

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE DARCY RIBEIRO

MARSHAL COSTA LEME

**EMPREGO DA DEXMEDETOMIDINA EM INFUSÃO CONTÍNUA E DO
CARPROFENO OU FLUNIXIN EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA
EM POSIÇÃO QUADRUPEDAL**

CAMPOS DOS GOYTACAZES

2021

MARSHAL COSTA LEME

**EMPREGO DA DEXMEDETOMIDINA EM INFUSÃO CONTÍNUA E DO
CARPROFENO OU FLUNIXIN EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA
EM POSIÇÃO QUADRUPEDAL**

**Tese apresentada ao Centro de
Ciências e Tecnologias
Agropecuárias da Universidade
Estadual do Norte Fluminense Darcy
Ribeiro, como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em
Ciência Animal na área de
concentração de Produção,
Reprodução e Saúde Animal**

**Orientadora: Professora Paula Alessandra Di Filippo
Coorientadora: Professora Silvia Renata Gaido Cortopassi**

CAMPOS DOS GOYTACAZES

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

UENF - Bibliotecas

Elaborada com os dados fornecidos pelo autor.

L551

Leme, Marshal Costa.

EMPREGO DA DEXMEDETOMIDINA EM INFUSÃO CONTÍNUA E DO CARPROFENO OU FLUNIXIN EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA EM POSIÇÃO QUADRUPEDAL / Marshal Costa Leme. - Campos dos Goytacazes, RJ, 2021.

70 f. : il.
Inclui bibliografia.

Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias, 2021.
Orientadora: Paula Alessandra Di Filippo.

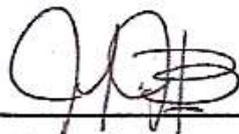
1. Sedação. 2. agonista alfa 2. 3. anti-inflamatório . 4. escala de dor. 5. analgesia. I. Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. II. Título.

CDD - 636

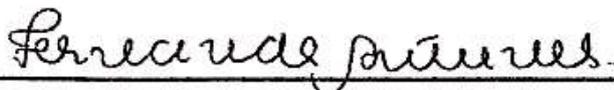
MARSHAL COSTA LEME

EMPREGO DA DEXMEDETOMIDINA EM INFUSÃO CONTÍNUA E DO
CARPROFENO OU FLUNIXIN EM EQUINOS SUBMETIDOS À ORQUIECTOMIA
EM POSIÇÃO QUADRUPEDAL

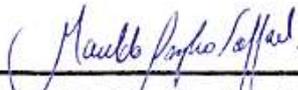
Tese apresentada ao Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciência Animal na área de concentração de Produção, Reprodução e Saúde Animal



Professor Dr. Carlos Afonso de Castro Beck - UFRGS



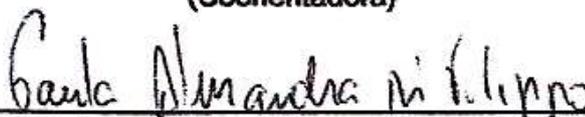
Prof. Drª. Fernanda Antunes – UENF



Prof. Drª. Marilda Onghero Taffarel - UEM



Profª. Drª. Silvia Renata Gaido Cortopassi – USP
(Coorientadora)



Profª. Drª. Paula Alessandra Di Filippo - UENF
(Orientadora)

Aos amigos, que a noite dos tempos, nem a distância, afasta; e que de alguma
maneira, estiveram presentes.

A todos vocês, eu DEDICO....

A Universidade Estadual Norte Fluminense Darcy Ribeiro, por possibilitar meu doutoramento;

A Universidade Federal Do Espírito Santo, que permitiu meu afastamento;

À minha orientadora, Paula Alessandra Di Filippo, por me receber em seu setor, para que mais essa etapa fosse concluída;

À minha coorientadora, Silvia Renata Gaido Cortopassi, por todas as sugestões, aconselhamentos, revisões, e que mesmo tendo inúmeros afazeres e responsabilidades, sempre teve tempo para responder as minhas dúvidas;

Às residentes de Clínica Médica e Cirúrgica de Equinos da UENF, Veronica Mendes de Azevedo, Rayani Resende Moura, Luiza Maria Feitosa Ribeiro, Laura Bravo Defanti Venâncio Petrucci, que tentei comprar com merenda. O Auxílio de vocês foi inestimável...

A Francielli Pereira Gobbi, e Gabriela Bravim Lemos, pelos préstimos cirúrgicos;

A Ariadne Marra de Souza, por todo o apoio, suporte e paciência, e por todas as sugestões e consultoria na análise estatística e na editoração com o Word;

A Carlos Afonso de Castro Beck, por ter sido meu modelo em tempos de mestrado, e mostrado a luz do pensamento científico;

A Marilda Onghero Taffarel, por prontamente ter aceitado analisar os vídeos. Sua participação engrandeceu muito esse trabalho!

A Leonardo Siqueira Glória, pela análise estatística, e por sempre estar disponível para responder as minhas indagações;

A Zoetis® pela doação dos agentes farmacológicos dexdomitor® (dexmedetomidina) e rimadyl® (carprofeno), para a realização desse experimento.

A todos vocês, eu AGRADEÇO....

“Se vi mais longe, foi por estar de pé, sobre ombros de gigantes”

Sir Isaac Newton

RESUMO

LEME, Marshal Costa, D.Sc., Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Março de 2021. Emprego da dexmedetomidina em infusão contínua e do carprofeno ou flunixin em equinos submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal. Orientadora: Paula Alessandra Di Filippo. Coorientadora: Silvia Renata Gaido Cortopassi.

Esse estudo teve como objetivo avaliar a sedação de cavalos, submetidos à castração em posição quadrupedal, com dexmedetomidina, e a analgesia pós-operatória, comparando-se carprofeno ao flunixin meglumine. O caráter inovador se dá pela utilização e avaliação da dexmedetomidina, o agonista α_2 adrenérgico mais seletivo em uso clínico em um procedimento de rotina; e a utilização do carprofeno, como analgésico no pós-operatório, avaliado durante cinco dias, no período pós-cirúrgico da castração de cavalos. Para isso, doze cavalos receberam *bolus* de 3,5 μ g/kg, seguido de infusão contínua de 7 μ g/kg/h, de dexmedetomidina. As variáveis de frequência (FC) e ritmo cardíaco, frequência respiratória (*f*), tempo de preenchimento capilar (TPC), coloração da mucosa oral (CMO), saturação de oxiemoglobina periférica (SpO₂), pressão arterial não invasiva (PANI), grau de sedação (GS), altura de cabeça ao solo (ACAS), grau de ataxia (GAT) e motilidade intestinal (MI), foram avaliadas por 60 minutos. Um avaliador remoto (AVR) teve seus dados confrontados com os do avaliador presencial (AVP), em relação à avaliação dos parâmetros GS, ACAS e GAT. Como resultados, foi encontrado que o GS e GAT foram moderados, até o término da infusão contínua, no momento T40. A FC, *f*, TPC, CMO, PANI tiveram seus valores diminuídos, quando comparados aos valores basais, mas sem diferença estatística significativa ($p > 0,05$), mantendo-se dentro dos parâmetros considerados normais para a espécie. O grau de sedação, abaixamento de cabeça e ataxia, foram evidentes, a partir do quinto minuto de Infusão contínua. A variável ACAS demonstrou diferença significativa, quando comparada ao valor basal ($p < 0,05$). A análise de AVP e AVR não demonstrou diferença estatisticamente significativa, quando confrontadas. Concluída a castração, os pacientes foram avaliados por meio de duas escalas de dor, a facial e a multidimensional, aos 120, 240, 360 e 480 minutos de pós-operatório, para que a analgesia do carprofeno (GC) fosse comparada ao flunixin meglumine (GF). A partir do primeiro dia da cirurgia, foram realizadas duas avaliações diárias, uma pela manhã, antes da administração do analgésico, e outra ao final da tarde. Por meio desse padrão, os tempos de avaliação, foram convencionados da seguinte maneira, dia 2, T24h e T36h; dia 3, T48h e T60h, dia 4, T72h e T86h; dia 5, T98h e T108h. Todas as avaliações foram filmadas, e os vídeos editados enviados a um AVR, as notas de ambos confrontadas, para que o efeito do avaliador fosse testado. Baseado nos resultados encontrados, a dexmedetomidina é indicada para a realização de castração em posição quadrupedal, apresentando sedação e ataxia moderadas, sem alterações significativas nos parâmetros cardiorrespiratórios. No aspecto analgésico, os resultados indicaram que valores maiores foram atribuídos ao grupo carprofeno, embora a diferença entre as notas de GC e GF fosse pequena, indicando que a analgesia promovida pelo carprofeno é similar à do flunixin meglumine, elencando mais uma possibilidade analgésica a ser explorada, no pós-operatório de equinos submetidos à castração.

Palavras-chave: cavalo, sedação, dexmedetomidina, infusão contínua, analgesia, carprofeno.

ABSTRACT

LEME, Marshal Costa, D.Sc., Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. March, 2021. Employment of dexmedetomidine in continuous rate infusion and carprofen or flunixin in horses submitted to orchiectomy in standing position. Advisor: Paula Alessandra Di Filippo. Co-advisor: Silvia Renata Gaido Cortopassi.

This study aimed to evaluate the sedation of horses, submitted to quadrupedal orchiectomy, with dexmedetomidine, and postoperative analgesia, comparing carprofen to flunixin meglumine. For this, twelve horses received boluses of $3.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, followed by continuous infusion of $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, both of dexmedetomidine. The variables of heart rate and rhythm (HR), respiratory rate (f), capillary filling time (CPT), oral refill time (CMO), peripheral oxyhemoglobin saturation (SpO₂), noninvasive blood pressure (PANI), degree of sedation (GS), height from head to ground (ACAS), degree of ataxia (GAT) and intestinal motility (MI), were evaluated for 60 minutes. A remote evaluator (AVR) had his data compared with the face-to-face evaluator (AVP), in relation to the evaluation of the GS, ACAS and GAT parameters. As a result, it was found that the GS and GAT were moderate, until the end of the continuous infusion, at time T40. The HR, f , TPC, CMO, PANI had their values decreased, when compared to the baseline values, but without significant statistical difference ($p > 0.05$), keeping within the parameters considered normal for the species. The degree of sedation, lowering of the head and ataxia, were evident from the fifth minute of continuous infusion. The ACAS variable showed a significant difference when compared to the baseline value ($p < 0.05$). The analysis of AVP and AVR showed no statistically significant difference when compared. After the castration was completed, the patients were evaluated using two pain scales, facial and multidimensional, at 120, 240, 360 and 480 minutes postoperatively, so that carprofen analgesia (CG) was compared to flunixin meglumine (GF). From the first day of surgery, two daily evaluations were carried out, one in the morning, before the administration of the analgesic, and another in the late afternoon. Through this pattern, the evaluation times were agreed as follows, day 2, T24h and T36h; day 3, T48h and T60h, day 4, T72h and T86h; day 5, T98h and T108h. All evaluations were filmed, and the edited videos sent to an AVR, the notes of both confronted, so that the evaluator's effect could be tested. Based on the results found, dexmedetomidine is indicated for performing quadrupedal orchiectomy, presenting moderate sedation and ataxia, without significant changes in cardiorespiratory parameters. The limitation for the routine use of dexmedetomidine, is the restrictive value. In the analgesic aspect, the results indicated that higher grades were attributed to the carprofen group, although the difference between the GC and GF grades is small, indicating that the analgesia promoted by carprofen is similar to that of flunixin meglumine, listing yet another analgesic possibility to be explored in the postoperative period of horses submitted to orchiectomy.

Keywords: horse, sedation, dexmedetomide, constant rate infusion, caprofen, analgesy.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
2. Objetivos.....	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivo Específico.....	13
3. Justificativa	14
4. Referências	14
5. Desenvolvimento	16
5.1. Artigo 1.....	16
Emprego da dexmedetomidina na sedação de equinos submetidos à castração em posição quadrupedal	16
5.1.1. Resumo.....	16
Use of dexmedetomidine to sedate horses submitted to castration in quadrupedal position	17
5.1.2. Abstract	17
5.1.3. Introdução	17
5.1.4. Material e Métodos.....	20
5.1.4.1. Animais.....	20
5.1.4.2. Delineamento Experimental.....	21
5.1.4.3. Monitoração.....	21
5.1.4.4. Análise Estatística	24
5.1.5. Resultados	24
5.1.6. Discussão	27
5.1.7. Conclusão	31
5.1.8. Referências	32
5.2. Artigo 2	36
Comparação analgésica entre carprofeno e flunixin meglumine, no pós-operatório de castração em cavalos, utilizando duas escalas de dor.....	36
5.2.1. Resumo	36
5.2.2. Abstract	37
5.2.3. Introdução	37
5.2.4. Material e Métodos.....	39
5.2.4.1. Animais	39
5.2.4.2. Delineamento experimental	39
5.2.4.3. Avaliações	40
5.2.4.4. Análise Estatística	42
5.4.3. Resultados	42
5.4.4. Discussão.....	43
5.4.5. Conclusão	46
5.4.6. Referências	47
ANEXOS.....	49
Anexo 1 - Escala de dor aguda em equinos após refinamento pela análise de sensibilidade, especificidade e validade de critério, segundo Taffarel, (2013).	50
Anexo 2 - Escala facial de dor, com somatória de 0 a 10, onde 0 é ausência de dor e 10 a maior dor possível, segundo Borja, (2008).	51
Anexo 3 - Comissão de Ética de Uso Animal - UENF, e aprovação sob protocolo número 401, em 27 de novembro de 2018.	52
APÊNDICE	53
Apêndice A	54
Apêndice B	55

Apêndice C	56
Apêndice D	57
Apêndice E	58
Apêndice F	59
Apêndice G	60
Apêndice H	61
Apêndice I	62
Apêndice J	63
Apêndice K	64
Apêndice L	68
Apêndice M	69
Apêndice N	70

1. Introdução

A castração é uma das técnicas cirúrgicas mais frequentemente realizadas em equinos e visa eliminar o comportamento de garanhão dos animais não destinados à reprodução, facilitando o manejo (MOLL et al., 1995; SCHUMACHER, 2012). Possui ainda, indicação em neoplasias e traumas testiculares, orquites, torção do cordão espermático, hidrocele, varicocele e hérnias inguinais (MOLL et al., 1995), hipoplasia testicular ou degeneração testicular e epididimite (LOPATE, 2003).

