientação desde a residência, compartilhando seus conhecimentos, paciência e atenção.

Ao Profs. e amigos Alvaro de Paula Lage de Oliveira e Júlia da Penha Piccoli Rangel, responsáveis por toda rede de apoio, por estenderem as mãos e abraçarem todas as minhas dificuldades e medos. Acompanharam e me instruíram desde o desenvolvimento da ideia até a completa execução. Dedicaram o seu tempo, a sua paciência e se colocaram dispostos a tudo precisei. Sem vocês nada disso teria acontecido, gratidão.

Ao prof. Renan Silva de Carvalho e toda equipe da Eco Fazenda Experimental da Universidade Vila Velha, por toda ajuda e disponibilidade em colaborar com cada etapa do projeto.

As amizades sinceras construídas ao longo dessa jornada, pela convivência, companheirismo, carinho e por todos os momentos felizes compartilhados.

Enfim, a todos que acreditaram, torceram e contribuíram para o alcance dessa conquista em minha vida.

A todos, os meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1. Dor em pacientes equinos.....	12
2.2. Analgesia epidural caudal.....	15
2.3 Opioides.....	16
2.4. Agonistas α -2 adrenérgicos.....	17
2.5. Limiar nociceptivo mecânico e algometria de pressão.....	19
3. HIPÓTESES.....	20
4.OBJETIVOS.....	20
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
5.1. Cavalos.....	21
5.2. Delineamento experimental e tratamento.....	22
5.3. Modelo de exposição do extrato lamelar.....	22
5.4. Via epidural caudal.....	24
5.4. Parâmetros avaliados.....	24
5.4.1. Limiar nociceptivo mecânico e áreas avaliadas.....	24
5.4.2. Sedação.....	26
5.4.3. Motilidade intestinal.....	28
5.4.4. Parâmetros físicos.....	28
5.5.5. Análise estatística.....	28
6. RESULTADOS.....	29
7. DISCUSSÃO.....	33
8. CONCLUSÃO.....	37
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Imagem ilustrativa das etapas da nocicepção segundo Guedes (2017), com adaptações. Após o estímulo nociceptivo ocorre a transdução (1) em potenciais de ação, que são conduzidos pelas fibras nervosas aferentes primárias (fibras C e fibras A δ) (2) até neurônios sinalizadores da dor no corno dorsal da medula espinhal (3). No corno dorsal da medula espinhal ocorre a modulação e projeção para o SNC (4). No SNC o estímulo causa a percepção consciente (5) e inicia a modulação descendente do sinal de dor (6).....13
- Figura 2** - Técnica de perfuração na região dorsal da muralha do casco, utilizando uma broca de aço inoxidável de 10 mm de diâmetro (previamente esterilizada em autoclave) acoplada em uma parafusadeira elétrica com velocidade regulável em um ângulo de 90° com o casco (A). Perfuração na muralha dorsal (distância de 2 cm da banda coronária), abrangendo somente o extrato externo e médio do casco, chegando próximo ao extrato interno sem danificá-lo (B).....23
- Figura 3** - Dinamômetro digital portátil (Instrutherm 20kgf DD - 2000, São Paulo/Brasil) com bastão de extensão de 12 cm e leitura realizada em quilogramas (1); ponteira tipo cone (2); ponteira tipo talhadeira (3). Ponteiras estão evidenciadas em tamanho maior.....25
- Figura 4** - Áreas de pele integra (sem tricotomia) em regiões do bulbo do talão lateral (Blat) (ponto vermelho) e medial (Bmed) (ponto azul) (A). Aplicação do dinamômetro portátil em região lamelar dorsal do casco (LD) (B).....26

LISTA DE TABELAS

- Quadro 1** - Escala de classificação numérica (ECN) para avaliação do grau de sedação com base na ataxia, resposta tátil e acústica em cavalos. Adaptação Ringer et al. (2013) e Gozalo-Marcilla et al. (2017), considerando-se 0- sem nenhum sinal de sedação; 1- sedação leve; 2- sedação moderada; e 3- sedação profunda.....27
- Tabela 1** - Média e desvio-padrão do limiar nociceptivo mecânico (LNM) em quilogramas (kg) das regiões do bulbo lateral (BLat), bulbo medial (BMed) e lâmina dorsal do casco (LD) dos membros torácicos e pélvicos de quatro equinos submetidos a dois tratamentos experimentais: aplicação epidural de metadona (MET) e metadona associada a dexmedetomidina (METDEX) nos tempos basal, 10, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.....30
- Tabela 2** - Média e desvio padrão das ondas peristálticas intestinais do ceco e colón ventral esquerdo (CVE) em quatro equinos submetidos a dois tratamentos experimentais: aplicação epidural de metadona (MET) e metadona associada a dexmedetomidina (METDEX) nos tempos basal, 10, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.....31
- Tabela 3** - Média e desvio padrão da escala de classificação numérica (ECN) do grau de sedação. Sendo score do grau de ataxia (0-3), estímulo tátil (0-3), estímulo acústico (0-3) e altura da cabeça (cm) em relação ao solo (ACab) em quatro equinos submetidos a dois tratamentos experimentais: aplicação epidural de metadona (MET) e metadona associada a dexmedetomidina (METDEX) nos tempos basal, 10, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.....31
- Tabela 4** - Média e desvio padrão da altura (cm) da cabeça em relação ao solo (ACab) em quatro equinos submetidos a dois tratamentos experimentais: aplicação epidural de metadona (MET) e metadona associada a dexmedetomidina (METDEX) nos tempos basal, 10, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.....32

LISTA DE ABREVIATURAS

μ - receptor mu
 μ g- micrograma
AAEP- American Association of Equine Practitioners
Blat - região da pele no bulbo lateral
Bmed - região da pele no bulbo medial
bpm – batimentos por minuto
CEUA: Comissão de Ética no Uso de Animais
cm - centímetros
Co1- vertebra coccígea 1
Co2- vertebra coccígea 2
FC - frequência cardíaca
FR - frequência respiratória
GABA - ácido gama-aminobutírico
IASP - Associação Internacional para o Estudo da Dor
kg- quilograma
LD - região lamelar dorsal, distante 2 cm da banda coronária
LNM - limiar nociceptivo mecânico
MET- metadona
METDEX- metadona + dexmedetomidina
mg- miligrama
MI - motilidade intestinal
mL - mililitro
MPD- membro pélvico direito
MPE- membro pélvico esquerdo
mpm – movimentos por minuto
MTD - membro torácico direito
MTE - membro torácico esquerdo
NaCl - cloreto de sódio
SNC - sistema nervoso central
TR - temperatura retal
 α - receptor alfa
 δ - receptor sigma
 κ - receptor kappa

RESUMO

MARQUES, CAMILA ANGELA., M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, agosto de 2023. **LIMIAR NOCICEPTIVO MECÂNICO NOS CASCOS DE EQUINOS HÍGIDOS SUBMETIDOS À ANALGESIA EPIDURAL COM METADONA ISOLADA OU COADMINISTRADA COM DEXMEDETOMINDINA** Orientadora: Thaís Gomes Rocha.

O objetivo deste estudo foi investigar o limiar nociceptivo mecânico (LNM) em regiões distais dos membros torácicos e pélvicos em equinos saudáveis sob o efeito analgésico da administração metadona isolada ou associada à dexmedetomidina, aplicadas por via epidural caudal, bem como os seus efeitos adversos. O delineamento experimental seguiu o modelo cross-over, no qual todos os animais foram submetidos a ambos os tratamentos, com um intervalo mínimo de sete dias entre eles. Foram utilizadas quatro éguas da raça Mangalarga Marchador, com peso médio de 386 ± 8 kg, idade média de $11,2 \pm 1,7$ anos e escore médio de condição corporal de $7,5 \pm 0,5$ (escala de 1 a 9). No grupo 1, foi administrada, por via epidural caudal, uma dose em bolus de 0,1 mg/kg de metadona (MET), enquanto no grupo 2, foi utilizada a associação de 0,1 mg/kg de metadona + 3 µg/kg de dexmedetomidina (METDEX). Ambos os tratamentos foram diluídos em NaCl 0,9% na dose de 0,018 mL/kg. O LNM foi avaliado utilizando-se um dinamômetro digital portátil em áreas específicas: região lamelar dorsal do casco (LD), bulbo lateral (Blat) e bulbo medial (Bmed) nos membros torácicos e pélvicos. Além disso, foram monitorados o grau de sedação por meio da escala de classificação numérica (ECN), a motilidade intestinal (MI) por meio de ultrassonografia transabdominal, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e temperatura retal (TR). Verificou-se aumento no LNM em ambos os tratamentos até 120 minutos nas regiões Bmed, Blat e LD, tanto nos membros torácicos quanto nos pélvicos ($p < 0,05$). O tratamento METDEX não apresentou diferenças significativas em relação à propagação e duração da analgesia e causou hipomotilidade e sedação. Em conclusão, apesar da curta duração dos efeitos, a metadona por via epidural se mostra uma opção terapêutica para a analgesia das regiões distais dos membros torácicos e pélvicos em equinos. Em contrapartida, a dexmedetomidina como adjuvante não contribuiu para a analgesia e provocou efeitos adversos.

Palavras-chave: α -2 agonista, analgesia, claudicação, epidural, opioides.

ABSTRACT

MARQUES, CAMILA ANGELA., M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, agosto de 2023. **NOCICEPTIVE MECHANICAL THRESHOLD IN HOOVES OF HEALTHY HORSES UNDERGOING EPIDURAL ANALGESIA WITH ISOLATED METHADONE OR METHADONE CO-ADMINISTERED WITH DEXMEDETOMIDINE.** Advisor: Thaís Gomes Rocha.

The aim of this study was to investigate the mechanical nociceptive threshold (MNT) in the distal regions of the thoracic and pelvic limbs in healthy horses under the analgesic effect of methadone, administered either in isolation or in combination with dexmedetomidine, via the caudal epidural route, and to assess their potential adverse effects. The experimental design employed a crossover approach in which all animals underwent both treatments, with a minimum seven-day interval between each administration. The study included four Mangalarga Marchador mares, with a weight range of 386 ± 8 kg, an average age of 11.2 ± 1.7 years, and a body condition score of 7.5 ± 0.5 , rated on a scale from 1 to 9. In group 1, a bolus of 0.1 mg/kg methadone (MET) was administered via the caudal epidural route, while in group 2, a combination of 0.1 mg/kg methadone + 3 μ g/kg dexmedetomidine (METDEX) was used. Both treatments were diluted in 0.9% NaCl at a dose of 0.018 mL/kg. The MNT (mechanical nociceptive threshold) was assessed using a portable digital dynamometer in specific areas: the dorsal lamellar region of the hoof (LD), lateral bulb (Blat), and medial bulb (Bmed) in the thoracic and pelvic limbs. Additionally, the degree of sedation was monitored using the numerical rating scale (NRS), intestinal motility through transabdominal ultrasonography (MI), heart rate (HR), respiratory rate (RR), and rectal temperature (RT). In both treatments, there was a significant increase in the MNT up to 120 minutes in the Bmed, Blat, and LD regions of the thoracic and pelvic limbs ($p < 0.05$). However, the METDEX treatment did not result in a notable difference in analgesic spread and duration and caused hypomotility and sedation. Based on the results, it can be concluded that despite the short duration of effects, methadone administered via the epidural route represents a viable therapeutic option for analgesia in the distal regions of the thoracic and pelvic limbs in horses, and that the addition of dexmedetomidine as an adjuvant did not contribute to analgesia, and instead caused adverse effects.

Keywords: alpha-2 agonist, analgesia, epidural, lameness, opioids.

1. INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços frequentes, a capacidade de manejar e controlar a dor em condições agudas e crônicas em equinos permanece limitada. Fornecer analgesia adequada não é apenas essencial para o bem-estar, mas também é fundamental para o sucesso no tratamento do paciente (Matthews e Carroll, 2007; Rønnow Kjærulff e Lindegaard, 2021). A importância do controle da dor, os fármacos utilizados e as técnicas de administração são bem descritas em equinos, entretanto, ainda existem muitos desafios incluindo efeitos adversos, custo e falta de evidências em relação à eficácia (Matthews e Carroll, 2007; Mama e Hector, 2019).