Para a realização da orquiectomia, os equinos podem ser posicionados em posição quadrupedal ou, ainda, decúbito dorsal ou lateral e submetidos à anestesia dissociativa ou geral. Contudo, é importante ressaltar que devido às particularidades anatômicas e fisiológicas, como o peso e o temperamento dos animais, há maior probabilidade de alterações pulmonares e efeitos indesejáveis no débito cardíaco e resistência vascular quando os procedimentos cirúrgicos são realizados com o animal em decúbito (MUIR, 2009). Dentre as vantagens da sedação com o equino na posição quadrupedal, no que diz respeito à anestesia geral, destacam-se o menor risco de complicações relacionadas aos efeitos adversos dos anestésicos gerais e ao decúbito, como as miopatias e as neuropatias. Há ainda redução na mortalidade, menor custo e menor depressão cardiorrespiratória (DONALDSON, 2008).

Um grande risco da anestesia geral, ou de procedimento que leve o equino a decúbito, acontece na fase de recuperação anestésica, mais especificamente no momento de reposicionamento à posição quadrupedal, onde traumas cranianos e fraturas de membros são passíveis de ocorrer.

As classes de fármacos usualmente empregados na sedação dos equinos são os fenotiazínicos, os opioides e os agonistas α_2 adrenérgicos (BOSCAN et al., 2006) e associações farmacológicas reduzem os efeitos adversos e potencializam a ação analgésica e sedativa, promovendo, assim, uma anestesia segura e de qualidade (SANTOS et al., 2010).

Para que se estabeleça adequadamente a terapia analgésica pós-operatória, o comportamento natural da espécie deve ser conhecido, além de sua interação com seres humanos, e com indivíduos da mesma espécie. A importância desse conhecimento se dá para que a avaliação da dor, realizada por um avaliador, seja mais fidedigna. Para a avaliação de dor, vários modelos de escalas são utilizados

atualmente, sendo empregados com sucesso para a avaliação da dor pós-operatória (ROBERTSON, 2008).

Quando se trata do controle da dor aguda pós-operatória, podem-se eleger diversas classes farmacológicas para seu tratamento, sendo que os opioides, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e os analgésicos constituem a base do tratamento da dor aguda nociceptiva (SCHATZMANN, 2002). Os AINES podem atuar bloqueando tanto a COX-1 quanto a COX-2, onde são mais propensos a causar efeitos adversos ou serem mais seletivos para a COX-2, promovendo menos efeitos adversos (FANTONI e MASTROCINQUE, 2010).

Diante do exposto, a presente pesquisa propõe a avaliação da sedação e analgesia em cavalos submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal. Para a sedação, foi utilizada a dexmedetomidina, em infusão contínua, analisando a sedação, ataxia e parâmetros cardiorrespiratórios. Para a análise da analgesia, as escalas de dor multidimensional (TAFFAREL, 2013; TAFFAREL et al., 2015) e facial (BORJA, 2008) foram utilizadas, com o intuito de comparar o carprofeno ao flunixin meglumine, como alternativa analgésica, na castração de equinos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a sedação pela dexmedetomidina e a analgesia proporcionadas pelo carprofeno e flunixin meglumine, em equinos, submetidos à castração em posição quadrupedal.

2.2 Objetivo Específico

- Estudar os efeitos cardiorrespiratórios e sedativos da infusão contínua de dexmedetomidina, em equinos submetidos à castração em posição quadrupedal;
- Comparar a analgesia do carprofeno ao do flunixin meglumine, utilizando as escalas multidimensional e facial, no pós-operatório de equinos submetidos à castração.

3. Justificativa

Para a realização do procedimento cirúrgico de orquiectomia, a sedação é imprescindível, e possui algumas vantagens em relação à anestesia geral, quando realizada em posição quadrupedal, evitando miopatias e neuropatias, e possibilitando deambulação imediata com o término do procedimento. A busca de fármacos que viabilizem a cirurgia com segurança, é um anseio de todo profissional que lida com a espécie.

A dexmedetomidina é o fármaco agonista com maior seletividade α_2/α_1 da atualidade. Supõe-se que, com essa característica, alterações cardíacas e pressóricas, assim como outros efeitos adversos da classe, sejam menos observadas, ou até mesmo não encontrados. Espera-se ainda, maior qualidade no período de sedação com a dexmedetomidina, do que com qualquer outro fármaco da classe α_2 agonista.

A analgesia é utilizada para o tratamento da dor causada pelo trauma cirúrgico, onde é necessário reconhecer sinais característicos de dor na espécie, assim como a necessidade de alternativas farmacológicas para a instituição de analgésicos efetivos, em várias situações clínicas. Nesse contexto, avalia-se o carprofeno, fármaco indicado em outras espécies para analgesia visceral e osteoarticular, mas pouco explorado no cavalo, tanto em ensaios clínicos, como farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

4. Referências

BORJA, M. C. Avaliação da dor no pós-operatório de artroscopia em equinos. 2008. 72 f. **(Mestrado)**. Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BOSCAN, P. et al. 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.

DONALDSON, L. Manejo de sedação e anestesia. In: DOHERTY, T.; VALVERDE, A. **Manual de Anestesia e Analgesia em Equinos**. São Paulo: Roca, 2008. p. 193–234.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2010. Cap.35. p.521-544.

LOPATE, C.; LEBLANC, M.; KNOTTENBELT, D.C. The Stallion. In: KNOTTENBELT, D.C., LE BLANC, M., PASCOE, R.R. **Equine Stud Farm Medicine and Surgery**. China: Saunders/Elsevier, 2003. Chapter 4. p. 43-112.

MOLL, H. D.; PELZER, K. D.; PLEASANT, R. S.; MODRANSKY, P. D.; MAY, K. A. A survey of equine castration complications. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 15, n. 12, p. 522-526, 1995. doi:10.1016/s0737-0806(07)80421-7

MUIR, W. W. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: MUIR, W. W.; HUBBEL, J.A.E. **Equine anesthesia: monitoring and emergency therapy**. 2. ed. St. Louis: Saunders, 2009. p. 185–209.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1267–1290, 2008.

SANTOS, P.S.P.; OLIVA, V.N. L. S.; RODRIGUES, C.A.; ARAÚJO, M.A. Anestesia total intravenosa (ati) para herniorrafias umbilicais em bezerros. **Revista Brasileira de Veterinária e Zootecnia**, v. 17, n. 1, p. 54–61, 2010.

SCHATZMANN, U. Tratamento Analgésico Prático em Cavalos. In: HELLEBREKERS, L. J. **Dor em Animais**. Barueri, São Paulo: Manole, 2002. p. 151-165. Cap. 10.
SCHUMACHER, J. Testis. In: AUER, J.A; STICK, J.A. **Equine Surgery**. 4 ed. St Louis: Sauders/Elsevier, 2012. Chapter 65. p.788-810.

TAFFAREL, M. O.; LUNA, S. P. L.; DE OLIVEIRA, F. A.; CARDOSO, G. S.; ALONSO, J. DE M.; PANTOJA, J. C.; MURRELL, J. C. Refinement and partial validation of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in horses. **BMC Veterinary Research**, v.11, n.1, p. 1-12, 2015. doi:10.1186/s12917-015-0395-8

TAFFAREL, Marilda Onghero. **p** 2013. 106 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/108405>>.

5. Desenvolvimento

5.1 Artigo 1

Emprego da dexmedetomidina na sedação de equinos submetidos à castração em posição quadrupedal

5.1.1 Resumo

Introdução: A dexmedetomidina é um isômero farmacológico da medetomidina, que reduz a pressão arterial, a frequência cardíaca, promove sedação, ansiólise e analgesia. Trata-se do agonista α_2 adrenérgico mais seletivo em uso clínico, e tem sido utilizado em cavalos, para sedação em posição quadrupedal, e como coadjuvante de anestesia geral. **Objetivos:** O objetivo do presente experimento foi avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e sedativos da infusão contínua de dexmedetomidina, e a compatibilidade da realização da castração em posição quadrupedal com esse protocolo de sedação. **Material e Métodos:** Doze cavalos receberam dexmedetomidina ($3,5\mu\text{g}/\text{kg}$) em *bolus* pela via intravenosa (IV), seguida de infusão contínua de dexmedetomidina, na dose de $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. A infusão contínua foi mantida até o término da castração (aproximadamente 40 minutos). Foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (f), tempo de preenchimento capilar (TPC), coloração da mucosa oral (CMO), saturação de oxiemoglobina (SpO_2), pressão arterial não invasiva (PANI), grau de sedação (GS), altura da cabeça ao solo (ACAS), grau de ataxia (GAT) e motilidade intestinal (MI). **Resultados e Discussão:** O grau de sedação e ataxia foi moderado, até o término da infusão contínua, no momento T40. A FC, f , TPC, CMO, PANI tiveram seus valores diminuídos, quando comparados aos valores basais, mas sem diferença estatística significativa ($p>0,05$), mantendo-se dentro dos parâmetros considerados normais para a espécie. O grau de sedação, abaixamento de cabeça e ataxia, foram evidentes, a partir do quinto minuto de Infusão contínua ($p>0,05$). A variável ACAS demonstrou diferença significativa, quando comparada ao valor basal ($p<0,05$). Não houve necessidade de contenção física para o bloqueio anestésico, em 11 cavalos. Uma limitação para o uso rotineiro da dexmedetomidina é o custo financeiro. **Conclusão:** A dexmedetomidina é indicada para a realização de castração em posição quadrupedal, apresentando sedação e ataxia moderadas, sem alterações significativas nos parâmetros cardiorrespiratórios.

Palavras-chave: Dexmedetomidina, infusão contínua, orquiectomia.

Use of dexmedetomidine to sedate horses submitted to castration in quadrupedal position

5.1.2 Abstract

Introduction: Dexmedetomidine is a pharmacological isomer of medetomidine, which reduces blood pressure, heart rate, promotes sedation, anxiolysis and analgesia. It is a more selective α_2 adrenergic agonist in clinical use and is being used in horses for standing position sedation and as an adjunct to general anesthesia. **Objectives:** The objective of this experiment was to assess the cardiorespiratory and sedative effects of continuous dexmedetomidine infusion, and the compatibility of performing quadrupedal orchiectomy with this sedation protocol. **Material and methods:** Twelve horses received dexmedetomidine (3.5 μ g/kg) as a bolus intravenously (IV), followed by continuous infusion of dexmedetomidine, at a dose of 7 μ g/kg/h. The continuous infusion was maintained until the end of the orchiectomy (approximately 40 minutes). Heart rate (HR), respiratory rate (f), capillary filling time (CPT), oral mucosa color (CMO), oxyhemoglobin saturation (SpO₂), noninvasive blood pressure, degree of sedation, head height at soil (ACAS), ataxia and intestinal motility, and TPC were evaluated. **Results and Discussion:** The degree of sedation and ataxia was moderate, until the end of the continuous infusion, at time T40. The HR, f , TPC, CMO, PANI had their values decreased, when compared to the baseline values, but without statistically significant difference ($p > 0.05$), but they remained within the parameters considered normal for the species. The degree of sedation, lowering of the head and ataxia, were evident from the fifth minute of continuous infusion. The ACAS variable showed a significant difference when compared to the baseline value ($p < 0.05$). There was no need for physical restraint for anesthetic block in 11 horses. **Conclusion** Dexmedetomidine is indicated for performing standing position orchiectomy, with moderate sedation and ataxia, without significant changes in cardiorespiratory parameters.

Keywords: Dexmedetomidine, constant rate infusion, orchiectomy.

5.1.3 Introdução

Os agonistas α_2 adrenérgicos são fármacos que proporcionam sedação intensa, analgesia e relaxamento muscular (RANKIN, 2015). Os fármacos dessa classe, como a clonidina, romifidina, detomidina, medetomidina e dexmedetomidina, são analgésicos potentes que promovem alterações fisiológicas e comportamentais, como a hipertensão, bradicardia, bloqueio atrioventricular, salivação excessiva e ataxia. Todas essas alterações tendem a limitar o uso sistêmico dessas substâncias em

determinadas condições clínicas. Por essa razão, é de extrema importância conhecer as características individuais de cada agente agonista α_2 adrenérgico, para selecionar o mais adequado a cada paciente, baseando-se na duração de ação da analgesia e mudanças comportamentais (VALVERDE, 2010).

Contudo, mecanismos não adrenérgicos estão provavelmente implicados nas ações analgésicas dos agonistas α_2 adrenérgicos, porque a ordem de potência de ações depressoras na coluna em preparações *in vivo* e *ex vivo* é a mesma: dexmedetomidina (medetomidina) > clonidina > detomidina > xilazina (OSSIPOV et al., 1988; FABER et al., 1998), mas que não coincidem precisamente com os agonistas α_2 adrenérgicos de especificidade intermediária. Foi sugerido também que essas diferenças entre o desempenho dos ligantes, podem ser atribuídas à ação do receptor α_1 (OSSIPOV et al., 1988).

A seletividade α_2/α_1 é de 160 para a xilazina (VIRTANEN et al., 1988), 200 para a romifidina (MUIR, 2009), 220 para a clonidina, 260 para a detomidina e 1620 para a medetomidina ou dexmedetomidina (VIRTANEN et al., 1988). De maneira proporcional, conforme a seletividade dos agonistas α_2 adrenérgicos aumenta, essa maior especificidade resulta em maior potência. Quando comparadas à xilazina, a medetomidina é seis vezes mais potente, a clonidina sete vezes, e a detomidina seis vezes (VIRTANEN e MACDONALD, 1985).