A administração de fármacos via epidural caudal é considerada uma modalidade terapêutica importante para proporcionar analgesia e controle da dor em equinos. Essa abordagem tem sido amplamente utilizada em casos cirúrgicos ou não, especialmente em enfermidades que envolvem a região lombar, perineal e membros pélvicos (Valadares et al., 2017; Bird et al., 2019; Vullo et al., 2021). Além disso, a administração de volumes maiores (por diluição) ou por meio de cateter peridural pode facilitar a propagação cranial e contribuir para a analgesia de membros torácicos (Hopster e Van Eps, 2019; Douglas et al., 2022).

As medicações administradas via epidural caudal são difundidas no espaço peridural e promovem ação no sistema nervoso central (SNC) através da difusão para região da substância cinzenta do corno dorsal da medula (Natalini e Robinson, 2000). No entanto, é importante notar que essas medicações podem causar efeitos adversos, embora em menor intensidade quando comparados com a administração intravenosa ou intramuscular (Michou e Leece, 2012; Sanchez e Robertson, 2014). Pesquisas têm sido realizadas no intuito de identificar fármacos ou combinações medicamentosas que forneçam analgesia regional adequada e com efeitos adversos mínimos (Michou e Leece, 2012; Rønnow Kjærulff e Lindegaard, 2021a).

O uso de opioides pela via epidural tem sido eficaz no controle da dor em equinos, pois promove analgesia regional seletiva sem bloqueio motor por meio da hiperpolarização, com diminuição da liberação de neurotransmissores das fibras A-delta ($A\delta$) e C, resultando em redução da capacidade de resposta neuronal (Martin-Flores et al., 2014; Mirra et al., 2020). Dentre os fármacos associados aos opioides,

os agonistas α -2 adrenérgicos atuam em sinergismo ao modular a nocicepção na medula espinhal, promovendo diminuição da atividade aferente e ativação dos neurônios inibitórios descendentes (Fischer et al., 2009; Chabot-Dore et al., 2015; Wolkowski, 2018).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Dor em pacientes equinos

Dor é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial ao tecido, ou descrita em termos de tais danos (Raja et al., 2020). Ela é classificada em fisiológica ou nociceptiva, que se refere à dor relacionada às respostas protetoras, tais como reflexo de retirada ou reação de fuga, que visam interromper o estímulo doloroso, ou patológica, que ocorre quando o estímulo não é transitório e está associado a condições inflamatórias, que se não tratada adequadamente pode-se tornar crônica ou neuropática (Muir, 2010).

A dor envolve a ativação de toda a via neuronal, desde o sinal nociceptor periférico até o somatossensorial no córtex cerebral, tornando o indivíduo consciente do insulto nocivo. Os estímulos nocivos são os responsáveis por desencadear todo o processo de nocicepção, que é compreendido por uma série de eventos que envolve a transdução, transmissão, modulação, projeção, processamento central do dano tecidual e modulação descendente (Muir, 2010; Guedes, 2017).

O fenômeno sensitivo-doloroso tem origem com a transformação de um estímulo nocivo (mecânico, químico ou térmico) em potenciais de ação, que são transmitidos pelas fibras C não mielinizadas e fibras A δ mielinizadas dos neurônios de primeira ordem, para neurônios sinalizadores da dor no corno dorsal da medula espinhal. No corno dorsal da medula espinhal o sinal é modulado antes de ser projetado para o SNC, especialmente no tronco encefálico e tálamo. No SNC, o estímulo causa a percepção consciente e inicia uma modulação descendente do sinal de dor (Tranquilli, 2004; Guedes, 2017; Gleerup, 2018) (Figura 1).

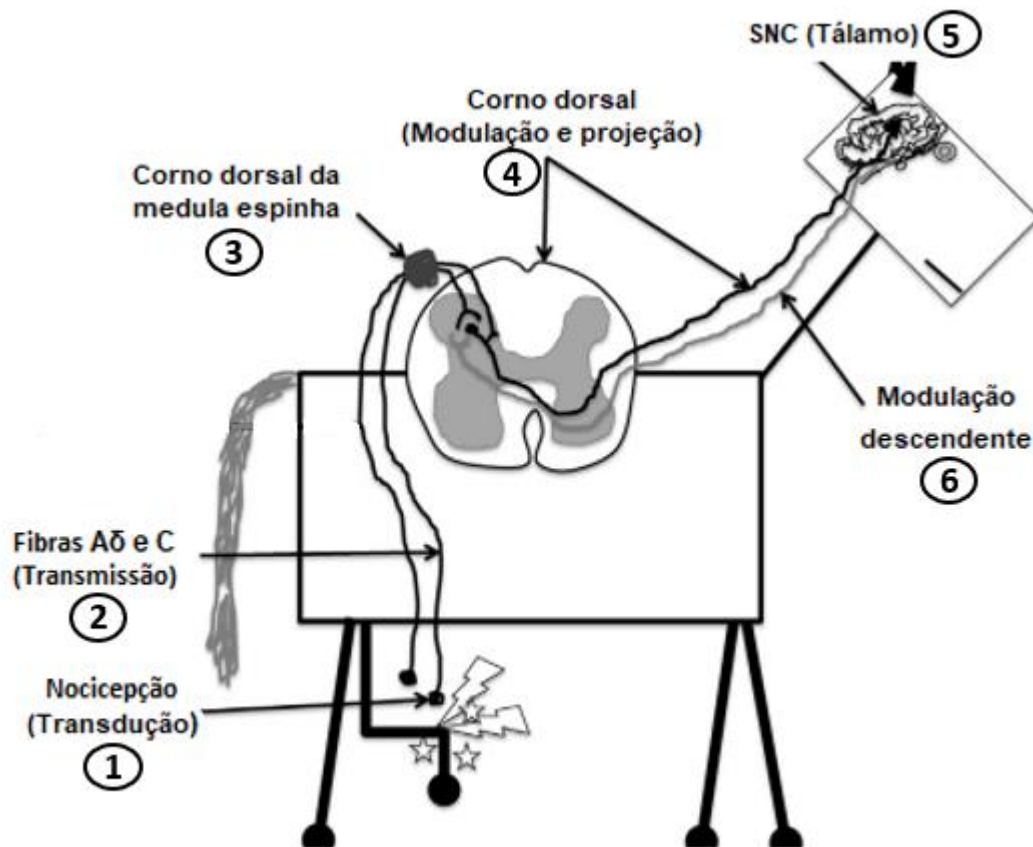


Figura 1. Imagem ilustrativa das etapas da nociceção segundo Guedes (2017), com adaptações. Após o estímulo nociceptivo ocorre a transdução (1) em potenciais de ação, que são conduzidos pelas fibras nervosas aferentes primárias (fibras C e fibras Aδ) (2) até os neurônios sinalizadores da dor no corno dorsal da medula espinhal (3). No corno dorsal da medula espinhal ocorre a modulação e projeção para o SNC (4). No SNC o estímulo causa a percepção consciente (5) e inicia uma modulação descendente do sinal de dor (6).

Na prática veterinária, o diagnóstico e tratamento adequado de condições dolorosas dependem do reconhecimento preciso da dor experimentada por animais não verbais (Driessen e Zarucco, 2007; van Loon e van Dierendonck, 2018). No entanto, como a dor é uma experiência subjetiva e não pode ser comunicada verbalmente por animais, não há um método "padrão ouro" disponível para medir sua intensidade em pacientes veterinários (Gleerup e Lindegaard, 2016). A espécie equina, que possui influências raciais e variações interindividuais na expressão da dor, representa um desafio

particular pois evoluiu de forma a não expressar a dor de forma óbvia, presumivelmente na tentativa de evitar a predação (Gleerup, 2018; Lesimple et al., 2020).

Os avanços no reconhecimento de mudanças comportamentais sutis associadas à dor em equinos envolvem a investigação de suas expressões faciais (Gleerup e Lindegaard, 2016; Rashid et al., 2020; Kim e Cho, 2023). Segundo Gleerup (2018), é importante ter o conhecimento básico do comportamento normal da espécie e, assim, uma observação sistemática pode ser feita no reconhecimento dos sinais comportamentais de dor.

O manejo eficiente da dor em equinos depende da identificação rápida e da qualidade na sua quantificação através de escalas específicas. Nos últimos anos vários estudos foram realizados para identificar, avaliar e quantificar a dor relacionada a condições ortopédicas (Bussières et al., 2008; Dalla Costa et al., 2016), gastrointestinais (van Loon et al., 2014; van Loon e van Dierendonck, 2015) e oftálmicas (Ortolani et al., 2021) por exemplo. Parâmetros fisiológicos são frequentemente referidos e correlacionados com o grau de dor, como frequência cardíaca (Lindegaard et al., 2009), frequência respiratória (Bussieres et al., 2008), temperatura retal (Bussieres et al., 2008; Gleerup et al., 2014), além de avaliações mais específicas, como pressão arterial não invasiva (Gleerup et al., 2014) e teor de cortisol sérico (Pritchett et al., 2003).

O reconhecimento objetivo e confiável da dor em equinos é essencial para o seu tratamento, pois permite elaborar protocolos analgésicos personalizados de acordo com as necessidades do paciente (Guedes, 2017). Sabe-se que apesar dos avanços, a capacidade de manejar e controlar a dor em condições agudas e crônicas em equinos representa um desafio que inclui os efeitos adversos, custo e falta de evidências em relação à eficácia (Matthews e Carroll, 2007; Mama e Hector, 2019).

Um bom plano analgésico consiste em compreender a dor que está presente, o modo de ação dos fármacos disponíveis e como eles podem ser combinados para maximizar seus efeitos. Dessa forma, pode-se elaborar um plano terapêutico multimodal, incorporando os medicamentos mais adequados para atuarem em diferentes vias e mecanismos, no intuito de minimizar as consequências deletérias da dor (Bardell, 2017).

2.2. Analgesia epidural caudal

A administração de fármacos via epidural caudal é realizada preferencialmente entre a primeira e segunda vértebras coccígeas (Co1 e Co2). A medula espinhal dos equinos estende-se da medula oblonga ao nível do forame magno do osso occipital até a metade caudal da segunda vértebra sacral, ou seja, o risco de lesões medulares é mínimo nesse acesso. Essa região é composta por nervos da cauda equina, artérias, veias e gordura epidural (Levine et al., 2007; Natalini, 2010; Michou e Leece, 2012; Rønnow Kjærulff e Lindegaard, 2021b). As medicações administradas via epidural caudal são difundidas no espaço peridural e promovem ação no SNC por meio da difusão para a substância cinzenta do corno dorsal da medula (Natalini e Robinson, 2000).

Nos últimos anos houve avanços nas técnicas epidurais em cavalos, expandindo a gama de tratamentos e medicações seguras e eficazes para indicações diversas (Rønnow Kjærulff e Lindegaard, 2021a). É possível realizar a escolha dos fármacos, doses e volume de acordo com início, duração e extensão da anestesia ou analgesia peridural proposta, adaptando a terapia às condições específicas e individuais que o cavalo se encontra. A analgesia epidural traz benefícios significativos à hipiatria por ser considerado um método eficiente no controle da dor e por promover alterações fisiológicas mais brandas, quando comparada às vias sistêmicas (Natalini, 2010)

A administração de fármacos via epidural em equinos ganhou maior aceitação no tratamento da dor patológica moderada a intensa em casos cirúrgicos ou não, envolvendo principalmente a região lombar, perineal e membros pélvicos (Valadares et al., 2017; Bird et al., 2018; Vullo et al., 2021). Quando administrados em volumes maiores (por diluição) ou através do cateter peridural, podem facilitar a propagação cranial e contribuir para analgesia de membros torácicos (Hopster e Van Eps, 2019; Douglas et al., 2022). Essa técnica é contraindicada em casos de infecção de pele ou ferida no local da punção, doença da medula espinhal, sepse, hipotensão, hipovolemia, distúrbios hemorrágicos e paresia ou ataxia pré-existentes (Hustace e Schlipf, 2009; Carpenter e Byron, 2015).

Diversas medicações foram investigadas e administradas pela via epidural em equinos, incluindo anestésicos locais (Valadares et al., 2017; Sampaio et al., 2020), agonistas α -2 adrenérgicos (Sampaio et al., 2020), anestésicos dissociativos (Natalini

et al., 2004) e opioides (Martin-Flores et al., 2014; Rønnow Kjærulff, 2021a), sozinhos ou em combinação (Rønnow Kjærulff e Lindegaard, 2021 a).

Dentre as medicações para controle da dor, os opioides têm potencial no uso pela via epidural (Olbrich e Mosing, 2003; Martin-Flores et al., 2014; Mirra et al., 2020). A coadministração epidural de opioides com outras classes de fármacos, como os agonistas α -2 adrenérgicos, tem sido realizada com o intuito de prolongar os efeitos analgésicos em razão do sinergismo, e por atuarem em diferentes pontos na via da dor (Fischer et al., 2009; Chabot-Dore et al., 2015; Wolkowski, 2018).