Os agonistas α_2 adrenérgicos ativam três subtipos distintos de receptores α_2 agonistas: α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} . Não obstante à alta afinidade da detomidina e medetomidina para os receptores α_2 agonistas, a xilazina não possui diferenciação para os subtipos de receptores α_2 (SCHWARTZ e CLARK, 1998).

A ativação dos receptores α_2 agonistas induz a interação do receptor com a proteína G, e inibe a ação da adenilciclase, diminuindo a síntese de monofosfato cíclico de adenosina, para trifosfato de adenosina. Concomitante à analgesia, os receptores α_2 agonistas promovem hipnose, sedação, inibição da secreção de insulina, neuroproteção e efeito simpático (PHILIPP et al., 2002; FAGERHOLM et al., 2008).

Os receptores α_{2A} agonistas são os mediadores primários na neurotransmissão da analgesia espinhal, tanto para noradrenalina endógena, como para a exógena (STONE et al., 1997). Esses são receptores acoplados à proteína G, e diminuem a excitação neuronal por vários mecanismos, incluindo a abertura de canal de potássio, diminuição do influxo de cálcio pré-sináptico e inibição da adenilciclase (STONE et al.,

1997). Os receptores α_{2B} agonistas são envolvidos na analgesia espinhal e vasoconstrição de artérias periféricas (PHILIPP et al., 2002; PANZER et al., 2009). Por sua vez, os receptores α_{2C} agonistas são envolvidos na modulação da dor, humor e indutor-estimulante da atividade motora, regulação da liberação de adrenalina da medula adrenal, e modulação da cognição (PHILIPP et al., 2002; FAIRBANKS, 2002; GIL et al., 2009; PANZER et al., 2009).

A dexmedetomidina é um isômero farmacológico da medetomidina, que reduz a pressão arterial, a frequência cardíaca, promove sedação, ansiólise e analgesia (CORTOPASSI e FANTONI, 2010; MASSONE, 2011). Pelo provável efeito em receptores imidazólicos, parece contribuir para efeito antiaritmogênico mediado pelo estímulo vagal central (CORTOPASSI e FANTONI, 2010). Trata-se de agonista α_2 adrenérgico mais seletivo em uso clínico e está sendo utilizado, em cavalos para sedação em posição quadrupedal, e como coadjuvante de anestesia geral; todavia, a farmacocinética e os efeitos sedativos do fármaco administrado em infusão não foram previamente descritos em cavalos (RANHEIM, 2014).

A dexmedetomidina, administrada por via intravenosa, promove alterações cardiorrespiratórias semelhantes às causadas por outros agonistas α_2 adrenérgicos, mas com uma duração muito curta. A dexmedetomidina é redistribuída de maneira particularmente rápida. Todavia, para sedação de duração mais longa, é favorável sua utilização em infusão contínua (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2005).

Ainda para a dexmedetomidina, a altura de cabeça e frequência cardíaca, foram caracterizadas como tendo efeito teto, onde o aumento da dose gera aumento da duração de efeito, mas não aumenta sua magnitude. Esse efeito é também demonstrado para a sedação, onde doses altas proporcionam efeito de ação mais duradouro, e os animais permanecem em estação, mesmo em dose máxima (GRIMSRUD et al., 2014).

Em estudo com equinos, anestesiados com isoflurano e submetidos à infusão venosa contínua de dexmedetomidina, houve maior estabilidade de plano anestésico, diminuição da necessidade de isoflurano e melhor recuperação, quando comparados à infusão venosa contínua de morfina (GOZALO-MARCILLA et al., 2013).

Baseado em efeitos sedativos similares, a dose equipotente intravenosa de 1mg/kg de xilazina equivale a 3,5 μ g/kg de dexmedetomidina para o cavalo (BETTSCHEART-WOLFENBERGER et al., 2005; HOPSTER et al., 2014); já para

infusão contínua, a dose indicada é de 7µg/kg/h (MÜLLER et al., 2012; HOPSTER et al., 2014).

O objetivo desse experimento foi avaliar os efeitos cardiorrespiratórios e sedativos da infusão contínua de dexmedetomidina, e a viabilidade da realização da castração em posição quadrupedal com esse protocolo de sedação.

5.1.4 Material e Métodos

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética de Uso Animal - UENF, e obteve o protocolo [número 401](#) (Anexo 3 - Comissão de Ética de Uso Animal - UENF, e aprovação sob protocolo número 401, em 27 de novembro de 2018.).

5.1.4.1 Animais

Foram utilizados 12 cavalos não castrados, adultos e sem distinção de raça, com idade entre 4±3,58 anos, e massa corporal de 372,67±63,38 kg.

Para a inclusão no experimento, os cavalos foram submetidos a anamnese, exame clínico, hemograma e análise bioquímica de funcionalidade hepática (AST), renal (creatinina e ureia), proteína total, e avaliação musculoesquelética. Apenas os animais considerados hígidos foram utilizados.

Durante todo o período experimental, os cavalos permaneceram em baias individuais e receberam dieta à base de tifton (*Cynodonssp.*), água e suplemento mineral - *ad libitum*.

Como cuidados pré-cirúrgicos, os cavalos foram submetidos ao jejum sólido de 8 horas, sem restrição hídrica. Receberam profilaxia antitetânica (5.000 UI) por via subcutânea (SC) e terapia antimicrobiana, com penicilina G benzatina¹, na dose de 20.000mg/kg, por via intramuscular. A profilaxia antitetânica foi realizada no dia anterior ao procedimento cirúrgico. A terapia antimicrobiana foi realizada 60 minutos antes da incisão de pele.

No pós-cirúrgico, o curativo da ferida cirúrgica foi realizado com solução de PVPI tópico a 1%, uma vez ao dia, até o sétimo dia pós-operatório, quando os animais receberam alta médica. Após os curativos, foi utilizado *spray* repelente (sulfadiazina prata) ao redor da ferida cirúrgica. Durante as primeiras 24h do pós-cirúrgico, os animais foram mantidos em baias, e após este período, permaneceram soltos em

¹ Penicilina benzatina. Pentabiotico veterinário®, Zoetis®, Indústria brasileira.

piquetes individuais ou redondel, no período entre oito da manhã e quatro horas da tarde. Como padrão, no período de internação pós-operatória, todos os animais foram induzidos a caminhada “ao passo”, por um período de 20 minutos, duas vezes ao dia.

Para a venóclise da jugular esquerda, os animais foram contidos em brete, e a região da fossa jugular esquerda higienizada, submetida a tricotomia e antisepsia com a sequência povidine (PVPI) degermante, álcool e povidine (PVPI) tópico. Ato contínuo, um cateter (14G) foi implantado, visando facilitar a manutenção de acesso venoso, com Ringer lactato, e para a administração de anti-inflamatório preemptivo.

5.1.4.2 Delineamento Experimental

Os cavalos foram sedados com dexmedetomidina² (3,5µg/kg) em *bolus* pela via intravenosa (IV), seguida de infusão contínua de dexmedetomidina, na dose de 7µg/kg/h. A infusão contínua foi mantida até o término da orquiectomia (aproximadamente 40 minutos).

A infusão contínua foi mantida por meio de uma bomba de infusão³. Cinco minutos após a administração do *bolus* de dexmedetomidina foi realizada a infiltração anestésica subcutânea do escroto (linha de incisão), como também o bloqueio intratesticular. Como anestésico local, foi utilizado cloridrato de lidocaína 2%⁴, sem vasoconstritor (10ml intratesticular e 10ml na linha de incisão, em cada testículo). Dez minutos após a realização do bloqueio local, a orquiectomia foi iniciada, seguindo rigorosamente os preceitos da técnica cirúrgica descrita por May e Moll (2002).

5.1.4.3 Monitoração

As variáveis de frequência e ritmo cardíaco (FC), frequência respiratória (f), tempo de preenchimento capilar (TPC), coloração da mucosa oral (CMO), saturação de oxiemoglobina periférica (SpO₂), pressão arterial não invasiva (PANI), grau de sedação (GS), altura de cabeça ao solo (ACAS), grau de ataxia (GAT) e motilidade intestinal (MI), foram avaliadas. A FC (batimentos por minuto - bpm) foi mensurada por meio de auscultação com estetoscópio durante um minuto, e o ritmo cardíaco, através de monitor multiparamétrico⁵, a f por meio da contagem do movimento respiratório do gradil costal, durante um minuto (movimentos por minuto - mpm). Ainda

²Dexdomitor®. Cloridrato de Dexmedetomidina 0,5mg/ml. Zoetis®, Indústria brasileira.

³Mindray SK 600 II, China.

⁴Xylestesin®, Cristalia®, Lindoia, Brasil.

⁵Digicare LifeWindow LW9x Vet, Estados Unidos.

com auxílio do monitor multiparamétrico⁶ foi avaliada a SpO₂, sendo o sensor do oxímetro acoplado ao lábio inferior dos equinos, ou à língua.

Por meio da pressão digital realizada sobre a mucosa oral, em região pouco pigmentada, foi avaliado o TPC (aferido em segundos - s). A CMO foi classificada em 1=hipocorada, 2=normocorada e 3=hipercorada (MOORE, 2006).

Para avaliação do traçado eletrocardiográfico (ECG), os eletrodos do tipo jacaré, foram fixados diretamente a pele do animal, e umedecidos com solução fisiológica. Foram registradas seis derivações eletrocardiográficas em cada animal (derivações I, II, III, aVR, aVL e aVF), sendo a derivação II escolhida para análise contínua no visor do monitor multiparamétrico. A PANI foi aferida por meio de manguito posicionado na base da cauda e o *cuff* obedeceu a proporção de 40% do perímetro mensurado (SAWYER et al., 1991; HATZ et al., 2015). Os valores de pressão arterial, obtidos na cauda, foram corrigidos, conforme metodologia de Parry et al. (1984), que postularam que a altura da cabeça do cavalo influencia na leitura da pressão arterial, quando mensurada na artéria coccígea medial. Os valores mensurados nos cavalos em posição quadrupedal, foram corrigidos para a altura da cauda acima do ponto do ombro, subtraindo um valor médio de 23 mmHg (diferença de 31 cm de altura) das aferições.

A altura da cabeça acima do solo (ACAS) foi mensurada em centímetros (cm), utilizando-se uma régua graduada, fixada em posição lateral ao tronco de contenção ([Apêndice L](#)), medindo-se a distância do lábio inferior do equino ao solo (SOUZA et al., 2012; MEDEIROS et al., 2017). No tempo basal, a mensuração da altura da cabeça foi realizada, de maneira individual, para cada cavalo, servindo de referência para os outros tempos avaliados (CLARKE et al., 1991).

O grau de sedação (GS) e ataxia (GAT) foi avaliado de maneira subjetiva. O grau de sedação foi classificado de 0 a 3, sendo 0= sem sedação; 1= sedação leve com cabeça ligeiramente baixa; 2= sedação moderada, com abaixamento de cabeça abaixo do manúbrio, e 3= sedação intensa, com abaixamento de cabeça abaixo do manúbrio. O grau de ataxia, também foi avaliado por meio de escores de 0 a 3, sendo 0= nenhuma ataxia aparente; 1= ataxia leve, animal estável, mas balança discretamente; 2= ataxia moderada, o animal balança e se apoia frequentemente no tronco de contenção; e 3= ataxia intensa, o animal balança e se apoia no tronco

⁶Digicare LifeWindow LW9x Vet, Estados Unidos.

constantemente ([Apêndice M](#)), cruza membros torácicos e/ou pélvicos podendo flexioná-los na articulação do carpo ou tarso (SOUZA et al., 2012).

A motilidade intestinal (MI) foi avaliada por meio da auscultação abdominal, onde o flanco foi dividido em quatro quadrantes: dorsal direito e esquerdo e ventral direito e esquerdo. Utilizou-se os escores, assim graduados: 0 - ausência de ruídos; 1 – presença leve de ruídos; 2 - presença moderada de ruídos; 3 - presença normal de ruídos; 4 - presença aumentada de ruídos. A auscultação em cada um dos quadrantes foi realizada pelo período de um minuto, com pequeno intervalo entre eles (SINGH et al., 2000).

Os parâmetros basais foram aferidos 5 minutos (T_{basal}) antes da administração do fármaco agonista α_2 -adrenérgico. Durante o transoperatório os parâmetros foram avaliados aos 5 (T₅), 10 (T₁₀), 20 (T₂₀), 30 (T₃₀), 45 (T₄₅) e 60 (T₆₀) minutos após administração da dexmedetomidina. No pós-operatório as avaliações foram feitas aos 120 (T₁₂₀), 240 (T₂₄₀) e 360 (T₃₆₀), e 480 (T₄₈₀) minutos após o término da orquiectomia, e tiveram como objetivo principal o acompanhamento da atividade da motilidade intestinal. No interstício dos tempos compreendidos entre T₀ e T₆₀, as variáveis ACAS, GAT, GS, FC, *f*, TPC, CMO, SpO₂, PANI e MI foram registradas. Já nos tempos T₁₂₀, T₂₄₀, T₃₆₀ e T₄₈₀ foram aferidos a FC, *f* e MI.

A ordem de registro dos parâmetros seguiu o ordenamento: altura da cabeça acima do solo (ACAS), grau de sedação (GS), grau de ataxia (GAT), variáveis cardiorrespiratórias (FC, *f*, TPC, CMO, SpO₂, pressão arterial) e motilidade intestinal (MI). As mensurações foram realizadas sempre pelo mesmo avaliador.

Por meio de filmagem⁷, as variáveis de GS, GAT e ACAS foram avaliadas também, por um avaliador externo. O avaliador presencial manteve a referência padrão-ouro. O avaliador externo foi escolhido, entre os profissionais que detinham perfil de pesquisador experiente e atuante, na área em questão.