2.3. Opioides

Os opioides não são amplamente utilizados por via sistêmica no tratamento da dor em equinos, quando comparados a outras espécies, em razão da estreita margem entre analgesia e os efeitos adversos (Sanchez e Robertson, 2014). Esses fármacos, em geral, são considerados analgésicos eficazes em equinos, entretanto, seu uso pode provocar ataxia, excitação do SNC e redução da motilidade gastrointestinal propulsiva (Bennett e Steffey, 2002; Clutton, 2010; Sano et al., 2011).

As atividades farmacológicas dos opioides ocorrem por meio da ligação aos receptores específicos na superfície dos neurônios, que estão localizados predominantemente na medula espinhal, tronco cerebral, córtex cerebral, cerebelo e em terminações nervosas aferentes periféricas. Os receptores opioides são acoplados à proteína G transmembrana e classificados em Mu (μ), Delta (δ) e Kappa (κ) (Corder et al., 2018).

Dentro das vias nociceptivas, todos os três receptores opioides promovem modulação dos canais de cálcio pré e pós-sinápticos, suprimindo seu influxo nos neurônios e reduzindo sua excitabilidade. Além disso, na medula espinhal, os receptores opioides reduzem a liberação do glutamato pós-sináptico levando a redução geral da excitabilidade e transmissão das vias nociceptivas (Al-Hasani e Bruchas, 2011; Laycock & Bantel, 2019).

Os efeitos adversos são constatados especialmente com o uso de opioide agonista de receptores μ , quando comparados aos fármacos receptores agonistas δ e κ (Gueds, 2017). Segundo Thomasy et al. (2007), equinos possuem distribuição e densidade distintas dos receptores opioides dentro do SNC, com maior proporção de receptores

μ . No córtex cerebral, as porcentagens de sítios totais de ligação de opioides para os receptores μ , κ e δ foram de 71%, 15% e 14% respectivamente.

O uso de opioides pela via epidural tem se mostrado uma alternativa eficaz no controle de dor em equinos, produzindo analgesia regional seletiva sem bloqueio motor ou simpático, com redução dos efeitos adversos sistêmicos (Olbrich e Mosing, 2003). Estudos realizados descrevem os efeitos clínicos e propriedades analgésicas da morfina (van Loon et al., 2012), metadona (Olbrich e Mosing, 2003), tramadol, fentanil e butorfanol (Natalini e Robinson, 2000) pela via epidural.

Os opioides administrados no espaço epidural podem ser absorvidos para a gordura epidural, absorvidos sistemicamente para corrente sanguínea ou se dispersarem nos tecidos neuronais. A latência, tempo de ação e potência dos efeitos analgésicos dos opioides epidurais variam, e dependem das propriedades físico-químicas, principalmente da lipossolubilidade (Skarda et al., 2005; Corder et al., 2018). Fármacos lipofílicos, como a metadona, se difundem mais rapidamente nos tecidos neuronais, resultando em ação mais rápida, porém com duração analgésica curta em razão da absorção para circulação sistêmica (Rønnow Kjærulff et al., 2020). Os fármacos hidrofílicos, como a morfina, se difundem lentamente para os receptores opioides, resultando ação retardada e duração significativamente mais longa (Bujedo, 2017).

A metadona é um opioide sintético, μ -agonista, com ação também em receptores κ e δ e que na dose de 0,1 mg/kg por via intramuscular promove analgesia com duração média de 4 horas (Kalpravidh et al., 1984). Olbrich e Mosing (2003), relatam que a metadona epidural (0,1 mg/kg) promove analgesia com início em aproximadamente 15 minutos e duração de cinco horas.

2.4. Agonistas α -2 adrenérgicos

Os fármacos agonistas α -2 adrenérgicos são amplamente utilizados na medicina equina. Atuam em receptores α -adrenérgicos pré e pós-sinápticos, centrais ou periféricos, promovendo sedação, analgesia e miorelaxamento (Villela et al., 2003; Rezende et al., 2015).

A depressão do SNC ocorre quando se ligam aos receptores α -2 adrenérgicos pré-sinápticos, localizados principalmente na ponte encefálica e na medula espinhal,

impedindo a liberação central e periférica do neurotransmissor noradrenalina através da inibição do influxo de íons cálcio na membrana neuronal (Alves et al., 2020). Atua também em receptores alfa-2 adrenérgicos localizados no *locus coeruleus* (núcleo ligado à atividade noradrenérgica situado no tronco cerebral), promovendo aumento da atividade do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), resultando em depressão do SNC (Nacif-Coelho et al., 1994).

Os agonistas alfa-2 promovem analgesia por meio de mecanismos supraespinhais e espinhais. Ao suprimir a atividade neural noradrenérgica no *locus coeruleus*, a percepção nociceptiva é reduzida (Valverde e Skelding, 2019), além de inibir a liberação de norepinefrina, que por sua vez induz a hiperpolarização e inibe os sinais nociceptivos para o SNC (Khasar et al. 1995).

Fazem parte desse grupo farmacológico a xilazina, clonidina, romifidina, detomidina, medetomidina e a dexmedetomidina. Embora os efeitos clínicos de cada fármaco sejam semelhantes, as diferenças residem na seletividade, duração da ação, especificidade e efeitos colaterais (Ansah, 2004).

O uso de agonistas α -2 adrenérgicos promove efeitos adversos, como diminuição na frequência e débito cardíaco, bloqueios atrioventriculares de primeiro e segundo grau, bradipneia, diurese e redução da motilidade intestinal (Wagner et al., 1991; Valverde, 2010; Pakkanen et al., 2015). Com intuito de minimizar efeitos adversos sistêmicos, seu uso pela via epidural em equinos tem sido realizado, pois fornece analgesia rápida e duração relativamente longa (Goodrich et al., 2002; Ibrahim et al., 2020; Sampaio et al., 2020).

Dentre os agonistas α -2 adrenérgicos, a xilazina e a detomidina são as mais utilizadas para administração epidural em equinos e promovem maior duração analgésica quando comparado à administração intravenosa (Rønnow Kjærulff e Lindegaard, 2021a). A xilazina utilizada via epidural em doses de 0,15 a 0,35 mg/kg proporciona analgesia por 1 a 5 horas e efeitos adversos como ataxia e sedação leve (Doria et al., 2008; Hustace e Schlipf, 2009). Já a detomidina, na dose de 3 μ g/kg, tem efeito analgésico de 2 a 4 horas e efeitos colaterais mais intensos, como depressão do sistema cardiorrespiratório, ataxia e sedação profunda (Skarda e Muir, 1994).

A dexmedetomidina possui maior seletividade α -2 adrenérgica que os outros fármacos da classe, com proporção de ligação α -2: α -1 de 1.620:1, comparado com a detomidina

com proporção de 260:1 e xilazina 160:1 (Virtanen et al.,1988). Sendo assim, nos últimos anos tem recebido maior atenção por proporcionar maior potência sedativa, analgésica e menores efeitos depressivos no sistema cardiovascular e respiratório (Rezende et al., 2015; Julião et al., 2019; Cury e Gomes, 2020). Segundo Sampaio et al. (2020), a dexmedetomidina pela via epidural na dose de 2 µg/kg promoveu analgesia durante 4 horas, com efeitos adversos mínimos, sendo relatada ataxia leve.

2.5. Limiar nociceptivo mecânico e algometria de pressão

A diferença entre dor e nocicepção é relevante na avaliação dos resultados de estudo clínicos e experimentais que investigam terapias com finalidades analgésicas. A avaliação de dor em equinos é subjetiva, portanto, os estudos geralmente avaliam as respostas nociceptivas usando estímulos elétricos, mecânicos ou térmicos (Hausler, 2020; Gozalo-Marcilla et al., 2020). A nocicepção é a percepção fisiológica de estímulos nocivos e os neurônios envolvidos na detecção incluem as fibras nociceptivas aferentes Aδ e C, localizadas nas terminações nervosas da pele (Taylor et al., 2016).

Segundo Love et al. (2011), o teste do limiar nociceptivo envolve a aplicação de um estímulo quantificável em uma parte do corpo até que uma resposta comportamental ou fisiológica seja observada. O estímulo deve ser repetível, confiável e de fácil aplicação. Sua intensidade deve ser relacionada com a intensidade da dor percebida, ele deve ser capaz de detectar o efeito de analgésicos fracos e uma relação dose-resposta e não deve ocasionar dano tecidual para o animal (Love et al., 2011). Um método objetivo envolvendo esse princípio inclui o uso do dinamômetro digital. Esse método pode ser útil para fins de pesquisa, comparando objetivamente a sensibilidade ou hiperalgesia após diferentes procedimentos dolorosos ou diferentes tratamentos analgésicos (Hausler e Rrb, 2006; Menke, 2016; Hausler, 2020).

A algometria de pressão é uma técnica mecânica e direta e que determina o limiar nociceptivo mecânico, que é definido como a pressão mínima que induz dor ou resposta à dor (Taylor et al., 2016; Hausler, 2020). É considerada uma técnica objetiva e confiável. Na última década houve inúmeras aplicações para avaliações em equinos (van Loon et al., 2012; Paz et al., 2016; Menke et al., 2016; Visser et al., 2019; Hausler, 2020; Malacarne et al., 2020; Cota et al., 2022).

O dinamômetro digital portátil possui uma haste de 12 cm e é calibrado pelo fabricante para a compressão, sendo a leitura realizada em quilogramas (Kg). Deve ser pressionado em taxa constante de força contra um marco musculoesquelético pré-determinado, até que alcance o estímulo nociceptivo mínimo para o desenvolvimento de resposta do indivíduo (Poletto et al., 2004; Haussler, 2020). As reações que resultam na cessação da aplicação do dinamômetro portátil incluem contração muscular, movimento de afastamento, flexão de membro, inquietude e irritabilidade (Haussler e Erb, 2006; Paz et al. 2016; Visser et al., 2019; Long et al., 2020; Haussler, 2020). Para aumentar a confiabilidade, é indicado o registro de três medições para cada local, com intervalo médio de 3 a 4 segundos entre cada aplicação (Haussler e Erb, 2006; Visser et al., 2019), e considerado como resultado a média dos valores obtidos.

3. HIPÓTESES

A hipótese é que a dexmedetomidina potencialize a duração e propagação anatômica analgésica quando comparado ao uso isolado da metadona.

Em razão da absorção sistêmica, a administração epidural da dexmedetomidina promoverá efeitos adversos como sedação e hipomotilidade intestinal, decorrentes das suas características de depressão do SNC e efeito antiperistáltico.

4.OBJETIVOS

Objetivos gerais: comparar os efeitos sobre o LNM em região distal de membros torácicos e pélvicos da metadona isoladamente e da associação metadona e dexmedetomidina administradas em bolus pela via epidural caudal, bem como seus efeitos adversos em equinos.

Objetivos específicos:

- Avaliar se a associação dos fármacos metadona e dexmedetomidina promoverá diferença no LNM em comparação a aplicação isolada de metadona

administradas em bolus por via epidural caudal por meio do uso da algometria pressórica com dinamômetro portátil em equinos sadios.

- Avaliar se a associação dos fármacos metadona e dexmedetomidina administradas em bolus por via epidural caudal em comparação a aplicação isolada de metadona promoverá diferença sobre a duração (tempo de analgesia) e propagação analgésica (torácico e pélvico) em equinos sadios.
- Avaliar os efeitos da associação dos fármacos metadona e dexmedetomidina em comparação a aplicação isolada de metadona administrados em bolus por via epidural caudal sobre os parâmetros fisiológicos (FC, FR, TR, MI) de equinos sadios.
- Avaliar o efeito sedativo da associação dos fármacos metadona e dexmedetomidina em comparação a aplicação isolada de metadona administradas em bolus por via epidural caudal por meio da escala de classificação numérica para sedação.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Cavalos

O experimento foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais-CEUA/Universidade Vila Velha, sob protocolo número 620-2022. Foi realizado na Eco Fazenda Experimental da Universidade Vila Velha (UVV), situada no município de Guarapari-ES, latitude 20°35'30"S e longitude 40°27'26"W.