Para a análise realizada com auxílio das filmagens, os vídeos foram enviados a um avaliador externo, com codificação, para garantir que a reprodução das imagens, correspondente ao tempo analisado não sofresse qualquer tipo de influência. Apenas o tempo basal foi declaradamente apontado.

⁷Sony Cybershot Handycam Dcr-Sx40.

5.1.4.4 Análise Estatística

Os resultados obtidos foram submetidos à análise descritiva, sendo calculados as médias e desvios padrão, com uso do procedimento *PROC UNIVARIATE*. Para as variáveis não paramétricas (GAT, GS, CMO e MI) foi utilizada a análise não paramétrica (incluindo o efeito de avaliador, para testar se foi significativa a diferença entre as notas atribuídas), com o procedimento *PROC NPAR1WAY* *Software Statistical Analysis System*. Para as variáveis paramétricas (ACAS, FC, *f*, TPC, PANI) foram ajustados modelos de regressão linear, utilizando o procedimento *PROC REG*, do *Software Statistical Analysis System (SAS System, Inc., Cary, NC, USA)*.

5.1.5 Resultados

Os dados individuais de todos os atributos avaliados, encontram-se nos [apêndices A a J](#). As variáveis apresentadas em gráficos foram aquelas que apresentaram diferença estatística.

A análise dos registros do avaliador externo, quando confrontados aos do avaliador presencial (padrão-ouro), para as variáveis de GS, GAT e ACAS não demonstrou diferença estatisticamente significativa.

Apesar dos valores de frequência cardíaca (Média ± Desvio padrão das variáveis que não apresentaram diferença estatística são encontrados na Tabela 1) terem diminuído em relação aos valores basais durante a sedação, permaneceram no intervalo considerado de referência para espécie ([Apêndice C](#)), e a diferença não foi estatisticamente significativa. Durante toda a avaliação, não foram observadas alterações de ritmo cardíaco.

Os valores da frequência respiratória reduziram em relação aos valores basais durante a sedação, e permaneceram no intervalo de referência para equinos, sem diferença estatística significativa (Tabela 1 e [Apêndice C](#)).

O TPC e o CMO conservaram seus valores constantes durante o intervalo de tempo de observação das variáveis (T_{basal} a T₆₀) (Tabela 1 e [Apêndice D](#)). O TPC manteve o valor de 2 segundos, e a CMO, score dois (normocorada).

TEMPO	GS	FC	f	TPC	CMO	PAS	PAM	PAD
TO BASAL	0 ± 0	38 ± 27 ±	8	2,00 ± 0	2,00 ± 0	117,08 ±	68,25 ±	84,5 ±
		6	8			11,66	18,28	15,14
T5	2,00 ± 0,78	29 ± 14 ±	5	1,92 ±	2,00 ± 0	132,17 ±	83,42 ±	99,92 ±
		10	5	0,29		31,76	24,24	25,68
T10	2,33 ± 0,61	32 ± 12	±4	1,92 ±	2,00 ± 0	128,17 ±	86,5 ±	100,33 ±
		17	±4	0,29		28,82	22,24	23,44
T20	2,5 8± 0,49	30 ± 14 ±	5	1,92 ±	2,08 ±	130,17 ±	91,33 ±	102,42 ±
		14	5	0,29	0,29	25,55	27,51	21,90
T30	2,75 ± 0,42	32 ± 10 ±	2	2,00 ± 0	2,08 ±	128,08 ±	80,92 ±	96,75 ±
		13	2	0,29	0,29	19,29	11,52	12,15
T45	2,42 ± 0,49	33 ± 11 ±	5	2,00 ± 0	2,00 ± 0	122 ±	79,5 ±	93,66 ±
		12	5	17,85	14,39	14,23		
T60	1,67 ± 0,82	34 ± 10 ±	3	2,00 ± 0	2,00 ± 0	108,5 ±	68,83 ±	81,83 ±
		10	3	16,07	12,54	13,14		

Tabela 1– Valores médios e respectivos desvios padrão das variáveis obtidas em equinos sedados com dexmedetomidina e submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal. As medias e desvios aqui representados, fazem referência a variáveis com valores que não resultaram em diferença significativa.

Nota: GS - grau de sedação, onde 0= sem sedação; 1= sedação leve com cabeça ligeiramente baixa; 2= sedação moderada, com abaixamento de cabeça abaixo do manúbrio, e 3= sedação intensa, FC, frequência cardíaca (bpm), f, frequência respiratória (mpm), TPC, tempo de preenchimento capilar, avaliado em segundos, CMO coloração de mucosa oral, onde 1=hipocorada, 2=normocorada, e 3=hipercorada, PAS, pressão arterial sistêmica, PAM, pressão arterial média, e PAD, pressão arterial diastólica, em mmHg.

A ACAS apresentou redução importante em todos os tempos em que a variável foi analisada (Tbasal a T60), sendo a diferença estatisticamente significativa quando comparada ao tempo basal (Gráfico 1 e [Apêndice A](#)).

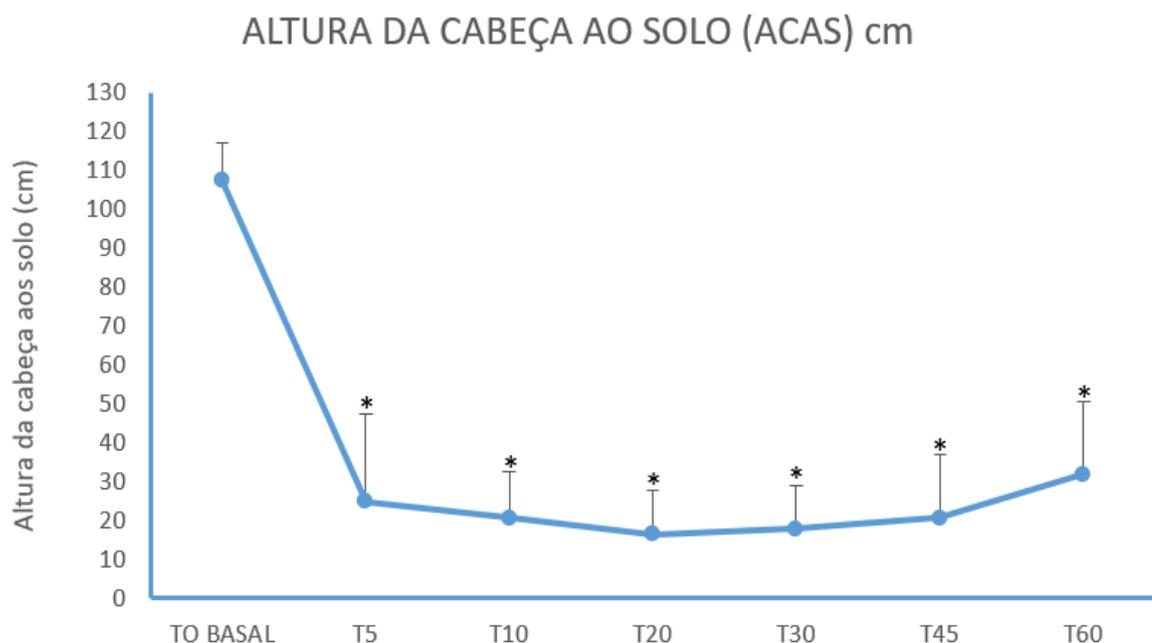


Gráfico 1- Valores médios e respectivos desvios padrão da altura da cabeça ao solo (ACAS), mensurados em centímetros, obtidos em equinos sedados com dexmedetomidina e submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal. * Representa valores com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), quando comparados ao valor basal.

Os animais apresentaram sedação moderada a intensa (variando predominantemente entre 2 a 3), sem diferença estatística significativa em relação aos valores basais (Tabela 1 e [Apêndice A](#)).

Houve incremento no grau de ataxia em todos os tempos avaliados, sendo a diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo basal (Gráfico 2 e [Apêndice B](#)). O maior grau de ataxia encontrado foi entre T20 a T45 (ataxia moderada), semelhante ao efeito de abaixamento de cabeça.

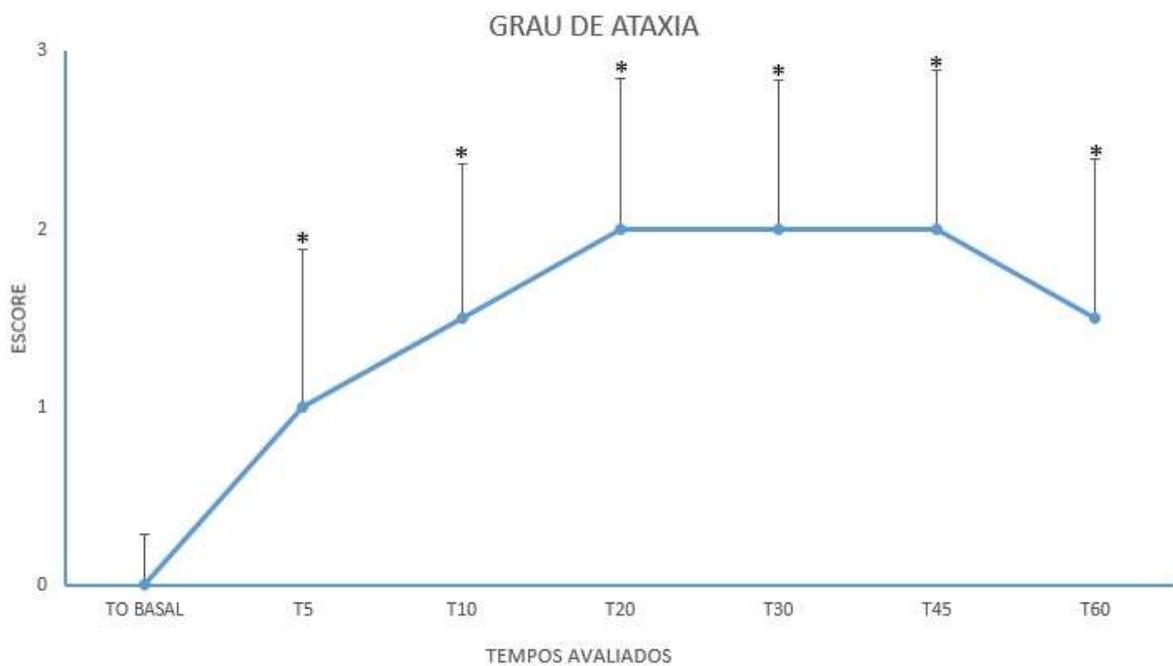


Gráfico 2- Valores médios e respectivos desvios padrão do grau de ataxia (GAT), avaliados em escore, obtidos em equinos sedados com dexmedetomidina e submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal.

Nota: escores: 0= nenhuma ataxia aparente; 1= ataxia leve, animal estável, mas balança discretamente; 2= ataxia moderada, o animal balança e se apoia frequentemente no tronco de contenção; e 3= ataxia intensa, o animal balança e se apoia no tronco constantemente, cruza membros torácicos e/ou pélvicos podendo flexioná-los na articulação do carpo ou tarso. * Representa valores com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), quando comparados ao valor basal.

Os valores médios da PAS, PAD e PAM sofreram ligeiro aumento de T5 a T30, regressando a valores próximos ao basal, em T45 (Tabela 1 e [Apêndices E e F](#)), embora sem apresentar diferença estatisticamente significativa em relação aos valores analisados no tempo basal.

Embora o sensor do oxímetro de pulso tenha sido adaptado à língua, ou ao lábio dos cavalos, os valores de SpO₂ não foram obtidos, em nenhum dos tempos de análise do experimento.

A motilidade intestinal sofreu inibição acentuada entre T10 e T60. Durante esse período, os valores médios registrados receberam escore 1 (presença leve de ruídos).

A partir de T240, os resultados demonstram tendência ao retorno da atividade intestinal, completamente restaurada em T480 (Gráfico 3 e [Apêndices G a J](#)). Não foram encontrados aumento da FC ou da f , concomitante à alteração dos ruídos intestinais, compatíveis com cólica, nem comportamento sugestivo desse quadro.

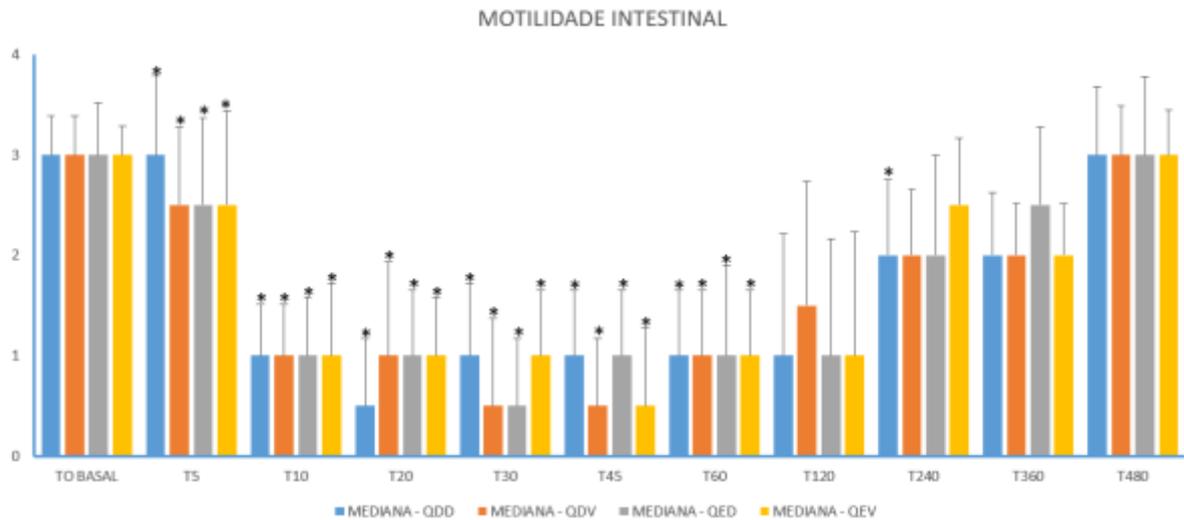


Gráfico 3- Valores de mediana e respectivos desvios padrão da motilidade intestinal, avaliados em escore, obtidos em equinos sedados com dexmedetomidina e submetidos à orquiectomia em posição quadrupedal.

Nota: escores: 0 - ausência de ruídos; 1 - presença leve de ruídos; 2 - presença moderada de ruídos; 3 - presença normal de ruídos; 4 - presença aumentada de ruídos. QDD - quadrante direito dorsal, QDV - quadrante direito ventral, QED - quadrante esquerdo dorsal, QEV - quadrante esquerdo ventral. * Representa valores com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), quando comparados ao Basal.

Outros resultados relevantes foram sudorese profusa (observada em dois cavalos); relaxamento de pênis (observado em sete cavalos); ptose labial (observada em cinco cavalos); salivação (observada em três cavalos); e micção (observada em um cavalo). A contenção física para o bloqueio anestésico foi necessária em um cavalo.

5.1.6 Discussão

O regime de dose para a sedação, adotado no presente experimento, teve embasamento em Bettchart-Wolfensberger et al. (2005), que de maneira pioneira, descreveram a farmacocinética da dexmedetomidina em cavalos. Os autores determinaram que a dose de dexmedetomidina de $3,5\mu\text{g}/\text{kg}$, seria equipotente a medetomidina $7\mu\text{g}/\text{kg}$ ou xilazina $1\text{mg}/\text{kg}$. Já para a infusão contínua, Müller et al. (2012), definiram a dose de dexmedetomidina equipotente à xilazina, para produzir níveis constantes de sedação, com os valores de $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (dexmedetomidina), e de $1\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$, de xilazina.

As notas do AVP para as variáveis de GS, GAT e ACAS, quando confrontadas às do AVR não resultaram em diferença estatística, o que corrobora as notas do avaliador presencial (padrão-ouro), e indica confiabilidade das notas atribuídas.

A diminuição dos valores da frequência cardíaca em relação aos valores basais, ainda que em intervalo adequado para equinos no presente estudo, foi semelhante aos de Bettschart-Wolfensberger et al. (2005), que reportaram que valores de FC basais, e os registrados durante os 60 minutos de observação, não diferiram estatisticamente.

Embora o BAV de segundo grau não tenha sido observado durante os 60 minutos de avaliação, a presença de BAV de primeiro grau não foi exequível na observação direta no visor do monitor multiparamétrico, pela impossibilidade de mensurar a extensão do segmento PR. Seguindo a metodologia de Singh et al. (1997) e Medeiros et al. (2017), a presença de bloqueio átrio ventricular (BAV) de segundo grau, foi avaliada pela observação de complexos QRS, em ausência de ondas P. Todavia, no presente experimento, foi constatado um complexo QRS, para uma onda P, durante os 60 minutos de observação desse estudo.

A redução dos valores da frequência respiratória foi divergente dos resultados encontrados por Bettschart-Wolfensberger et al. (2005) e Müller et al. (2012), onde a *f* apresentou redução significativa após a administração de dexmedetomidina, durante os 60 minutos de observação (BETTSCHEART-WOLFENSBERGER et al., 2005) ou 120 minutos de observação (MÜLLER et al., 2012).

A permanência de valores constantes de TPC e CMO neste estudo é discrepante de Rezende et al. (2014), que observaram valores ligeiramente prolongados de TPC e empalidecimento da membrana mucosa durante os primeiros tempos de avaliação. De maneira geral, o comportamento esperado pela estimulação dos receptores α_2 adrenérgicos, principalmente os pós-sinápticos, com localização na musculatura lisa vascular seria de vasoconstrição. Embora o efeito vasoconstritor seja descrito nos momentos iniciais de efeito dos α_2 agonistas, com ação quase imediata após a administração, no presente estudo o efeito vasoconstritor foi mais duradouro, sendo observado praticamente durante todo o período de observação deste experimento. Isso deve-se, provavelmente, à forma como foi empregada a dexmedetomidina, uma vez que seu uso foi contínuo durante todo o procedimento. Outro aspecto que reforça a ocorrência de vasoconstrição, foi a dificuldade na leitura da SpO₂ durante todos os momentos de registro de parâmetros.

No presente estudo, a ACAS foi analisada de maneira similar à avaliação clínica (abaixamento de cabeça) da sedação por α_2 agonistas, mas com a utilização de um parâmetro objetivo e absoluto, que foi a altura do lábio inferior ao solo, em centímetros. Outra maneira de avaliar a sedação é a de converter os valores de altura de cabeça ao solo, registrados nos tempos de avaliação, em percentuais relativos ao registrado inicialmente (MARCILLA et al., 2010; RINGER et al., 2012a; RINGER et al., 2012b; MEDEIROS et al., 2017).

A mensuração da sedação, realizada por Medeiros et al. (2017), ocorreu de maneira subjetiva, associando sedação ao abaixamento da cabeça, e considerando a sedação “adequada” quando a posição da cabeça atingisse valor menor ou igual a 50% da posição mensurada antes da administração de fármacos. No estudo de Ringer et al. (2012a), esse artifício foi utilizado como parâmetro para manter cavalos sedados por duas horas, em infusão contínua de xilazina, e no de Ringer et al. (2012b), para a romifidina, sendo um marcador de profundidade de sedação, onde *bolus* adicionais de xilazina ou romifidina foram administrados, sempre que a ACAS fosse menor que 50% do valor registrado no tempo basal.

O grau de ataxia, teve seu ponto de máxima expressão entre T20 a T45. Esse intervalo coincide com o período de ACAS e GS em escores altos, o que pode ser relacionado ao período de maior intensidade de efeito e miorelaxamento da dexmedetomidina. Salienta-se a importância de realizar a sedação do equino, em local próximo, ou no próprio local de realização do procedimento, devido à ataxia encontrada, que dificulta a deambulação e favorece eventuais quedas.

O escore de ataxia, utilizado por Medeiros et al. (2017), também foi subjetivo, e utilizou uma graduação de 0 a 3 (onde 0=sem resposta, e 3=resposta máxima). Para determinação da ataxia, Medeiros et al (2017) empurraram os membros pélvicos dos cavalos, para assim detectar qualquer oscilação e estipular um conceito. Na metodologia de Ringer et al. (2012b), a ataxia foi avaliada empregando a escala visual análoga (VAS). A VAS consistiu em uma linha de 10cm, representando à esquerda, nenhuma ataxia, e a maior ataxia possível (grave, queda), à direita.

Os valores médios da PAS, PAD e PAM sofreram aumento, regressando a valores similares aos basais, após 45 minutos da administração de dexmedetomidina. Esses achados são semelhantes aos relatados por Bettschart-Wolfensberger et al. (2005), onde a pressão arterial sofreu elevação 5 minutos após a administração de dexmedetomidina, tendo seus valores reduzidos após 20, 30 e 45 minutos, com

regresso a valores normais aos 60 minutos. Contudo, para esses pesquisadores, os valores foram estatisticamente significativos.

Os resultados encontrados por Bettschart-Wolfensberger et al. (2005), sobre a pressão arterial, refletem os efeitos esperados após a administração da dexmedetomidina. Inicialmente, mecanismos de vasoconstrição são desencadeados, por estimulação α_1 , ou eventualmente α_2 . Com a redução do calibre dos vasos, ocorre aumento da pressão arterial, e de maneira reflexa, bradicardia. Após o aumento pressórico inicial, ocorre hipotensão ou retorno da pressão arterial, a parâmetros registrados previamente à administração de dexmedetomidina. Esse aumento, seguido de redução pressórica, é conhecido como reação bifásica da pressão arterial.

A motilidade intestinal sofreu inibição acentuada entre T10 e T60, sem evidências de cólica. Todavia, como já apresentado por Rutkowski et al. (1989), o efeito esperado de um α_2 agonista seria de inibição do trânsito intestinal, principalmente do ceco e cólon de cavalos.

Em estudo usando metodologia semelhante deste trabalho (ou seja, sons de borborigmo intestinal, analisado no flanco, dividido em quatro quadrantes), Rezende et al. (2014) compararam os efeitos da dexmedetomidina, com a detomidina e medetomidina, relatando inibição da MI por 60 minutos com a dexmedetomidina, 90 minutos com a medetomidina, e finalmente, 120 minutos com a detomidina. Os autores citam o tempo de inibição, sem apontarem o restabelecimento dos movimentos intestinais, o que difere do presente estudo, que observou a motilidade por 480 minutos após a administração da dexmedetomidina, tempo em que a MI acusou valores compatíveis com os basais.

Coincidindo com o tempo necessário para a orquiectomia, o limiar nociceptivo verificado por Rezende al. (2014), foi aumentado, após a administração de dexmedetomidina, por 30 minutos, antes dos valores retornarem à linha de base, aos 45 min. Esse intervalo de tempo foi o necessário para a realização da castração.

No presente estudo, a sedação da dexmedetomidina foi avaliada, além dos métodos usuais de abaixamento de cabeça e grau de sedação, incluindo também a própria viabilidade da execução de um procedimento cirúrgico, o que diferencia o estudo presente de outros ensaios, que utilizam estímulos simulando procedimentos da rotina. Foi avaliado ainda que, dos 12 animais sedados com dexmedetomidina, apenas um necessitou de contenção física para a manobra de infiltração de anestésico local. É importante ressaltar que a combinação de sedação e anestésico

local, para a realização da orquiectomia equina, é considerada obrigatória, desde a publicação da Resolução número 877/2008 do CFMV.

A SpO₂ não foi obtida em nenhum dos animais do experimento, em nenhum tempo observado. Tal fato deveu-se, possivelmente, ao aumento da resistência vascular periférica, que é um efeito adverso inerente dos α_2 agonistas. Com o emprego de dexmedetomidina, esse efeito parece ser mais pronunciado, e está associado à alta seletividade ao receptor α_2 agonista. Entretanto, Bettschart-Wolfensberger et al. (2005) encontraram aumento da resistência vascular sistêmica, concomitante à elevação da pressão arterial, por cinco minutos após administração de dexmedetomidina, com retorno a índices normais posteriormente.

Como limitações, não foi possível obter a análise hemogasométrica, por falta de aparelhagem e recursos disponíveis. As variáveis envolvidas na troca gasosa e equilíbrio ácido-base poderiam acrescentar dados relevantes aos resultados, e ampliar os atributos avaliados durante a orquiectomia. Ainda, a comparação da PANI com a pressão arterial invasiva poderia incrementar a discussão sobre os valores, e suas alterações. No entanto, a pressão arterial invasiva necessitaria da implantação do cateter pelo menos um dia antes do procedimento cirúrgico, e como os animais utilizados foram pacientes da rotina hospitalar, a manutenção e logística envolvida tornou-se inexecutável.

Neste estudo, com o tempo médio de 40 minutos de sedação, o somatório de volume gasto entre *bolus* e infusão contínua resultou na utilização de praticamente um frasco de dexmedetomidina, para cada cavalo. Ao se relacionar o custo de aquisição de cada frasco, ao salário-mínimo, o investimento, para cada sedação, foi de aproximadamente meio (1/2) salário-mínimo.

Apesar dos resultados favoráveis, relativos à segurança apresentada, e por viabilizar a realização de procedimento cirúrgico sob sedação, com o paciente em posição quadrupedal; o valor comercial da dexmedetomidina a afasta da rotina cirúrgica na atualidade.

5.1.7 Conclusão

A dexmedetomidina é indicada para a realização de castração em posição quadrupedal, apresentando sedação e ataxia moderadas, sem alterações significativas nos parâmetros cardiorrespiratórios.

5.1.8 Referências

BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; FREEMAN, S. L.; BOWEN, I. M.; ALIABADI, F. S.; WELLER, R.; HUHTINEN, M.; CLARKE, K. W. Cardiopulmonary effects and pharmacokinetics of i.v. dexmedetomidine in ponies. **Equine Veterinary Journal**, v.37, n.1, p.60–64, 2005. doi:10.2746/0425164054406801 <http://sci-hub.tw/10.2746/0425164054406801>

CLARKE, K.W.; ENGLAND, C.W., GOOSSENS, L. Sedative and cardiovascular effects of romifidine, alone and in combination with butorphanol, in the horse. **J Vet Anaesth**, v.18, p.25-29, 1991.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D. T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2010. Cap.13, p. 217-227.

FABER, E. S. L.; CHAMBERS, J. P.; EVANS, R. H. Depression of NMDA receptor-mediated synaptic transmission by four α 2 adrenoceptor agonists on the in vitro at spinal cord preparation. **British Journal of Pharmacology**, v.124, n.3, p.507-512, 1998. doi:10.1038/sj.bjp.0701873

FAGERHOLM, V.; SCHEININ, M.; HAAPARANTA, M. α 2A-Adrenoceptor antagonism increases insulin secretion and synergistically augments the insulinotropic effect of glibenclamide in mice. **British Journal of Pharmacology**, v.154, n.6, p.1287-1296, 2008. doi:10.1038/bjp.2008.186

FAIRBANKS, C. A. Alpha 2C-Adrenergic Receptors Mediate Spinal Analgesia and Adrenergic-Opioid Synergy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.300, n.1, p.282-290, 2002. doi:10.1124/jpet.300.1.282

GIL, D.W.; CHEEVERS, C.V.; KEDZIE, K.M.; MANLAPAZ, C.A.; RAO, S.; TANG, E.; DONELLO, J;E. Alpha-1-adrenergic receptor agonist activity of clinical alpha-adrenergic receptor agonists interferes with alpha-2-mediated analgesia. **Anesthesiology**, v.110, n.2, p.401-407, 2009. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181943226. PMID: 19194166.