Foram utilizadas quatro éguas da raça Mangalarga Marchador sem histórico recente de claudicação, com peso corporal 386 ± 8 kg, com idade $11,2 \pm 1,7$ anos e escore de condição corporal (Henneke et al., 1983) $7,5 \pm 0,5$ (1-9). Todas as éguas foram submetidas ao exame físico geral, exame físico específico do sistema locomotor de acordo com Ross (2011), hemograma e bioquímica sérica (concentrações de ureia, creatinina, atividade de aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase, creatina quinase, teores de bilirrubinas, proteína total e albumina. O teor de globulinas foi calculado pela diferença aritmética entre o teor de proteína total e de albumina). Todas foram consideradas clinicamente sadias, não apresentaram alterações locomotoras e laboratoriais. Durante o período experimental, foram mantidas em um piquete de tifton com acesso livre à água e sal mineral.

5.2. Delineamento experimental e tratamento

O delineamento experimental seguiu o modelo cross-over, no qual todos os animais foram submetidos a ambos os tratamentos, com um intervalo mínimo de sete dias entre eles. No tratamento 1 foi administrado em bolus pela via epidural caudal de 0,1 mg/kg metadona (MET) e no tratamento 2 foi administrada a associação de 0,1 mg/kg metadona + 3 µg/kg dexmedetomidina (METDEX), ambos os tratamentos diluídos em solução NaCl 0,9% na dose de 0,018 mL/kg e taxa de aplicação a 10 s/mL (Rønnow Kjærulff e Lindegaard, 2021a).

Os momentos de avaliação foram antes do bolus epidural (basal) e após o tratamento nos tempos 10, 30, 60, 90 e 120 minutos e posteriormente a cada 60 minutos até remissão de todo efeito analgésico dos tratamentos. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo avaliador, que desconhecia o protocolo empregado.

O LNM foi avaliado utilizando-se um dinamômetro digital portátil em áreas específicas: região lamelar dorsal do casco (LD), bulbo lateral (Blat) e bulbo medial (Bmed) nos membros torácicos e pélvicos.

Além disso, foram monitorados o grau de sedação por meio da escala de classificação numérica (ECN), a motilidade intestinal (MI) por meio de ultrassonografia transabdominal, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e temperatura retal (TR).

5.3. Modelo de exposição do extrato lamelar

Para avaliação do LNM com dinamômetro portátil em região lamelar do casco, foi realizada a exposição do extrato lamelar seguindo a metodologia descrita por Paz et al. (2016). Após a antissepsia dos cascos e com os animais contidos em tronco sem aplicação de nenhum tipo de anestésico ou sedativo, uma broca de aço inoxidável de 10 mm de diâmetro (previamente esterilizada em autoclave) montada em uma parafusadeira elétrica com velocidade regulável foi posicionada em um ângulo de 90 graus com a superfície da muralha do casco e avançada em baixa rotação até que houvesse perda de resistência e o tecido maleável que recobre o extrato lamelar fosse alcançado (Figura 1A). A perfuração foi feita 2 cm abaixo da banda coronária do casco

(Figura 1B), abrangendo somente o extrato externo e médio do casco, chegando próximo ao extrato interno da muralha dorsal sem danificá-lo. Foram feitos em ambos os cascos, torácicos e pélvicos. Posteriormente foram aplicados 5.000 UI de soro antitetânico liofilizado por via intramuscular.



Figura 2 - Técnica de perfuração na região dorsal da muralha do casco, utilizando uma broca de aço inoxidável de 10 mm de diâmetro (previamente esterilizada em autoclave) acoplada em uma parafusadeira elétrica com velocidade regulável em um ângulo de 90° com o casco (A). Perfuração na muralha dorsal (distância de 2 cm da banda coronária), abrangendo somente o extrato externo e médio do casco, chegando próximo ao extrato interno sem danificá-lo (B).

Em razão da manipulação repetitiva dos pontos de teste com dinamômetro portátil durante o experimento, alguns animais poderiam apresentar sensibilidade dolorosa no dia seguinte ao experimento por uma hiperalgesia primária. Os animais que desenvolvessem claudicação seriam tratados com anti-inflamatório não esteroideal (fenilbutazona, dose 4,4mg/kg) por via intravenosa. Após as avaliações, as perfurações feitas nos casco foram higienizadas com iodopovidona PVPI tópico 2% e ocluídas com silicone de condensação (Perfil Putty Denso), a fim de evitar acúmulo de sujidades.

5.4. Via epidural caudal

Os tratamentos foram administrados via epidural caudal no espaço intercoccígeo (Co1-Co2), como descrito por Rønnow Kjærulff e Lindegaard, (2021b). Para a identificação, foi realizada a movimentação vertical da cauda e palpação do espaço Co1-Co2. Após a identificação do espaço intercoccígeo, foi realizada tricotomia de 10x10cm da região, a cauda foi envolvida por atadura e posteriormente bandagem elástica. A confirmação da localização do espaço epidural caudal foi realizada pela ultrassonografia longitudinal em plano mediano, utilizando o aparelho Mindray Z50 Vet e transdutor convexo com frequência central de 5 MHz. A antissepsia cirúrgica foi feita com clorexidina 2% e álcool 70% e o bloqueio anestésico para dessensibilização da região Co1-Co2 (pele, subcutâneo, ligamento supraespinhoso e ligamento infraespinhoso), foi feito com aplicação de 3 mL de lidocaína 2% sem vasoconstritor, com agulha 30x8 posicionada a 90° em relação à pele.

Uma agulha estéril de tuohy 16-G foi posicionada no ângulo de 90° e introduzida no espaço Co1-Co2. Os métodos de gota suspensa ou falta de resistência durante a aplicação foram considerados para a administração das medicações dos respectivos tratamentos.

5.5. Parâmetros avaliados

5.5.1. Limiar nociceptivo mecânico e áreas avaliadas

Para avaliação do limiar nociceptivo mecânico foi utilizado um modelo de algometria pressórica utilizando um dinamômetro digital portátil (Instrutherm 20kgf DD - 2000, São Paulo/Brasil), conforme descrito por Paz et al. (2016) e Haussler (2020). O aparelho possui um bastão de extensão de 12 cm onde são acopladas as ponteiros de acordo com a avaliação (tipo cone e tipo talhadeira), é calibrado pelo fabricante para a compressão e sua leitura é realizada em quilogramas (Kg) (Figura 2).

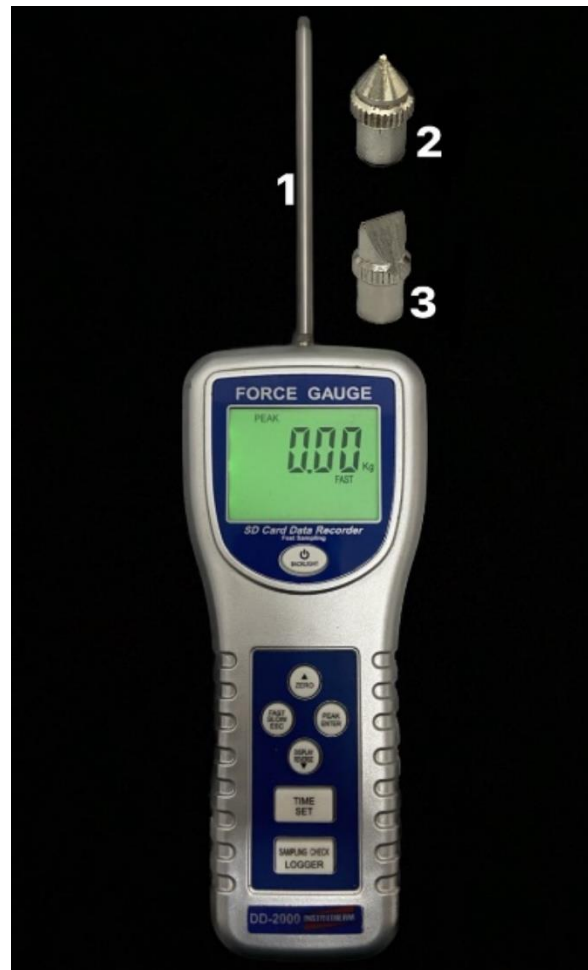


Figura 3. Dinamômetro digital portátil (Instrutherm 20kgf DD - 2000, São Paulo/Brasil) com bastão de extensão de 12 cm e leitura realizada em quilogramas (1); ponteira tipo cone (2); ponteira tipo talhadeira de superfície plana de 1 cm² (3). Ponteiras estão evidenciadas em escala de tamanho maior.

A aplicação foi realizada em taxa constante de aumento da pressão (Menke et al., 2016). Nas regiões do bulbo lateral (Blat) e bulbo medial (Bmed) do talão (figura 3A), a aplicação do dinamômetro portátil foi realizada na área de pele (sem tricotomia), com a ponteira de tipo talhadeira de superfície plana de 1 cm². Enquanto na região lamelar dorsal do casco (LD), utilizou-se a ponteira tipo cone (Figura 3B).

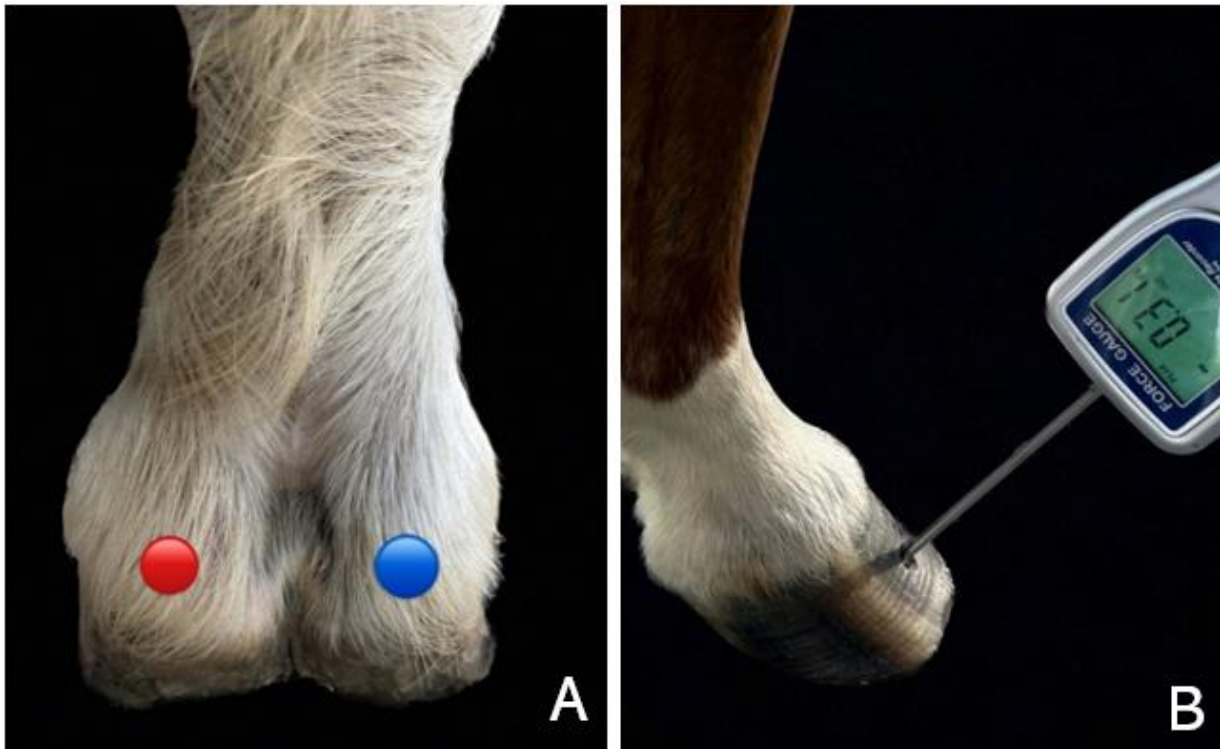


Figura 4. Áreas de pele integra (sem tricotomia) em regiões do bulbo do talão lateral (Blat) (ponto vermelho) e medial (Bmed) (ponto azul) (A). Aplicação do dinamômetro portátil em região lamelar dorsal do casco (LD) (B).

O LNM basal foi realizado antes da aplicação epidural e corresponde à força mínima necessária para produzir uma reação de retirada do membro pelo animal, ou seja, um deslocamento e/ou movimento de flexão do membro avaliado, mesmo que discreto. Para aumentar a confiabilidade, a utilização do dinamômetro portátil e sua leitura foram realizados sempre pelo mesmo avaliador. Foram registradas três medições para cada local, com intervalo médio de 3 a 4 segundos entre cada aplicação, e considerado como resultado a média dos valores obtidos.