GOZALO-MARCILLA, M.; STEBLAJ, B.; SCHAUVLIEGE, S.; DUCHATEAU, L.; GASTHUYS, F. Comparison of the influence of two different constant-rate infusions (dexmedetomidine versus morphine) on anaesthetic requirements, cardiopulmonary function and recovery quality in isoflurane anaesthetized horses. **Research in Veterinary Science**, v.95, n.3, p.1186–1194, 2013. doi:10.1016/j.rvsc.2013.09.014

GRIMSRUD, K. N.; AIT-OUDHIA, S.; DURBIN-JOHNSON, B. P.; ROCKE, D. M.; MAMA, K. R.; REZENDE, M. L.; JUSKO, W. J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis comparing diverse effects of detomidine, medetomidine, and dexmedetomidine in the horse: a population analysis. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.38, n.1, p.24–34, 2014.

HATZ, L. A.; HARTNACK, S.; KÜMMERLE, I.; HÄSSIG, M.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R. A study of measurement of noninvasive blood pressure with the oscillometric device, Sentinel, in isoflurane-anaesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 42, n. 4, p. 369-376, 2015.

HOPSTER, K.; MEÜLLER, C.; HOPSTER-IVERSEN, C.; STAHL, J; ROHN, K.; KÉASTNER, S. Effects of dexmedetomidine and xylazine on cardiovascular function during total intravenous anaesthesia with midazolam and ketamine and recovery quality and duration in horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.41, p.25–35, 2014.

MACDONALD, E., SCHEININ, H., VIRTANEN, R. Comparison of the behavioral and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine. A selective alpha-2-adrenoceptor agonist. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.259, n.2, p.848-854, 1991.

MARCILLA, M.G.; SCHAUVLIEGE, S.; DUCHATEAU, L.; GASTHUYS, F. Cardiopulmonary effects of two constant rate infusion of dexmedetomidine in isoflurane anesthetized ponies. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v.37, p.311-321, 2010.

MASSONE, F. Miorrelaxantes. In: **Anestesiologia veterinária; farmacologia e técnicas**. 6 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, p. 85-91.

MAY, K.A.; MOLL, H.D. Recognition and Management of Equine Castration Complications. **Compendium On Continuing Education For The Practising Veterinarian**, v. 24, p.150- 162, 2002.

MEDEIROS, L.Q.; GOZALO MARCILLA, M.; TAYLOR, P.M.; CAMPAGNOL., D.; OLIVEIRA, F.A.; WATANABE, M.J.; AGUIAR, A.J.A. Sedative and cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions randomly receiving or not, butorphanol in standing horses. **Veterinary Record**, v.181, p. 402, 2017.

MOORE, R. M. Diagnostic Approach to Colic in Horses. **Proceedings of the North American Veterinary Conference**. Anais... 2006.

MUIR W.W. Anxiolytics, Nonopioid Sedative-Analgesics, and Opioid Analgesics. In: MUIR, W.W.; HUBBELL, J.A.E. **Equine Anesthesia: Monitoring And Emergency Therapy**. 2.ed. St Louis: Elsevier, 2009. Chap.10, p.185 –209.

MÜLLER, C.; HOPSTER, K.; HOPSTER-IVERSEN., C.; ROHN, K.; KASTNER, S.B.R. Elaboration of a xylazine and dexmedetomidine infusion regime which a constant level of sedation in horses. **Pferdeheilkunde**, v.28, p. 668–674, 2012.

OSSIPOV, M. H.; SUAREZ, L. J.; SPAULDING, T. C. A Comparison of the Antinociceptive and Behavioral Effects of Intrathecally Administered Opiates, α -2-Adrenergic Agonists, and Local Anesthetics in Mice and Rats. **Anesth Analg**, v.67, n.7, p.616-24, 1988. doi:10.1213/00000539-198807000-00002

PANZER, O.; MOITRA, V.; SLADEN, R. N. Pharmacology of Sedative-Analgesic Agents: Dexmedetomidine, Remifentanil, Ketamine, Volatile Anesthetics, and the Role of Peripheral Mu Antagonists. **Critical Care Clinics**, v.25, n.3, p.451-469, 2009.

doi:10.1016/j.ccc.2009.04.004 sci-hub.tw/10.1016/j.ccc.2009.04.004

PARRY, B. W.; MCCARTHY, M. A.; ANDERSON, G. A. Survey of resting blood pressure values in clinically normal horses. **Equine Veterinary Journal**, v.16, n.1, p.53–58, 1984. doi:10.1111/j.2042-3306.1984.tb01853.x

PHILIPP, M.; BREDE, M.; HEIN, L. Physiological significance of α_2 -adrenergic receptor subtype diversity: one receptor is not enough. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.283, n.2, p.287-295, 2002. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2002>

RANHEIM, B.; RISBERG, Å. I.; SPADAVECCHIA, C.; LANDSEM, R.; HAGA, H. A. The pharmacokinetics of dexmedetomidine administered as a constant rate infusion in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.38, n.1, p.93–96, 2014. doi:10.1111/jvp.12157

RANKIN, D.A. Sedatives and Tranquilizers. In: GRIMM, K.A.; LAMONT, L.L.; TRANQUILLI, W.J.; GREENE, S.A.; ROBERTSON, S.A.A. (editors). **Veterinary anesthesia and analgesia The fifth edition of Lumb and Jones**. 5 ed: Wiley Blackwell, 2015. p. 196-206.

RESOLUÇÃO nº 877/2008. **Conselho Federal De Medicina Veterinária (CFMV-Brasil)**. <http://www2.cfmv.gov.br/manual/arquivos/resolucao/877.pdf>

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, 2014. doi:10.1111/jvp.12138

RINGER, S.K.; PORTIER, K.G.; FOUREL, I.; et al. Development of a xylazine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. **Vet Anaesth Analg**, v. 39, p.1-11, 2012a.

RINGER, S.K.; PORTIER, K.G.; FOUREL, I.; et al. Development of a romifidine constant rate infusion with or without butorphanol for standing sedation of horses. **Vet Anaesth Analg**, v.39, p.12-20, 2012b.

RUTKOWSKI, J.A.; ROSS, M.W.; CULLEN, K. Effects of xylazine and/or butorphanol or neostigmine on myoelectric activity of the cecum and right ventral colon in female ponies. **American Journal of Veterinary Research**, v.50, n.7, p. 1096-1101, 1989.

SAWYER, D. C.; BROWN, M.; STRILER, E. L.; DURHAM, R. A.; RICHTER, M. A.; RECH, R. H. Comparison of direct and indirect blood pressure measurement in anaesthetized dogs. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v.18, p.89–90, 1991.

SCHWARTZ, D. D.; CLARK, T. P. Affinity of detomidine, medetomidine and xylazine for alpha-2 adrenergic receptor subtypes. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.21, n.2, p.107-111, 1998. doi:10.1046/j.1365-2885.1998.00113.x

SINGH, S.; MCDONELL, W.; YOUNG, S.; DYSON, D. The effect of glycopyrrolate on heart rate and intestinal motility in conscious horses. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 24, p. 14-19, 1997. doi:10.1111/j.1467-2995.1997.tb00262.x

SOUZA, J. F. F.; MONTEIRO, E.R.; CAMPAGNOL, D.; RAMOS, R.C.; FRASSON, A.M.F. Evaluation of Nociception, Sedation, and Cardiorespiratory Effects of a Constant Rate Infusion of Xylazine Alone or in Combination with Lidocaine in Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 32, n. 6, p. 339– 345, 2012.

STONE, L. S.; MACMILLAN, L. B.; KITTO, K. F.; LIMBIRD, L. E.; WILCOX, G. L. The α_2 Adrenergic Receptor Subtype Mediates Spinal Analgesia Evoked by α_2 Agonists and Is Necessary for Spinal Adrenergic-Opioid Synergy. **The Journal of Neuroscience**, v.17, n.18, p.7157-7165, 1997.. doi:[10.1523/jneurosci.17-18-07157.1997](https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-18-07157.1997)

VALVERDE, A. Alpha-2 Agonists as Pain Therapy in Horses. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v.26, n.3, p.515-532. 2010. doi:10.1016/j.cveq.2010.07.003

VIRTANEN, R.; MACDONALD, E. Comparison of the effects of detomidine and xylazine on some α_2 -adrenoceptor-mediated responses in the central and peripheral nervous systems. **European Journal of Pharmacology**, v.115, n.2-3, p. 277-284. 1985.

VIRTANEN, R.; SAVOLA, J.-M.; SAANO, V.; NYMAN, L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α_2 -adrenoceptor agonist. **European Journal of Pharmacology**, v.150, n.1-2, p.9-14, 1988.

5.2 Artigo 2

Comparação analgésica entre carprofeno e flunixin meglumine, no pós-operatório de castração em cavalos, utilizando duas escalas de dor

5.2.1 Resumo

Introdução: O carprofeno é um anti-inflamatório, com ampla margem de segurança, e ação preferencial em COX-2 nos equinos. Nessa espécie, o carprofeno tem tempo de ação longo, podendo ser administrado uma vez ao dia, sem alterações bioquímicas ou hematológicas, e possui indicações clínicas nas desordens musculoesqueléticas e como tratamento anti-inflamatório no pós-cirúrgico. Apesar de bastante utilizado em outras espécies, no cavalo é um analgésico pouco explorado. **Objetivos:** O objetivo desse trabalho foi comparar a analgesia do carprofeno como alternativa terapêutica ao flunixin meglumine, no pós-operatório de equinos submetidos à castração, utilizando as escalas multidimensional e facial, para avaliação da dor. **Material e Métodos:** Doze cavalos foram submetidos à castração eletiva distribuídos em dois grupos: um recebendo flunixin meglumine (GF) e outro carprofeno (GC). Aos 120, 240, 360 e 480 minutos de conclusão da castração, os pacientes foram analisados. A partir do segundo dia de pós-operatório, os animais foram avaliados duas vezes por dia, durante cinco dias consecutivos: dia 2 T24h e T36h; dia 3, T48h e T60h, dia 4, T72h e T86h e dia 5, T98h e T108h. As escalas de dor facial e multidimensional foram utilizadas para mensurar a dor. Após a avaliação por um observador presencial e um remoto, os escores foram confrontados. **Resultados e Discussão:** Os resultados encontrados mostram que maiores notas foram atribuídas ao grupo carprofeno. Apesar de maior pontuação, esse grupo demonstrou conforto analgésico semelhante ao do flunixin meglumine, não exibindo sinais de necessidade de resgate analgésico. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as notas atribuídas pelo AVP e AVP, demonstrando confiabilidade na avaliação presencial. **Conclusão:** A analgesia promovida pelo carprofeno é similar à do flunixin meglumine, elencando mais uma possibilidade analgésica a ser explorada no pós-operatório de equinos submetidos à castração.

Palavras-chave: analgesia, carprofeno, orquiectomia, cavalo, escala de dor.

Analgesic comparison between carprofen and flunixin meglumine, in the postoperative period of orchietomy in horses, using two pain scales

5.2.2 Abstract

Introduction: carprofen is an anti-inflammatory, with a wide safety margin, and preferential action on COX-2 in horses. In this species, carprofen has a long action time and can be administered once a day, without biochemical or hematological changes, and has clinical indications for musculoskeletal disorders and as an anti-inflammatory treatment in the post-surgical period. Although widely used in other species, in horses it is a little explored painkiller. **Objectives:** The objective of this study was to compare carprofen analgesia as a therapeutic alternative to flunixin meglumine, in the postoperative period of horses submitted to orchietomy, using the multidimensional and facial scales, for pain assessment. **Material and methods:** Twelve horses underwent elective orchietomy divided into two groups: one receiving flunixin meglumine (GF) and the other carprofen (GC). At 120, 240, 360 and 480 minutes of completion of castration, patients were analyzed. From the second postoperative day, the animals were evaluated twice a day, for five consecutive days; as follows: day 2 at T24h and T36h; day 3, T48h and T60h, day 4, T72h and T86h and day 5, at T98h and T108h. The facial pain scale and multidimensional scale were used to measure pain. An in-person and a remote observer made the assessments, and their scores were compared. **Results and Discussion:** The results found show that higher scores were attributed to the carprofen group. Despite a higher score, this group demonstrated analgesic comfort like that of flunixin meglumine, showing no signs of the need for analgesic rescue. There was no statistically significant difference between the grades attributed by AVP and AVP, demonstrating reliability in the face-to-face assessment. **Conclusion:** The analgesia promoted by carprofen is like that of flunixin meglumine, listing yet another analgesic possibility to be explored in the postoperative period of horses undergoing orchietomy.

Keywords: analgesia, carprofen, orchietomy, horse, pain scale.

5.2.3 Introdução

A castração é uma técnica cirúrgica rotineira e simples, porém, frequentemente associada a dificuldades (SEARLE et al., 1999). Todavia, o trauma cirúrgico devido ao procedimento cirúrgico é intenso e capaz de desencadear efeitos deletérios ao organismo animal, figurando entre os procedimentos que mais acarretam complicações pós-operatórias em equinos e deflagram reclamações contra veterinários no mundo todo (DI FILIPPO, 2016).

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), como o flunixin meglumine, são agentes que bloqueiam a ação da enzima ciclooxigenase (COX), conversora do ácido araquidônico em prostaglandina. Existem 3 isoformas conhecidas de COX: a constitutiva, COX-1; responsável pela manutenção da barreira gastrintestinal, a induzível ou inflamatória, COX-2; que é regulada positivamente por uma variedade de estímulos inflamatórios; e COX-3; que recentemente foi descoberta no cérebro e na medula espinhal. AINES que bloqueiam ambas as isoformas COX-1 e COX-2 inibem a produção de prostaglandinas e retardam a função intestinal (TOMLINSON e BLIKSLAGER, 2003; TOMLINSON e BLIKSLAGER, 2005). O flunixin meglumine é o AINES mais amplamente utilizado em cavalos, possuindo a maior atividade inibidora de COX-1, quando comparado a fenilbutazona, carprofeno e meloxicam (BERETTA, 2005).