5.5.2. Sedação

A sedação foi avaliada conforme descrito por Bryant et al. (1991), Ringer et al. (2013) e Gozalo-Marcilla et al. (2017), com adaptações. Para o grau de sedação (Tabela 1) foi utilizada a escala de classificação numérica (ECN) variando de 0 a 3, sendo levado em consideração o grau de ataxia, respostas a estímulos táteis e acústicos, sempre seguindo a mesma ordem de avaliação.

Para determinar o grau de ataxia, o animal foi avaliado por inspeção e classificado com base nas suas reações posturais. Os estímulos táteis foram realizados pela compressão na medial da segunda falange (região da quartela) utilizando uma haste com ponta romba, e a reação foi avaliada. A resposta ao estímulo acústico foi avaliada por meio de um ruído de bater de palmas atrás do animal e a reação postural de orelha e cabeça foram avaliados. O escore de sedação foi obtido pela soma dos escores de cada categoria e sempre realizado pelo mesmo observador, que desconhecia o tratamento administrado.

Foi realizada a mensuração da redução da altura da cabeça (Acab). A altura basal da cabeça foi verificada através de uma marcação com fita fixada no tronco. A referência para determinação da altura da cabeça foi a região do focinho logo abaixo das narinas.

Quadro 1. Escala de classificação numérica (ECN) para avaliação do grau de sedação com base na ataxia, resposta tátil e acústica em cavalos. Adaptação Ringer et al. (2013) e Gozalo-Marcilla et al. (2017), sendo considerado 0- sem nenhum sinal de sedação; 1-sedação leve; 2-sedação moderada; e 3-sedação profunda.

ECN	Grau de ataxia	Estímulo tátil	Estímulo Acústico
0	Sem ataxia, animal estável	Reação rápida e exagerada de membro após pressão suave	Resposta rápida de orelha e eleva rapidamente a cabeça
1	Instável com movimentação lateral discreta	Reação de membro rápida após pressão normal	Resposta moderada de orelha e elevação de cabeça
2	Movimentação lateral mais intensa, tendência à inclinação	Resposta ligeiramente diminuída com pressão normal a forte	Resposta sutil, movimento mínimo de orelhas e eleva ligeiramente a cabeça
3	Apoio no tronco, cruza membros pélvicos, flexões abruptas e repetitivas dos carpos	Sem resposta mesmo com pressão forte	Sem resposta, sem sinais de movimentação de orelha e cabeça

5.5.3. Motilidade intestinal

A motilidade intestinal foi avaliada pela ultrassonografia transcutânea utilizando o aparelho Mindray Z50 Vet e transdutor convexo com frequência central de 3,5 MHz. Foram contabilizadas as ondas peristálticas intestinais durante 3 minutos nas regiões do ceco e cólon ventral esquerdo aboral de acordo com Williams et al. (2011) e VanderBroek et al. (2019). As ondas peristálticas foram consideradas como contrações e movimentos da parede intestinal e do conteúdo luminal.

Seguindo a anatomia topográfica intestinal dos equinos, a motilidade do ceco foi avaliada na região do flanco superior direito com o transdutor posicionado no sentido dorsoventral. Já o cólon ventral esquerdo aboral foi avaliado na região do flanco inferior esquerdo, com o transdutor posicionado no sentido craniocaudal. Para melhor contato do transdutor com a pele e geração das imagens sem interferências, foi realizada tricotomia nas áreas avaliadas, removidas as sujidades com álcool 70% e utilizado gel condutor ultrassom.

5.5.4. Parâmetros vitais

A frequência cardíaca foi aferida por meio da auscultação, com estetoscópio, dos batimentos cardíacos durante um minuto (bpm). A frequência respiratória pela observação do número de movimentos do gradil costal durante um minuto (mpm). A temperatura retal foi aferida por meio do termômetro digital, introduzido no reto e inclinado lateralmente para garantir o contato com a mucosa.

5.5.5. Análise estatística

Os dados foram avaliados por Análise de Variância utilizando o procedimento GLIMMIX do SAS (SAS 9.2, North Carolina, SAS Institute Inc.). Foram avaliados os efeitos de tratamento, tempo, região (torácica ou pélvica) e suas interações nas variáveis Blat, Bmed e LD. As modificações ocorridas nas FC, FR, TR, Acab e MI de acordo com tratamento, tempo e suas interações também foram calculadas utilizando o procedimento GLIMMIX. Em todas as análises o animal foi fixado como sujeito. Para o escores de sedação (não paramétrico) as diferenças entre tratamentos e ao longo do tempo foram analisadas pelo teste de Friedman seguido do teste de Dunn para

comparações múltiplas. As diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

6. RESULTADOS

Nas quatro éguas, os tratamentos aplicados em bolus via epidural caudal foram realizados sem nenhuma intercorrência. A ausência de resistência durante a aplicação foi considerada como método confirmatório e nenhuma complicação foi observada durante e após o experimento.

Em relação à perfuração da muralha do casco, foi realizada sem complicações e nenhum dos animais apresentou infecção local após o término da pesquisa. Nenhuma das éguas apresentou claudicação após as avaliações e nos dias subsequentes.

Na avaliação do limiar nociceptivo mecânico (LNM), não houve diferença significativa entre os tratamentos MET e DEXMET nas regiões Blat, Bmed e LD dos membros torácicos e pélvicos. Não houve diferença significativa no LNM ao comparar membros torácicos e pélvicos (Tabela 1).

Em relação aos momentos de avaliação, foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) em ambos os tratamentos, MET e METDEX, em relação ao estado basal nos tempos 10, 30, 60, 90 e 120 minutos, tanto nas regiões Bmed, Blat e LD, como nos membros torácicos e pélvicos. Nas diferentes regiões avaliadas dos membros torácicos e pélvicos, bem como em ambos os tratamentos, os valores mais elevados do LNM foram registrados no momento de 90 minutos ($p < 0,001$), e os parâmetros retornaram aos valores basais aos 180 minutos (Tabela 1).

Na comparação entre membros torácicos e membros pélvicos, para ambos, o tratamento MET promoveu aumento do LNM nos Blat e Bmed dos 30 aos 120 minutos, já o LD teve aumento significativo dos 10 aos 120 minutos. Também, o tratamento DEXMET, em todas as regiões de avaliações apresentou aumento significativo no LNM dos 10 aos 120 minutos (Tabela 1).

Tabela 1 – Média \pm desvio-padrão do limiar nociceptivo mecânico (LNM) em quilogramas (kg) das regiões do bulbo lateral (BLat), bulbo medial (BMed) e lâmina dorsal do casco (LD) dos membros torácicos e pélvicos de quatro equinos submetidos a dois tratamentos experimentais: aplicação epidural de metadona (MET) e metadona associada a dexmedetomidina (METDEX) nos tempos basal, 10, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (min)							
		BASAL	10'	30'	60'	90'	120'	180'	
LNM MEMBROS TORÁCICOS (kg)	BLat	MET	1,08 \pm 0,20	1,26 \pm 0,18	1,44 \pm 0,26*	1,6 \pm 0,22*	1,63 \pm 0,39*	1,33 \pm 0,34*	1,07 \pm 0,20
		METDEX	0,91 \pm 0,28	1,25 \pm 0,19*	1,26 \pm 0,21*	1,48 \pm 0,23*	1,53 \pm 0,32*	1,27 \pm 0,29*	0,95 \pm 0,20
	BMed	MET	1,3 \pm 0,22	1,35 \pm 0,17	1,64 \pm 0,29*	1,69 \pm 0,23*	1,52 \pm 0,43*	1,54 \pm 0,25*	1,18 \pm 0,28
		METDEX	1,01 \pm 0,25	1,43 \pm 0,16*	1,50 \pm 0,25*	1,47 \pm 0,19*	1,54 \pm 0,36*	1,35 \pm 0,31*	1,02 \pm 0,19
	LD	MET	0,63 \pm 0,08	0,93 \pm 0,12*	1,19 \pm 0,16*	1,26 \pm 0,18*	1,41 \pm 0,37*	0,93 \pm 0,17*	0,60 \pm 0,09
		METDEX	0,61 \pm 0,16	1,00 \pm 0,24*	0,99 \pm 0,25*	1,17 \pm 0,18*	1,53 \pm 0,45*	1,00 \pm 0,06*	0,61 \pm 0,14
LNM MEMBROS PÉLVICOS (kg)	BLat	MET	1,21 \pm 0,25	1,34 \pm 0,18	1,59 \pm 0,28*	1,64 \pm 0,32*	1,58 \pm 0,34*	1,38 \pm 0,28	1,12 \pm 0,27
		METDEX	0,96 \pm 0,25	1,51 \pm 0,28*	1,51 \pm 0,35*	1,44 \pm 0,24*	1,64 \pm 0,33*	1,27 \pm 0,18*	0,91 \pm 0,20
	BMed	MET	1,29 \pm 0,19	1,38 \pm 0,16	1,59 \pm 0,26*	1,7 \pm 0,25*	1,75 \pm 0,31*	1,47 \pm 0,24	1,12 \pm 0,17
		METDEX	1,06 \pm 0,18	1,46 \pm 0,25*	1,45 \pm 0,21*	1,48 \pm 0,23*	1,72 \pm 0,34*	1,35 \pm 0,34*	0,99 \pm 0,16
	LD	MET	0,56 \pm 0,07	1,00 \pm 0,14*	1,36 \pm 0,26*	1,57 \pm 0,26*	1,63 \pm 0,19*	1,11 \pm 0,28*	0,53 \pm 0,07
		METDEX	0,54 \pm 0,13	1,14 \pm 0,07*	1,22 \pm 0,09*	1,35 \pm 0,14*	1,57 \pm 0,50*	1,05 \pm 0,28*	0,48 \pm 0,08

* diferença significativa em relação ao basal; (P<0,05).

No grupo MET não houve alteração na escala de classificação numérica (ECN) para sedação, enquanto no grupo METDEX foram verificadas alterações nos parâmetros avaliados ao longo do estudo. No grupo METDEX, os sinais de sedação leve iniciaram aos 30 minutos, progredindo para sedação moderada aos 60 minutos e retornando ao basal aos 120 minutos ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Média \pm desvio padrão da escala de classificação numérica (ECN) do grau de sedação. Sendo escore do grau de ataxia (0-3), estímulo tátil (0-3) e estímulo acústico (0-3), e altura (cm) da cabeça em relação ao solo (ACab) em quatro equinos submetidos a dois tratamentos experimentais: aplicação epidural de metadona (MET) e metadona associada a dexmedetomidina (METDEX) nos tempos basal, 10, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (min)						
		BASAL	10'	30'	60'	90'	120'	180'
Grau de ataxia	MET	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
	METDEX	0 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 0*	2 \pm 0*	1 \pm 0*	0 \pm 0	0 \pm 0
Estímulo tátil	MET	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
	METDEX	0 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 0*	2 \pm 0*	1 \pm 0*	0 \pm 0	0 \pm 0
Estímulo Acústico	MET	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
	METDEX	0 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 0*	2 \pm 0*	1 \pm 0*	0 \pm 0	0 \pm 0

* Diferença significativa em relação ao basal;

Entre momentos, não houve diferença significativa na redução da Acab no tratamento MET. No tratamento METDEX houve diferença significativa na redução da Acab nos tempos 30, 60 e 90 minutos em relação ao basal ($p < 0,001$). O tempo 60 minutos foi o momento de maior redução da Acab em relação ao basal e com diferença significativa comparado ao tratamento MET (Tabela 3).

Tabela 3 – Média \pm desvio padrão da altura (cm) da cabeça em relação ao solo (ACab) em quatro equinos submetidos a dois tratamentos experimentais: aplicação epidural de metadona (MET) e metadona associada a dexmedetomidina (METDEX) nos tempos basal, 10, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (min)						
		BASAL	10'	30'	60'	90'	120'	180'
ACab (cm)	MET	115 \pm 3,77	110 \pm 0,96	108 \pm 5,26	111 \pm 0,69	112 \pm 0,5	111 \pm 1,5	115 \pm 3,69
	METDEX	116 \pm 3,3	111,0 \pm 4,69	106* \pm 4,04	102* \yen 4,73	106* \pm 2,63	112 \pm 3,7	114 \pm 3,3

* Diferença significativa em relação ao basal; \yen Diferença significativa entre grupos ($P < 0,05$).