O carprofeno é um AINES da subclasse 2-arylpropionato que contém um único centro quiral e se apresenta em duas formas enantioméricas (LEES et al., 2002). Em equinos, carprofeno não é um inibidor seletivo da isoenzima ciclooxigenase (COX), COX-1 e COX-2. Todavia, o fármaco apresenta alguma preferência para a inibição da COX-2 (LEES et al., 2002). Doses terapêuticas de carprofeno no cavalo (0,7mg/kg), produzem inibição mínima da COX, o que sugere que seus efeitos clínicos, ao menos em parte, se devam a outras vias de ação, possivelmente por inibição da 5-lipooxigenase. A boa margem de segurança do carprofeno no uso clínico também pode ser explicada pela fraca inibição da COX e por outras ações no nível molecular (LEES et al., 2002). Em estudo *in vitro*, analisando fenilbutazona, flunixin meglumine, carprofeno e meloxicam, verificou-se que o carprofeno possui atividade inibitória seletiva preferencial a COX-2 (BERETTA et al., 2005). No cavalo, ele é preferencialmente indicado para alterações musculoesqueléticas, e como tratamento anti-inflamatório no pós-cirúrgico (ARMSTRONG et al., 1999).

Tendo como referência a ação farmacológica do carprofeno na espécie equina, mais especificamente a farmacocinética, o carprofeno pode ser considerado um AINES de longa ação. O tempo de meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) pode variar entre 18,4 a 24 horas (média de 21,3 horas), com a dose de 3,5mg/kg, e de 23,7 a 43,3 horas (média de 30,6 horas), na dose de 0,7mg/kg. Com essa dosagem, não foram encontradas alterações bioquímicas ou hematológicas (McKELLAR et al., 1991). Valores diversos da meia vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) foram encontrados por Lees et al.

(2002), como sendo de 24,52 horas (valor médio), na dose de 0,7mg/kg, e de 22,21 horas (valor médio), na dose de 4mg/kg.

O objetivo desse trabalho foi comparar a analgesia do carprofeno como alternativa terapêutica ao do flunixin meglumine, no pós-operatório de equinos submetidos à castração, utilizando as escalas multidimensional e facial, para avaliação da dor.

5.2.4 Material e Métodos

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética de Uso Animal - UENF, e obteve o protocolo [número 401](#) (Anexo 3 - Comissão de Ética de Uso Animal - UENF, e aprovação sob protocolo número 401, em 27 de novembro de 2018.).

5.2.4.1. Animais

Foram utilizados 12 cavalos não castrados, adultos e sem distinção de raça, com idade entre $4 \pm 3,58$ anos, e massa corporal de $372,6 \pm 63,38$ kg.

Para a inclusão no experimento, os cavalos foram submetidos a anamnese, exame clínico, hemograma e análise bioquímica de funcionalidade hepática (AST), renal (creatinina e ureia), proteína total, e avaliação musculoesquelética. Apenas os animais considerados hígidos foram utilizados. Como critério de exclusão, animais que não aceitavam cabresto, ou que não permitissem a manipulação na região do genital, não foram admitidos no experimento.

Durante todo o período experimental, os cavalos permaneceram em baias individuais e receberam dieta à base de tifton (*Cynodon ssp.*), água e suplemento mineral - *ad libitum*.

5.2.4.2. Delineamento experimental

Os cavalos foram sedados com dexmedetomidina⁸ (3,5µg/kg) em *bolus* pela via intravenosa (IV), seguida de infusão contínua de dexmedetomidina, na dose de 7µg/kg/h. A infusão contínua foi mantida até o término da orquiectomia (aproximadamente 40 minutos). Cinco minutos após a administração do *bolus* de

⁸ Dexdomitor®. Cloridrato de Dexmedetomidina 0,5mg/ml. Zoetis®, Indústria brasileira.

dexmedetomidina, foi realizada a infiltração anestésica subcutânea da pele escrotal (linha de incisão), bem como o bloqueio intratesticular com cloridrato de lidocaína 2%⁹. Dez minutos após a realização do bloqueio local, a orquiectomia foi iniciada, seguindo rigorosamente os preceitos da técnica cirúrgica aberta descrita por May e Moll (2002).

Neste experimento, a orquiectomia foi utilizada como modelo de dor. O procedimento operatório foi realizado sempre pelo mesmo cirurgião, utilizando a mesma técnica cirúrgica, tipo de manipulação e utilizando-se o mesmo tempo, (aproximadamente 40 minutos).

No pós-cirúrgico, o curativo da ferida cirúrgica foi realizado, uma vez ao dia, com solução de PVPI tópico a 1%, até o sétimo dia pós-operatório, quando o animal recebeu alta médica. Após os curativos, foi utilizado *spray* repelente (sulfadiazina prata) ao redor da ferida cirúrgica. Durante as primeiras 24h do pós-cirúrgico, os animais foram mantidos em baias, e após este período, permaneceram soltos em piquetes individuais ou redondel, no período entre oito da manhã e quatro horas da tarde. Como padrão, no período de internação pós-operatória, os animais foram induzidos à caminhada ao passo, por um período de 20 minutos, duas vezes ao dia.

Os 12 cavalos utilizados foram distribuídos aleatoriamente, por meio de sorteio realizado por programa de computador¹⁰, em dois grupos, de seis animais cada. Os dois grupos receberam analgesia antes (preemptiva) do procedimento cirúrgico. O grupo carprofeno (GC), recebeu o analgésico na dose de 0,7mg/kg, via intravenosa, SID, por 5 dias. O grupo flunixin meglumine (GF) recebeu o analgésico na dose 1,1mg/kg, via intravenosa, SID, por 5 dias. O GF foi considerado o padrão de referência analgésica, para comparação com o GC.

5.4.2.3. Avaliações

Para a avaliação da dor, foram adotadas duas escalas; a facial, proposta por Borja (2008), e multidimensional após refinamento, por Taffarel (2013) e Taffarel et al. (2015) ([Anexos 1 e 2](#)).

⁹ Xylestesin®, Cristalia®, Lindoia, Brasil.

¹⁰ Research Randomizer (Version 4.0)®.

Após pequeno período de aclimatação às instalações e ao avaliador (aproximadamente 24 horas), as mensurações basais foram efetivadas, e serviram para posterior comparação com os outros tempos analisados.

Concluída a castração, os pacientes foram avaliados com 120, 240, 360 e 480 minutos. A partir do primeiro dia da cirurgia, foram realizadas duas avaliações diárias, uma pela manhã, antes da administração do analgésico, e outra ao final da tarde. A avaliação da manhã foi ajustada para ser iniciada, aproximadamente 24 horas após o término da castração, e foi designada de T24h. A avaliação realizada à tarde, foi chamada de T36h. Por meio desse padrão, os tempos de avaliação, foram convencionados da seguinte maneira, dia 2, T24h e T36h; dia 3, T48h e T60h, dia 4, T72h e T86h; dia 5, T98h e T108h.

A análise do avaliador presencial (AVP) foi gravada, com a câmera filmadora¹¹ posicionada em local da baia que não alterasse o comportamento dos cavalos, ou gerasse estresse. Durante as gravações, a filmadora foi adaptada a um tripé ([Apêndice N](#)), ou eventualmente manipulada diretamente com as mãos. Posteriormente, os vídeos foram editados (tendo uma duração média de aproximadamente quatro minutos), e enviados a um avaliador remoto (AVR). Para a análise com auxílio das filmagens, os vídeos foram enviados ao AVR, com codificação, para inviabilizar a associação do tempo analisado, ao título do vídeo. Apenas o tempo basal foi declaradamente apontado. Não houve conhecimento do tratamento instituído nos cavalos, tanto para AVP como AVR (avaliador AVP e AVR cego em relação ao tratamento).

O presente estudo contou com a participação de um médico veterinário, que foi o responsável em administrar os fármacos anti-inflamatórios. Dessa maneira, o AVP não tomou conhecimento do tratamento a que estavam sendo submetidos os equinos, e ainda, na eventualidade de ser necessária a ingerência de analgésico resgate, esse veterinário, após análise e constatação, faria a intervenção para a suplementação analgésica. Para a avaliação dos escores de dor, a seguinte sequência de procedimentos foi realizada pelo avaliador presencial: abertura da porta da baia, e observação do animal; entrar na baia, e aproximar-se lentamente do animal; aferição dos parâmetros; colocação do cabresto, e estimular o equino a andar. Para o

¹¹ Sony Cybershot Handycam Dcr-Sx40.

preenchimento das escalas de dor, o AVR foi orientado a assistir o vídeo; proceder ao preenchimento da planilha, com as escalas multidimensional e facial; e havendo necessidade, reassistir o vídeo, ou um trecho dele.

Ao final do experimento, as pontuações obtidas pelos AVP e AVR, foram confrontadas. O avaliador presencial foi considerado padrão-ouro, por ser o avaliador presente fisicamente às avaliações e ter conduzido o estudo.

5.4.2.4. Análise Estatística

Os resultados obtidos foram submetidos à análise descritiva, sendo calculadas as médias e desvios padrão, com uso do procedimento *PROC UNIVARIATE*. Para o escore de dor, foi utilizada a análise não paramétrica (incluindo o efeito de avaliador, para testar se foi significativa a diferença entre as notas atribuídas), com o procedimento *PROC NPAR1WAY Software Statistical Analysis System*.

5.4.3. Resultados

Os dados individuais de todos os atributos avaliados, encontram-se no [apêndice K](#).

Os resultados encontrados indicam que maiores notas (Média ± Desvio padrão são mostrados na Tabela 1) foram atribuídas ao grupo carprofeno ([Apêndice K](#)), embora a diferença entre as notas de GC e GF seja pequena. Durante a avaliação das escalas, e no contato diário com os cavalos, para a manutenção de baia, alimentação, caminhada, e curativo da ferida cirúrgica, não foram observadas alterações que pudessem diferenciar a analgesia do flunixin meglumine ou do carprofeno.

O comportamento mais observado na escala multidimensional foi o de resposta à palpação da área cirúrgica (40%). Já na escala facial, o comportamento de alteração do posicionamento da orelha foi o mais observado, e foi o responsável pela pontuação na escala em 100% dos valores registrados.

Escala de Dor	Analgésico	Média±Desvio Padrão	Coefficiente de Variação±Desvio Padrão
Multidimensional	Flunixin Meglumine	0,70±0,76	109,40±0,10
	Carprofeno	0,74±0,71	98,52±0,08
Facial	Flunixin Meglumine	0,40±0,53	131,8±0,07
	Carprofeno	0,72±0,48	67,16±0,06

Tabela 1 – Valores médios, coeficiente de variação e respectivos desvios padrão das avaliações de escala de dor multidimensional e facial, no período pós-operatório de equinos submetidos à orquiectomia, e tratados com flunixin meglumine ou carprofeno.

Não houve diferença estatisticamente significativa na escala multidimensional, quando comparada aos valores basais, para nenhum analgésico; já para a escala facial, a diferença foi significativa, e maiores notas atribuídas ao carprofeno (Tabela 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as notas atribuídas pelo AVP e AVR.

Outros resultados importantes observados se deram em relação a temperatura e edema, que foram melhor controlados com flunixin meglumine. No GC, 3/6 cavalos apresentaram edema, contra 1/6 do GF.

5.4.4. Discussão

O resgate analgésico pode ser uma necessidade ao decorrer do tratamento com AINES, no pós-operatório, e embora as escalas de Borja (2008) e de Taffarel (2013) não mencionem nota de corte em suas escalas, a padronização de um valor, para sinalizar a necessidade do resgate analgésico, pode ser uma contribuição futura apropriada.

A ausência de diferença estatisticamente significativa entre as notas atribuídas pelo AVP e AVR, denota em confiabilidade na avaliação presencial. Todavia, era esperado que o AVR aplicasse valores maiores que AVP, em virtude do fator de aclimatação e interação com o animal, ter sido realizado pelo AVP, que manteve contato físico, convívio, trato e interação com o cavalo diariamente, acompanhando sua evolução clínica.

A escolha da escala de Taffarel et al. (2015) mostrou-se adequada, uma vez que foi delineada pensando em cavalos submetidos a cirurgia de tecidos moles ou sentindo dor de intensidade semelhante à associada à castração, e diferencia, como os próprios autores citam em sua discussão, que a escala multidimensional é capaz de diferenciar cavalos apresentando ou não dor, assim como intensidades de dor variadas.

A utilização das escalas de Borja (2008) e Taffarel et al. (2013) foi de fácil execução. A primeira, por ser visual, e a segunda, por apresentar poucos itens a serem observados para sua pontuação, facilitaram a aplicação rotineira. No entanto, a escala de Borja (2008) pode sofrer interferência do estresse, sendo atribuídos valores não concernentes à dor propriamente dita, mas a um estímulo aversivo ou que denote expressão comportamental interpretada como dolorosa. O maior coeficiente de variação encontrado nessa escala pode ser atribuído a esses fatores.

No presente estudo, utilizou-se apenas uma câmera, adaptada a um tripé, para as filmagens, diferente de Taffarel et al. (2015), que utilizaram duas câmeras, em sentidos opostos e diagonais, fixadas no teto. Sem dúvida, a visualização com uma câmera originou pontos cegos e possíveis falhas de campo visual.

Para a utilização da escala multidimensional, um dos critérios de inclusão, seria que o cavalo fosse condicionado ao cabresto e habituado a interagir com as pessoas. Os autores relacionaram a resposta à palpação da área cirúrgica com inflamação da incisão cirúrgica, afirmando ainda não ser incomum para cavalos, não aceitar a palpação na área inguinal (TAFFAREL et al., 2015). Esse recurso limita a aplicação a cavalos domesticados e acostumados a esse tipo de manuseio, ou restringe a utilização da escala. Em análise extrema, animais não condicionados podem gerar sinal falso positivo para a interpretação de dor.