Não houve diferença significativa nas ondas peristálticas entre os segmentos ceco e colón ventral esquerdo em ambos os tratamentos ($p=0,10$). Não houve alteração na motilidade intestinal do tratamento MET ao longo do tempo ($p=0,26$). Já o tratamento METDEX promoveu hipomotilidade intestinal, com redução das ondas peristálticas dos 30 aos 120 minutos ($p=0,002$). A hipomotilidade mais evidente ocorreu aos 90 minutos ($2,5\pm0,5$) ($p=0,001$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Média \pm desvio padrão das ondas peristálticas intestinais do ceco e colón ventral esquerdo (CVE) em quatro equinos submetidos a dois tratamentos experimentais: aplicação epidural de metadona (MET) e metadona associada a dexmedetomidina (METDEX) nos tempos basal, 10, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.

		Tempo após o início da administração dos tratamentos (min)						
		BASAL	10'	30'	60'	90'	120'	180'
Ceco	MET	4 \pm 0,5	4 \pm 0	4 \pm 0	3,5 \pm 0,5	4 \pm 0	4 \pm 0	4 \pm 0
	METDEX	4,5 \pm 0,5	4,5 \pm 0,5	3,5 \pm 0,5*	3 \pm 0,5*	2,5 \pm 0,5*	3,5 \pm 0,5*	4 \pm 0,5
CVE	MET	4,5 \pm 0,5	4 \pm 0	4 \pm 0,5	4 \pm 0	4 \pm 0	3,5 \pm 0,5	4 \pm 0
	METDEX	4,5 \pm 0,5	4 \pm 0,5	3 \pm 0,5*	2,5 \pm 0,5*	2,5 \pm 0,5*	3 \pm 0,5*	4 \pm 0,5

* Diferença significativa em relação ao basal;

A frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura retal média variaram respectivamente de 36 a 44 bpm, de 16 a 24 mpm e de 37,5 a 38 °C no grupo MET e 36 a 44 bpm, 20 a 28 mpm e 37,4 a 38,2 °C no grupo METDEX. Os parâmetros fisiológicos aferidos nos momentos após a aplicação epidural de ambos os tratamentos não diferiram significativamente com relação momento basal ($P = 0,53$). Também não houve diferença entre os grupos MET e METDEX ($P = 0,17$).

7. DISCUSSÃO

Considerações importantes ao realizar a administração de fármacos pela via epidural caudal incluem a escolha do medicamento apropriado, dose, volume e taxa de administração. Para alcançar a analgesia das regiões coccígea, perineal e sacral, normalmente utiliza-se a dose de diluição de 0,02 mL/kg (Rønnow Kjærulff e Lindegaard, 2022^a). Já para a analgesia da região torácica, utilizam-se doses consideradas altas (0,15-0,2 mL/kg), que podem predispor à compressão dos nervos

espinhais no espaço epidural, gerando desconforto, ataxia, decúbito ou convulsão generalizada (Olbrich e Mosing 2003; Freitas et al., 2011; Lindegaard e Rønnow Kjærulff, 2021).

Visto que os estudos utilizando dexmedetomidina por via epidural em equinos são escassos, neste estudo optou-se pela dose de diluição 0,018 mL/kg conforme utilizado por Sampaio et al. (2020) ao administrarem por via epidural caudal a associação de dexmedetomidina e bupivacaína. Nenhum dos animais apresentou desconforto durante ou após a aplicação. Mesmo a dose de diluição sendo considerada baixa para analgesia em região torácica, em ambos os tratamentos nesse estudo houve aumento do LNM nos membros pélvicos e torácicos.

A avaliação da dor em equinos é subjetiva, portanto, utiliza-se diferentes parâmetros para a quantificação das respostas nociceptivas por meio de estímulos elétricos, mecânicos ou térmicos (Haussler, 2020; Love et al., 2011; Paz et al., 2016). Nesse estudo optamos por utilizar a algometria de pressão (dinamômetro) para quantificar o LNM, que é definido como a pressão mínima que induz dor ou uma resposta à dor (Haussler, 2020). Segundo Love et al. (2011), esse método é considerado eficaz e capaz de detectar o efeito de analgésico em uma relação dose-resposta. Os valores basais obtidos no bulbo do talão e na região lamelar do casco se assemelham aos obtidos em estudos prévios realizados em equinos (Paz et al., 2016; Malacarne et al., 2020), mostrando a repetibilidade e eficácia da técnica.

Sabe-se que vários receptores sensoriais (mecanorreceptores, termorreceptores, nociceptores) epidérmicos, dérmicos e subdérmicos recebem, detectam e transmitem informações da periferia para o SNC (Bowker et al., 2011). A região distal do membro de equinos é considerada uma região neurosensorial, sendo inervada por diferentes classes neuronais, o que torna o local sensível a diversos estímulos (Nemery et al., 2016). Com o intuito avaliar o LNM em estruturas distintas na região distal do membro, optou-se por realizar a retirada do tecido queratinizado em um ponto específico do casco para alcançar o extrato lamelar dorsal conforme descrito por Paz et al. (2016). Dessa forma, foi possível realizar estímulos nocivos no extrato lamelar sensitivo do casco e na região de pele no bulbo do talão.

Nesse estudo utilizamos diferentes ponteiros para gerar o estímulo nociceptivo nas regiões avaliadas. Segundo Love et al. (2011), a técnica empregada deve ser capaz

de detectar o efeito analgésico sem produzir nenhum dano tecidual. Ao retirar o extrato externo da muralha dorsal do casco, parte do tecido queratinizado do estrato médio permaneceu recobrendo a região lamelar do estrato interno. Portanto, a ponteira tipo cone foi necessária para realizar o estímulo nocivo nessa região, sendo considerada eficiente e não causou danos teciduais. A ponteira tipo talhadeira de superfície plana também promoveu estímulo nocivo sem causar danos nas regiões de pele no bulbo do talão. Neste estudo, a algometria de pressão foi eficiente para estabelecer valores quantitativos relacionados ao LNM dos membros distais dos equinos.

A aplicação epidural caudal de metadona provocou aumento do LNM, tanto em membros torácicos quanto em pélvicos. Nas regiões Blat e Bmed, o aumento do LNM teve início aos 30 minutos e na região LD aos 10 minutos, com duração de duas horas. Olbrich e Mosing (2003), ao avaliarem os efeitos da metadona epidural (0,1 mg/kg) por meio da tolerância à estimulação térmica sobre os dermatômos das regiões perineal, sacral, lombar e torácica em equinos saudáveis, verificaram que a metadona iniciou a analgesia em 15 minutos. Segundo Natalini e Driessen (2007), a analgesia da aplicação epidural de opioides ocorre pelo acesso facilitado e ligação aos receptores opioides presentes predominantemente na medula espinhal. Além do efeito regional, a absorção promove efeitos sistêmicos. Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que a metadona possui melhor efeito analgésico na região lamelar do casco em razão do rápido início analgésico comparado aos estímulos realizados nas regiões do bulbo do talão.

A metadona possui alta lipossolubilidade e se difunde rapidamente nos tecidos neuronais, resultando em ação mais rápida quando comparada à morfina (início analgésico em até 6 horas) (Bujedo, 2017). Essas diferenças farmacocinéticas devem ser levadas em consideração na elaboração de um plano analgésico, tendo como benefício da metadona o início rápido na analgesia. Entretanto, sua rápida difusão torna a duração analgésica curta, como foi evidenciado neste trabalho, com duração de duas horas. Olbrich e Mosing (2003) relataram duração analgésica de cinco horas, porém, as regiões e o método de avaliação utilizados foram distintos, dificultando as comparações entre os estudos.

O uso de opioides em equinos por via intravenosa está associado a efeitos adversos como, prurido, ataxia, excitação do SNC e redução da motilidade gastrointestinal propulsiva (Sano et al., 2011). Segundo Bertonha et al. (2018), a administração

epidural de opioides promove menos efeitos adversos em comparação à administração sistêmica. Rønnow Kjærulff et al. (2020) relatam que ao administrar metadona associada a morfina pela via epidural houve diminuição da motilidade gastrointestinal, sudorese generalizada e prurido. No presente estudo não foram verificados efeitos adversos decorrentes da administração de metadona, corroborando com Olbrich e Mosing (2003).

Segundo Chabot-Dore et al. (2015), a coadministração epidural de opioides e agonistas α -2 adrenérgicos tem sido realizada com o intuito de prolongar os efeitos analgésicos em razão do sinergismo ao atingir diferentes vias da dor. No presente estudo, verificou-se que a associação da dexmedetomidina à metadona não proporcionou diferença na duração, propagação analgésica e no LNM em relação a metadona isolada. Entretanto, Sampaio et al. (2020) mostraram que a aplicação por via epidural caudal de dexmedetomidina associada a bupivacaína em éguas promoveu o dobro de ação analgésica comparado ao uso isolado da bupivacaína. Estudos utilizando a dexmedetomidina associada a opioides pela via epidural em equinos até o momento não foram realizados, sendo necessários mais estudos. Outros agonistas α -2 adrenérgicos, como a xilazina e detomidina, quando associados à morfina e aplicados por via epidural mostraram eficácia analgésica em condições dolorosas pós-operatória ortopédica em equinos (Goodrich et al., 2002; Fischer et al., 2009).

O tratamento METDEX promoveu sedação durante uma hora, tendo início aos 30 minutos e retorno à normalidade aos 90 minutos, com redução significativa da Acab e sedação moderada aos 60 minutos. Hamed et al. (2017), ao utilizarem dexmedetomidina por via epidural em jumentos obtiveram início da sedação em 10 minutos e duração de três horas. Rezende et al. (2015) relatam que a aplicação intravenosa de dexmedetomidina em equinos provoca sedação mais intensa durante os primeiros 20 a 30 minutos, com duração de 60 minutos. Esse efeito adverso já era esperado em nosso estudo. Tal fato pode ser justificado pois o agonista α -2 adrenérgico promove depressão do SNC ao impedir a liberação central e periférica do neurotransmissor noradrenalina na membrana neuronal e por aumentar da atividade do neurotransmissor inibitório GABA (Nacif-Coelho et al., 1994; Alves et al., 2020).

Outro efeito adverso observado do tratamento METDEX foi a hipomotilidade intestinal, com redução das ondas peristálticas dos 30 aos 120 minutos. Tal fato ocorre pois a dexmedetomidina possui alta lipossolubilidade e é absorvida sistemicamente,

promovendo hipomotilidade (Sabbe et al., 1994). Segundo Rezende et al. (2002), a dexmedetomidina tem efeito antiperistáltico decorrente da inibição das vias colinérgicas excitatórias no sistema nervoso entérico. Em jumentos, a dexmedetomidina por via intravenosa promove efeito inibitório dose-dependente na motilidade intestinal do ceco e colón maior esquerdo dos 15 aos 90 minutos após a aplicação (Abass et al., 2022). Em equinos, a administração de 5 µg de dexmedetomidina intravenosa, causou diminuição significativa nos borborigmos intestinais nos primeiros 60 minutos (Rezende et al., 2015). Os resultados do presente estudo mostraram que o uso associado da dexmedetomidina por via epidural sobre a diminuição do peristaltismo intestinal tem duração semelhante à aplicação sistêmica, porém com início tardio.

No presente estudo, não foram observadas alterações nos parâmetros vitais avaliados em nenhum dos tratamentos durante o período experimental, o que corrobora com o estudo de Rønnow Kjærulff et al. (2020). Conforme mencionado por Virtanen et al. (1988), a dexmedetomidina possui maior seletividade α -2 adrenérgica em comparação com outros fármacos da mesma classe, apresentando uma proporção de ligação α -2: α -1 de 1.620:1. Isso resulta em menores efeitos depressivos no sistema cardiovascular e respiratório (Virtanen et al., 1988).

Esta pesquisa possui limitações devido o pequeno número de animais utilizados. Porém, visando a aplicabilidade clínica de acordo com os resultados encontrados, a dexmedetomidina não propiciou benefícios analgésicos ao ser associada à metadona pela via epidural e promoveu efeitos adversos como hipomotilidade intestinal e sedação, podendo predispor os equinos a distúrbios gastrointestinais. É válido ressaltar que os dados referentes ao seu uso epidural em equinos ainda são escassos, necessitando mais estudos (Sampaio et al., 2020).

A metadona, além de não promover efeitos adversos, gerou analgesia em membros torácicos e pélvicos, com rápido início em região lamelar do casco, podendo ser uma alternativa nos protocolos analgésicos.

A analgesia epidural traz benefícios significativos à hipiatria por ser considerada um método eficiente no controle da dor e por promover alterações fisiológicas mais brandas, quando comparadas às vias sistêmicas (Natalini, 2010). É possível realizar

estratégias analgésicas multimodais através da escolha de fármacos, adaptando a terapia às condições específicas e individuais que o cavalo se encontra.

8. CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que a metadona administrada por via epidural é uma opção viável para a analgesia das regiões distais dos membros torácicos e pélvicos em equinos, apesar da sua curta duração de ação. No entanto, o uso da dexmedetomidina como adjuvante não demonstrou diferença significativa na analgesia e causou efeitos adversos, como sedação moderada e hipomotilidade. É importante destacar que os estudos que investiguem a associação da dexmedetomidina com opioides pela via epidural em equinos ainda são limitados, sendo necessária a realização de mais pesquisas nessa área do conhecimento.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABASS, M.; IBRAHIM, H.; SALCI, H.; & HAMED, M.A. (2022). Evaluation of the effect of different sedative doses of dexmedetomidine on the intestinal motility in clinically healthy donkeys (*Equus asinus*). **BMC Veterinary Research**, n. 18, v.1, p.1-10, 2022.

AL-HASANI R.; BRUCHAS, M.R. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. **The Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 115, n. 6, p. 1363-1381, 2011.

ALVES, T.C.A.; BRAZ, J.R.C.; VIANNA, P.T.G. Alfa 2-agonistas em Anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 50, n.5, p.396-404, 2020.

ANSAH, O.B. Use of the alpha-2-adrenoceptor agonists medetomidine and dexmedetomidine in the sedation of analgesia of domestic cats. Academic Dissertation, Department of Veterinary Clinical Sciences, Clinical Pharmacology–Anaesthesia. University of Helsinki, Helsinki, Finland. **Vet. Med. Helsinki, Finland**, 2004.

BARDELL, D. Managing orthopaedic pain in horses. **In Practice**, v. 39, n. 9, p. 420-427, 2017.

BENNETT, R.C.; STEFFEY, E. P. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 18, n. 1, p. 47-60, 2002.

BIRD, A. R.; MORLEY, S. J.; SHERLOCK, C. S.; MAIR, T. S. The outcomes of epidural anaesthesia in horses with perineal and tail melanomas: Complications associated with ataxia and the risks of rope recovery. **Equine Veterinary Education**, v. 31, n. 11, p. 567-574, 2019.

BOWKER, R. M.; ISBELL, D.; LANCASTER, L. S.; LEONHARDT, W. The Horse's foot as a Neurosensory Organ: How the Horse Perceives its Environment. **Care and Rehabilitation of the Equine Foot**, p.98-133, 2011.

BRYANT, C.E.; ENGLAND, G.C.; CLARKE, K.W. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. **Veterinary Records**, v.129, p.421-423, 1991.

BUJEDO, B. Physiology of spinal opioids and its relevance for pain management selection. **Open Journal of Pain Medicine**, v. 1, n. 1, p. 021-026, 2017

BUSSIERES, G.; JACQUES, C.; LAINAY, O.; BEAUCHAMP, G.; LEBLOND, A.; CADOR, J.L.; DESMAIZI_ERES, L.M.; CUVEILLIEZ, S.G.; TRONCY, E. Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. **Research in veterinary science**, v. 85, n. 2, p. 294-306, 2008.

CARPENTER, R.E.; BYRON, C.R. Equine Local Anesthetic and Analgesic Techniques. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, p. 886, 2015.

CHABOT-DORE, A.J.; SCHUSTER, D.J.; STONE, L.S.; WILCOX, G.L. Analgesic synergy between opioid and α 2-adrenoceptors. **British journal of pharmacology**, v. 172, n. 2, p. 388-402, 2015.

CLUTTON, R. E. Opioid analgesia in horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 493-514, 2010.

CORDER, G.; CASTRO, D. C.; BRUCHAS, M. R. SCHERRER, G. Endogenous and exogenous opioids in pain. **Annual review of neuroscience**, v. 41, p. 453-473, 2018.

COTA, L.D.O.; MALACARNE, B.D.; DIAS, L.A.; NETO, A.C.P.; KNEIPP, M.L.A.; CAVALCANTE, M.A.; XAVIER, A.B.D.S. Mechanical nociceptive assessment of the equine hoof after navicular bursa anesthetic infiltration validated by bursography. **Plos one**, n.17, v.6, 2022.

CURY, L.P.; GOMES, D.E. USO DA DEXMEDETOMIDINA NA MEDICINA VETERINÁRIA. **Revista Científica**, v. 1, n. 1, 2020.

DALLA COSTA, E.; STUCKE, D.; D.A.I, F.; MINERO, M.; LEACH, M.C; LEBELT, D. Usando a escala de caretas de cavalo (EPM) para avaliar a dor associada à laminite aguda em cavalos (*Equus caballus*). *Animais*, v. 6, n.8, p.47, 2016.

DORIA, R.G.S.; VALAD, A. O.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A.; ALMEIDA, R.M.; NETTO, A.C. Comparative study of epidural xylazine or clonidine in horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 35, n. 2, p. 166-172, 2008.

DOUGLAS, H.; MIDON, M.; SHROFF, K.; FLORIANO, D.; DRIESSEN, B.; HOPSTER, K. Caudal epidural catheterization for pain management in 48 hospitalized horses: A descriptive study of demographics, complications, and outcomes. **Frontiers in Veterinary Science**, 9, 995299, 2022.

DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L. Pain: from diagnosis to effective treatment. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 6, n. 2, p. 126-134, 2007.

FISCHER, B.L.; LUDDERS, J.W.; ASAKAWA, M.; FORTIER, L.A.; FUBINI, S.L.; NIXON, A.J.; RADCLIFFE, R.M.; ERB, H.N. A comparison of epidural buprenorphine plus detomidine with morphine plus detomidine in horses undergoing bilateral stifle arthroscopy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 36, n. 1, p. 67-76, 2009.

FREITAS, G.C.; CARREGARO, A.B.; GEHRCKE, M.I.; DE LA CORTE, F.D.; LARA, V.M.; POZZOBON, R.; BRASS, K.E. Epidural analgesia with morphine or buprenorphine in ponies with lipopolysaccharide (LPS)-induced carpal synovitis. **Canadian Journal of Veterinary Research** v.75, p.141-146, 2011.

GLEERUP, K. B. Assessing pain in horses. **In Practice**, v. 40, n. 10, p. 457-463, 2018.

GLEERUP, K. B.; LINDEGAARD, C. Recognition and quantification of pain in horses: A tutorial review. **Equine Veterinary Education**, v. 28, n. 1, p. 47-57, 2016.

GOODRICH, L.R.; NIXON, A.J.; FUBINI, S.L.; DUCHARME, N.G.; FORTIER, L.A.; WARNICK, L.D.; LUDDERS, J.W. Epidural morphine and detomidine decreases postoperative hindlimb lameness in horses after bilateral stifle arthroscopy. **Veterinary Surgery**, v. 31, n. 3, p. 232-239, 2002.

GOZALO-MARCILLA, M.; LUNA, S. P. L.; GASTHUYS, F.; SCHAUVLIEGE, S. Thermal, mechanical and electrical stimuli in antinociceptive studies in standing horses: an update. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 47, n. 1, p. 15-27, 2020.

GUEDES, A. Pain management in horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 33, n. 1, p. 181-211, 2017.

HAMED, M. A.; ABOUELNASR, K. S.; IBRAHIM, H. M.; EL-KHODERY, S. A. Comparative, sedative, and analgesic effects of epidural dexmedetomidine and xylazine in donkeys (*Equus asinus*). **Journal of Equine Veterinary Science**, v.59, p.104-109, 2017.

HAUSSLER, K. K. Pressure Algometry for the Detection of Mechanical Nociceptive Thresholds in Horses. **Animals**, v. 10, n. 12, p. 2195, 2020.

HAUSSLER, K.K; ERB, H.N. Pressure algometry for detecting induced low back pain in horses: a preliminary study. **Equine Veterinary Journal**, v. 38, n. 1, p. 76-81, 2006.

HENNEKE, D. R.; POTTER, G. D.; KREIDER, J. L.; YEATES, B. F. Relationship between body condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. **Equine Veterinary Journal**, Cambridge, v. 15, n. 4, p. 371-372, 1983.

HOPSTER, K.; VAN EPS, A. W. Pain management for laminitis in the horse. **Equine Veterinary Education**, v.31, n.7, p.384-392, 2019.

HUSTACE, J.L.; SCHLIPF, J.W. How to place an epidural catheter easily and maximize its clinical effects. **Proc. Am. Assoc. Equine Practnrs**, v.55, p.401-405, 2009.

IBRAHIM, H.M.M.; ABOUELNASR, K.S.; HAMED, M.A.; ELTAYESH, R.A.; EL-KHODERY, S.A. Comparative Effect of Epidural Administration of Xylazine or Dexmedetomidine on Echocardiographic Dimensions and Cardiac Indices in Clinically Healthy Donkeys (*Equus asinus*). **Journal of equine veterinary science**, v. 85, p. 102882, 2020.

JULIÃO, G. H.; ABIMUSSI, C.J.X. Uso de dexmedetomidina em Medicina Veterinária: revisão de literatura. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 17, n. 1, p. 26-32, 2019.

KALPRAVIDH, M.; LUMB, W.V.; WRIGHT, M.; HEATH, R.B. Effects of butorphanol, flunixin, levorphanol, morphine, and xylazine in ponies. **Journal of Veterinary Research**, v.45, p.217-223, 1984.

KHASAR, S.G.; GREEN, P.G.; CHOU, B.; LEVINE, J.D. Peripheral nociceptive effects of alpha 2-adrenergic receptor agonists in the rat. **Neuroscience**, v.66, n.2, p.427–432, 1995.

KIM, S.M.; CHO, G.J. Analysis of Various Facial Expressions of Horses as a Welfare Indicator Using Deep Learning. **Veterinary Sciences**, v. 10, n. 4, p. 283, 2023.

LAI, G.; AROKE, E.N.; ZHANG, S.J. Rediscovery of methadone to improve outcomes in pain management. **Journal of PeriAnesthesia Nursing**, v.37, n.4, p.425-434, 2022.

LAYCOCK, H.; BANTEL, C. Mecanismos opioides e drogas opioides. **Anesthesia & Intensive Care Medicine**, v.20, n.8, p.450-455, 2019.

LESIMPLE, C. Indicators of horse Welfare: State-of-the-Art. **Animals**, v. 10, n. 2, p. 294, 2020.

LEVINE, J.M.; HOFFMAN, A. G.; MEZ, J.; BRATTON, G. R. Comparative anatomy of the horse, ox, and dog: the vertebral column and peripheral nerves. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, v. 2, n. 279, p. e292, 2007.

LINDEGAARD, C.; RØNNOW KJÆRULFF, L. N. Use of caudal epidural analgesia for management of orthopaedic limb pain in horses. **Equine Veterinary Education**, v. 33, n. 10, p. 513-515, 2021.

LINDEGAARD, C.; VAABENGAARD, D.; CHRISTOPHERSEN, M.T.; EKSTØM, C.T.; FJELDBORG, J. Evaluation of pain and inflammation associated with hot iron branding and microchip transponder injection in horses. **American journal of veterinary research**, v. 70, n. 7, p. 840-847, 2009.

LONG, K.; MCGOWAN, C. M.; HYYTIÄINEN, H. K. Effect of Caudal Traction on Mechanical Nociceptive Thresholds of Epaxial and Pelvic Musculature on a Group of Horses With Signs of Back Pain. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 93, p. 103197, 2020.

LOVE, E.J.; MURRELL, J.; WHAY, H.R. Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 38, n. 1, p. 3-14, 2011.

MALACARNE, B.D.; COTA, L.O.; NETO, A.C.P.; PAZ, C.F.R.; DIAS, L.A.; CORREA, M.G.; CARVALHO, A.M.; FALEIROS, R.R.; XAVIER, A.B.S. Mechanical nociceptive assessment of the equine hoof following distal interphalangeal joint intra-articular anesthesia. **PeerJ**, v. 8, p. e9469, 2020.

MAMA, K.R.; HECTOR, R.C. Therapeutic developments in equine pain management. **The Veterinary Journal**, v. 247, p. 50-56, 2019.

MARTIN-FLORES, M.; CAMPOY, L.; KINSLEY, M.A.; MOHAMMED, H.O.; GLEED, R.D.; CHEETHAM, J. Analgesic and gastrointestinal effects of epidural morphine in horses after laparoscopic cryptorchidectomy under general anesthesia. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 41, n. 4, p. 430-437, 2014.

MATTHEWS, N.S.; CARROLL, G.L. (2007) Review of equine analgesics and pain management. In: **Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Orlando, Florida**, p. 240-4.

MCMURPHY, R.M. (2011) Epidural analgesia and hindlimb lameness. In: **Diagnosis and Management of Lameness in the Horse**, 2nd edn., Eds: M.W. Ross and S.J. Dyson, Saunders, Philadelphia. P. 852-858.

MENKE, E. S.; BLOM, G.; VAN LOON, J. P. A. M.; BACK, W. Pressure Algometry in Icelandic Horses: Interexaminer and Intraexaminer Reliability. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.36, p.26–31, 2016.

MICHOU, J.; LEECE, E. Sedation and analgesia in the standing horse 2. Local anaesthesia and analgesia techniques. **In Practice**, v. 34, n. 10, p. 578-587, 2012.

MIRRA, A.; BIRRAS, J.; DIEZ BERNAL, S.; SPADAVECCHIA, C. Morphine plasmatic concentration in a pregnant mare and its foal after long term epidural administration. **BMC veterinary research**, v. 16, n. 1, p. 1-5, 2020.

MUIR, W.W. Pain: Mechanisms and Management in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, p. 467-480, 2010

NACIF-COELHO C.; CORREA-SALES C.; CHANG L.L.; MAZE, M. Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. **Anesthesiology**, v.81, p.1527–34. 1994.

NATALINI, C. C. Spinal anesthetics and analgesics in the horse. **Veterinary clinics: equine practice**, v. 26, n. 3, p. 551-564, 2010.

NATALINI, C.C.; ALVES, S.D.L.; GUEDES, A.G.P.; POLYDORO, A.S.; BRONDANI, J.T.; BOPP, S. Epidural administration of tiletamine/zolazepam in horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 31, n. 2, p. 79-85, 2004.

NATALINI, C.C.; DRIESSEN, B. Epidural and spinal anesthesia and analgesia in the equine. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 6, n.2, p.145-153, 2007.

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

NEMERY, E.; GABRIEL, A.; GRULKE, S.; PIRET, J.; TOPPETS, V.; ANTOINE, N. Mechanoreceptors in the anterior horn of the equine medial meniscus: an immunohistochemical approach. **Anatomia, histologia, embryologia**, v.45, n.2, p.131-139, 2016.

OLBRICH, V. H.; MOSING, M. A comparison of the analgesic effects of caudal epidural methadone and lidocaine in the horse. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 30, n. 3, p. 156-164, 2003.

ORTOLANI, F.; SCILIMATI, N.; GIALLETTI, R.; MENCHETTI, L.; NANNARONE, S. Desenvolvimento e validação preliminar de uma escala de dor para dor oftálmica em cavalos: The Equine Ophthalmic Pain Scale (EOPS). **The Veterinary Journal** p.278 , 105774, 2021.

PAKKANEN, S.A.E.; RAEKALLIO, M. R.; MYKKÄNEN, A. K.; VUORILEHTO, L.; SCHEININ, M.; VAINIO, O. M. Detomidine and the combination of detomidine and MK-467, a peripheral alpha-2 adrenoceptor antagonist, as premedication in horses anaesthetized with isoflurane. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 42, n. 5, p. 527-536, 2015.

PAZ, C. F.R.; MAGALHAES, J. F.; MENDES, H. M. F.; JUNIOR, S. R.; BELKNAP, J. K.; ALVES, G. E. S.; FALEIROS, R. R. Mechanical nociceptive thresholds of dorsal laminae in horses after local anaesthesia of the palmar digital nerves or dorsal branches of the digital nerve. **The Veterinary Journal**, v. 214, p. 102-108, 2016.

PEREIRA, V.; GOUDET, C. Emerging trends in pain modulation by metabotropic glutamate receptors. **Frontiers in molecular neuroscience**, v.11, p.464, 2019.

POLETO, P. R.; GIL COURY, H. J. C.; WALSH, I. A. P.; MATTIELO-ROSA, S. M. Correlação entre métodos de auto-relato e testes provocativos de avaliação da dor em indivíduos portadores de distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. v. 8, p.223-229, 2004.

PRITCHETT, L.C.; ULIBARRI, C.; ROBERTS, M.C.; SCHNEIDER, R.K.; SELTON, D. Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 80, p.31- 43, 2003.

RAJA, S.N.; CARRB, D.B.; COHENC, M.; FINNERUPD, N. D.; FLORF, H.; GIBSONG, S.; KEEFEH, F. J.; MOGILI, J. S.; RINGKAMPJ, M.; SLUKAK, K. A.; SONGL, X.; STEVENSM, B.; SULLIVANN, M.D.; TUTELMANO, P.R.; USHIDAP, T.; VADER, K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976-1982, 2020.

RASHID, M.; SILVENTOINEN, A.; GLEERUP, K. B. ANDERSEN, P. H. Equine Facial Action Coding System for determination of pain-related facial responses in videos of horses. **Plos one**, v. 15, n. 11, p. e0231608, 2020.

REZENDE, M. L.; GRIMSRUD, K. N.; STANLEY, S. D.; STEFFEY, E. P.; MAMA, K. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, n. 1, p. 15-23, 2015.

RINGER, S. K.; PORTIER, K.; TORGERSON, P. R.; CASTAGNO, R.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. The effects of a loading dose followed by constant rate infusion of xylazine compared with romifidine on sedation, ataxia and response to stimuli in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.40, n.2, p.157-165, 2013.

RODRIGO-MOCHOLI, D.; STEBLAJ, B.; VLAMINCK, L.; GASTHUYS, F.; SCHAUVLIEGE, S. Continuous caudal epidural analgesia for perioperative pain control after bilateral mastectomy in a mare. **Veterinary Record Case Reports**, v.4, n.1, e000275, 2016.

RØNNOW KJÆRULFF, L. N.; DORCH LAURITSEN, N. J.; EKSTRØM, C. T.; ØSTERGAARD, S.; OLSEN, E.; LAURSEN, H. S.; LINDEGAARD, C. Caudal epidural co-administration of methadone and morphine in horses: An evaluation of analgesic properties and effects on locomotor function, mentation and physical examination parameters. **Equine Veterinary Education**, v. 33, n. 7, p. 360-367, 2020.

RØNNOW KJÆRULFF, L. N.; LINDEGAARD, C. A narrative review of caudal epidural anaesthesia and analgesia in horses. Part 1: Safety and efficacy of epidural drugs. **Equine Veterinary Education**, 2021.^a

RØNNOW KJÆRULFF, L. N.; LINDEGAARD, C. A narrative review of caudal epidural anaesthesia and analgesia in horses. Part 2: Clinical indications and techniques. **Equine Veterinary Education**, 2021.^b

ROSS, M. W. Diagnosis of lameness. In: **ROSS, M. W. & DYSON, S. J. Diagnosis and management of lameness in the horse**. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders Inc, p. 1-269, 2011

SABBE, M.B.; PENNING, J.P.; OZAKI, G.T.; YAKSH, T.L. Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. **Anesthesiology** 1994; 80:1057-1072.

SAMPAIO, B.F.; DEROSI, R.; VIEIRA, N.; MILAN, B.; ÁVILA, L. G. Dexmedetomidine and bupivacaine association in caudal epidural injection in mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 91, p. 103015, 2020.

SANCHEZ, L. C.; ROBERTSON, S. A. Pain control in horses: what do we really know? **Equine veterinary journal**, v. 46, n. 4, p. 517-523, 2014.

SANO, H.; MARTIN-FLORES, M.; SANTOS, L.C.P.; CHEETHAM, J.; ARAOS, J.D.; GLEED, R.D. Effects of epidural morphine on gastrointestinal transit in unmedicated horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 38, n. 2, p. 121-126, 2011.

SKARDA, R.T., GROSENBAUGH, D.A.; MUIR, W.W. Caudal regional anaesthesia in horses. **Equine Veterinary Education**, v. 15, n. S7, p. 108-116, 2005.

SKARDA, R.T.; MUIR, W.W. Caudal analgesia induced by epidural or subarachnoid administration of detomidine hydrochloride solution in mares. **American Journal of Veterinary Research**, v.55, p.670-680, 1994.

TAYLOR, P.M.; CROSIGNANI, N.; LOPES, C.; ROSA, A.C.; LUNA, S.P.; PUOLI FILHO, J.N. Mechanical nociceptive thresholds using four probe configurations in horses. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 43, n. 1, p. 99-108, 2016.

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

TRANQUILLI, W. J. Fisiologia da dor aguda. In: GREENE, S. A. **Segredos em anestesia veterinária e manejo da dor**. Porto Alegre: Artmed, p. 399-402, 2004.

VALADARES, R.C.; PAZ, C.F.R.; ROCHA JUNIOR, S.S.; CASTRO, T.C.; FALEIROS, R.R. Neostigmine combined or not with lidocaine for epidural anesthesia in mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 57, p. 18-23, 2017.

VALVERDE A. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. **Veterinary Clinics: Equine Practice**, v. 26, n. 3, p. 515-532, 2010.

VALVERDE, A.; SKELDING, A. M. Alternativas à analgesia opióide na anestesia de pequenos animais: agonistas alfa-2. **Clínicas Veterinárias: Prática de Pequenos Animais**, v. 49, n. 6, pág. 1013-1027, 2019.

VAN LOON, J. P. A. M.; VAN DIERENDONCK, M. C. Objective pain assessment in horses (2014–2018). **The Veterinary Journal**, v. 242, p. 1-7, 2018.

VAN LOON, J. P.; VAN DIERENDONCK, M. C. Monitoring acute equine visceral pain with the Equine Utrecht University Scale for Composite Pain Assessment (EQUUS-COMPASS) and the Equine Utrecht University Scale for Facial Assessment of Pain (EQUUS-FAP): a scale-construction study. **The Veterinary Journal**, v. 206, n.3, p. 356-364, 2015.

VAN LOON, J.P.; JONCKHEER-SHEEHY, V.S.; BACK, W.; VAN WEEREN, P.R. HELLEBREKERS, L.J. Monitoring equine visceral pain with a composite pain scale score and correlation with survival after emergency gastrointestinal surgery. **The Veterinary Journal**, v. 200, n. 1, p.109-115, 2014.

VAN LOON, J.P.; MENKE, E.S.; L'AMI J, J.; JONCKHEER-SHEEHY, V.S.; BACK, W.; VAN WEEREN, R. P. Analgesic and anti-hyperalgesic effects of epidural morphine in an equine LPS-induced acute synovitis model. **The Veterinary Journal**, v. 193, n. 2, p. 464-470, 2012.

VANDEBROEK, A.R.; REEF, V.B.; AITKEN, R.M.; STEFANOVSKI, D.; SOUTHWOOD, L.L. Assessing gastrointestinal motility in healthy horses comparing auscultation, ultrasonography and an acoustic gastrointestinal surveillance biosensor: a randomised, blinded, controlled crossover proof of principle study. **Equine Veterinary Journal**, v. 51, n. 2, p. 246-251, 2019.

VILLELA, N.R.; NASCIMENTO J. Uso de dexmedetomidina em Anestesiologia. **Revista brasileira de anestesiologia**, v. 53, p. 97-113, 2003.

VIRTANEN, R.; SAVOLA, J.M; SAANO, V.; NYMAN L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist. **European Journal of Pharmacology**, v.150, p.9–14, 1988.

VISSER, E.M.S.; EVELINE, S.; MENKE, E.S.; VAN LOON, P.A.M.J. Pressure algometry for assessment of abdominal wall sensitivity in horses after ventral midline coeliotomy. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 46, n. 6, p. 820-828, 2019.

VULLO, C.; TAMBELLA, T. M.; MELIGRANA, M.; CATONE, G. Analgesic and Sedative Effects of Epidural Lidocaine-Xylazine in Elective Bilateral Laparoscopic Ovariectomy in Standing Mule Mares. **Animals**, v. 11, n. 8, p. 2419, 2021.

WAGNER, A. E.; MUIR 3RD, W. W.; HINCHCLIFF, K. W. Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses. **American journal of veterinary research**, v. 52, n. 5, p. 651-657, 1991.

WILLIAMS, S.; TUCKER, C.A.; GREEN, M.J.; FREEMAN, S.L. Investigation of the effect of pasture and stable management on large intestinal motility in the horse, measured using transcutaneous ultrasonography. **Equine Veterinary Journal**, v. 43, p. 93-97, 2011.

WOLKOWSKI, D. How to place an epidural catheter for long-term analgesia with morphine/detomidine in horses. **American Association of Equine Practitioners**. V.64, p.291-295, 2018.