A investigação da locomoção auxilia na detecção de dor animal, sinalizando positivamente para a dor, quando o paciente se mostra relutante para caminhar (TAFFAREL, 2013; TAFFAREL et al., 2015). Dentro da baia, eventualmente, não foi notada dificuldade ou relutância para deambular; todavia, quando colocado ao passo fora do estábulo, alguns animais demonstraram sinais de claudicação.

Muitas classes diferentes de medicamentos podem ser usadas para contribuir para o alívio da dor pós-cirúrgica. Após o cavalo ser anestesiado, é essencial que ele consiga recuperar a capacidade de manter-se em estação, de forma calma e

controlada, logo após o término do procedimento cirúrgico. Muitos agentes analgésicos usados em outras espécies são considerados menos adequados para uso geral em cavalos, porque podem induzir sedação, ataxia, excitação ou diminuição da motilidade intestinal (JOHNSON et al., 1993). Na busca de possibilidades terapêuticas para a analgesia pós-cirúrgica de equinos, com ampla margem de segurança, a hipótese de adequação do carprofeno como analgésico para o pós-operatório de orquiectomia, foi testada.

O melhor controle do edema com o flunixin meglumine pode ser decorrente de uma ação mais atuante na PGE_2 , explicada por seu mecanismo de ação em relação à isoenzima da COX, quando comparado ao carprofeno. A PGE_2 foi implicada por Brooks et al. (1999) como sendo o maior mediador da resposta inflamatória, diminuindo limiar de disparo de nociceptores, e ainda potencializando agentes que causam dor e inflamação.

A procura de novos agentes terapêuticos é necessária, uma vez que características como maior tempo de ação, vêm sendo implementadas nos fármacos mais recentes. Como apresentado por Johnson et al. (1993), os anti-inflamatórios não esteroidais clássicos podem apresentar desvantagens em relação aos agentes mais atuais. A fenilbutazona, quando comparada aos tempos de ação analgésica do flunixin meglumine e do carprofeno, possui tempo médio de $8,4 \pm 4,6$ horas. Já o flunixin $12,8 \pm 4,3$ horas, e o carprofeno $11,7 \pm 6,9$ horas.

A dose de 0,7mg/kg adotada no presente estudo, seguiu o regime adotado de Mckellar et al. (1991), que estudaram a farmacocinética e farmacodinâmica do carprofeno em equinos, por um período de 14 dias, sem que alterações hematológicas ou bioquímicas pudessem ser atribuídas à administração do carprofeno.

Para Lees et al (2002) o carprofeno não é um inibidor seletivo das isoenzimas da ciclooxigenase (COX), COX-1 e COX-2 em equinos, embora possa mostrar alguma preferência pela inibição da COX-2. Com a utilização da dose de carprofeno clinicamente recomendada (dosagem 0,7mg/kg), ocorre inibição mínima de COX. Dessa maneira, é provável que os efeitos terapêuticos, sejam parcialmente alcançados por meio de outras vias, possivelmente incluindo inibição fraca a moderada de 5-lipoxigenase. A ampla margem de segurança do carprofeno, pode ser relacionada à sua fraca ação inibidora de COX, à sua ação preferencial COX-2, e ao

envolvimento de outras vias de inibição de prostaglandinas, tendo a lipooxigenase implicação nesse efeito.

Embora estudos farmacocinéticos não tenham sido realizados neste experimento, sinais clássicos de acumulação ou intoxicação, não foram visíveis. Durante todo o tempo do experimento, o hábito alimentar, nem tampouco a consistência ou coloração das fezes, se alterou. Esses achados contrariam as evidências *in vitro* de Van Hoogmoed et al. (1999), que reportaram que o carprofeno reduziu significativamente a atividade contrátil no cólon de cavalos.

No presente estudo, os cavalos foram avaliados por cinco dias (tempo padrão de administração de anti-inflamatório), com duas avaliações diárias, a partir do segundo dia de pós-operatório, diferente de Johnson et al. (1993) e Taffarel (2013), que avaliaram os cavalos no pós-cirúrgico imediato (por até 24 horas após a cirurgia).

Como efeitos adversos relatados com a administração de carprofeno, McKELLAR et al. (1991) apontaram o edema subcutâneo e sudorese. Tais achados não foram observados em nenhum animal, durante os cinco dias de administração do fármaco.

5.4.5. Conclusão

A analgesia promovida pelo carprofeno é similar à proporcionada pelo flunixin meglumine, sem que efeitos indesejáveis possam ser atribuídos à administração de carprofeno, pelo período de administração de cinco dias, elencando mais uma possibilidade analgésica a ser explorada, no pós-operatório de equinos submetidos à castração.

5.4.6. Referências

- ARMSTRONG, S., TRICKLEBANK, P., LAKE, A., FREAN, S., LEES, P. Pharmacokinetics of carprofen enantiomers in equine plasma and synovial fluid - a comparison with ketoprofen. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.22, n.3, p.196–201, 1999. doi:10.1046/j.1365-2885.1999.00202.x
- BERETTA, C.; GARAVAGLIA, G.; CAVALLI, M. COX-1 and COX-2 inhibition in horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: An in vitro analysis. **Pharmacological Research**, v.52, n.4, p.302–306, 2005. doi:10.1016/j.phrs.2005.04.004
- BORJA, M. C. Avaliação da dor no pós-operatório de artroscopia em equinos. 2008. 72 f. (**Mestrado**). Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- BROOKS, P.; EMERY, P.; EVANS, J.F.; FENNER, H.; HAWKEY, C.J.; PATRONO, C.; SMOLEN, J.; BREEDVELD, F.; DAY, R.; DOUGADOS, M.; ERICH, E.W.; GIJON-BAÑOS, J.; KVIEN, T.K.; VAM RISJWIJK, M.H.; WARNER, T.; ZIDLER, H. Interpreteting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. **Rheumatology**, v.38, p. 779-788, 1999.
- DI FILLIPO, P.A.; MASCARENHAS, L.S.; GOMES, F.R.; RODRIGUES, A.B.F.; CARVALHO, R.S.; GRAÇA, F.A.S. Efeitos da castração sobre características físico-químicas e celulares do líquido peritoneal de equinos. **Veterinária Notícias**, Uberlândia, v.22, n. 2, p.24-32, 2016.
- JOHNSON, C.B.; TAYLOR, P.M.; YOUNG, S.S.; BREARLEY, J.C. Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses. **The Veterinary Record**, v.2, p.336-338, 1993.
- LEES, P.; ALIABADI, F. S.; LANDONI, M. F. Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of racemic carprofen in the horse. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.25, n.6, p.433–448, 2002. doi:10.1046/j.1365-2885.2002.00436.x
- MAY, K.A.; MOLL, H.D. Recognition and Management of Equine Castration Complications. **Compendium On Continuing Education For The Practising Veterinarian**, v. 24, p.150- 162, 2002.
- McKELLAR, Q.A.; BOGAN, J.A.; von FELLEBERG, R.L.; LUDWIG, B.; CAWLEY, G.D. Pharmacokinetic, biochemical and tolerance studies on carprofen in the horse. **Equine Veterinary Journal**, v.23, n.4, p.280-284, 1991.
- SEARLE, D., DART, A.J., DART, C.M., HODGSON, D. Equine Castration: Review Of Anatomy, Approaches, Techniques And Complications In Normal, Cryptorchid And Monorchid Horses. **Australian Veterinary Journal**, v.77, n.7, p.428-434, 1999.

SLINGSBY, L. S.; WATERMAN-PEARSON, A. E. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. **Veterinary Record**, v.148, n.14, p.441–444, 2001. doi:10.1136/vr.148.14.441

TAFFAREL, M. O. Proposição de Escala Clínica Para Avaliação da Dor em Equinos. 106 f. **Tese (doutorado)** - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/108405>>.

TAFFAREL, M. O.; LUNA, S. P. L.; DE OLIVEIRA, F. A.; CARDOSO, G. S.; ALONSO, J. DE M.; PANTOJA, J. C.; MURRELL, J. C. Refinement and partial validation of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in horses. **BMC Veterinary Research**, v.11, n.1, p. 1-12, 2015. doi:10.1186/s12917-015-0395-8

TOMLINSON, J.; BLIKSLAGER, A. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastrointestinal tract injury and repair. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.222, n.7, p.946–951, 2003. doi:10.2460/javma.2003.222.946

TOMLINSON, J.; BLIKSLAGER, A.T. Effects of cyclooxygenase inhibitors flunixin and deracoxib on permeability of ischaemic-injured equine jejunum. **Equine Vet J**, v.37, n.1, p.75-80, 2005.

VAN HOOGMOED, L.; RAKESTRAW, P.C.; SNYDER, J.R.; HARMON, F.A. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents and prostaglandins I₂, E₂, and F₂α on contractility of taenia of the large colon of horses. **Am J Vet Res**, v.60, n.8, p.1004-1009, 1999.

ANEXOS

Anexo 1 - Escala de dor aguda em equinos após refinamento pela análise de sensibilidade, especificidade e validade de critério, segundo Taffarel, (2013).

Variável	Descrição (item)	Escore
Posição na baia	O cavalo não está com a cabeça para fora da baia, nem comendo.	1
Locomoção	O cavalo não se move ou está inquieto, livremente.	1
	O cavalo não se move, ou está inquieto, quando conduzido.	1
Palpação da ferida cirúrgica	Responde à palpação	1
Miscelânea de comportamentos	Olhar o flanco	1
	Elevar o membro pélvico	1
	Chutar o abdome	1
	Cavar	1
	Movimentos contínuos da cabeça, laterais ou verticais.	1
Frequência cardíaca	Acima de 31% maior que o valor basal	1
Total		10

Anexo 2 - Escala facial de dor, com somatória de 0 a 10, onde 0 é ausência de dor e 10 a maior dor possível, segundo Borja, (2008).



Anexo 3 - Comissão de Ética de Uso Animal - UENF, e aprovação sob protocolo número 401, em 27 de novembro de 2018.



Reitoria
Comissão de Ética no Uso de Animais-CEUA

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 401, intitulado "ESTUDO DE SEDAÇÃO E ANALGESIA EM EQUINOS SUBMETIDOS A CASTRAÇÃO EM POSIÇÃO QUADRUPEDAL" sob a responsabilidade da Dra. Paula Alessandra Di Filippo, Centro de Ciências Tecnológicas e Agropecuárias da Universidade Estadual do Norte Fluminense, está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pela Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório/Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (SBCAL/COBEA) bem como a lei federal 11.794 e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA DE USO DE ANIMAIS (CEUA - UENF) em reunião ocorrida em 27/11/2018. Este programa está licenciado na presente formatação e tem validade até 27/11/2022.

Campos dos Goytacazes, 27 de novembro de 2018.


Clovis de Paula Santos
Presidente da Comissão de Ética de uso de Animais

Clovis de Paula Santos
Presidente CEUA/UENF

APÉNDICE

Apêndice A

Altura da cabeça ao solo – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	ALTURA DA CABEÇA AO SOLO (ACAS) CM														
	CAVALO												MEDIANA	MÉDIA	DP
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	125	110	110	110	100	105	105	120	95	100	95	115	107,50	107,50	9,41
T5	20	25	90	25	15	35	10	10	5	35	18	10	19,00	24,83	22,71
T10	40	25	15	25	10	34	8	10	10	40	20	10	17,50	20,58	12,10
T20	40	10	10	20	14	10	8	25	5	35	10	10	10,00	16,42	11,29
T30	45	25	20	20	13	20	7	25	5	15	5	15	17,50	17,92	11,04
T45	65	25	10	15	27	30	8	15	3	20	10	20	17,50	20,67	16,17
T60	50	75	30	10	28	45	20	10	35	20	40	20	29,00	31,92	18,67

Grau de sedação – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	GRAU DE SEDAÇÃO														
	CAVALO												MEDIANA	MÉDIA	DP
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00	0,00
T5	3	3	0	2	2	2	2	1	2	3	2	2	2	2,00	0,78
T10	3	3	3	1	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2,33	0,61
T20	3	3	3	2	2	3	3	2	2	3	3	2	3	2,58	0,49
T30	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	2	3	2,75	0,42
T45	2	2	3	2	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2,42	0,49
T60	1	0	2	3	1	1	2	2	3	2	1	2	2	1,67	0,82

Apêndice B

Grau de ataxia – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	GRAU DE ATAXIA												MEDIANA	MÉDIA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,08	0,29
T5	0	2	0	1	1	3	2	2	1	1	1	2	1	1,33	0,89
T10	1	2	2	1	1	3	3	3	1	1	1	2	1,5	1,75	0,87
T20	1	2	3	1	1	3	3	3	2	1	2	2	2	2,00	0,85
T30	1	2	3	1	1	3	3	3	2	2	3	2	2	2,17	0,83
T45	1	2	3	1	1	2	3	3	3	3	1	2	2	2,08	0,90
T60	1	0	2	2	1	0	1	2	3	2	1	2	1,5	1,42	0,90

Apêndice C

Frequência cardíaca – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	FREQUÊNCIA CARDÍACA (bat/min)												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	35	36	40	38	40	32	48	48	40	40	32	28	38	28,00	6,04
T5	20	24	44	24	20	20	32	32	32	48	32	20	29	20,00	9,52
T10	24	24	40	24	20	16	32	36	32	80	28	24	32	24,00	16,66
T20	28	20	28	28	24	16	32	40	36	68	24	16	30	16,00	14,01
T30	28	32	36	28	24	20	31	36	36	68	28	16	32	16,00	12,99
T45	28	28	40	28	24	16	33	36	40	64	28	28	33	28,00	11,92
T60	28	28	40	32	24	24	33	40	40	60	36	28	34	28,00	10,00

Frequência respiratória – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA- f (mov/min)												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	16	32	44	30	26	16	24	28	36	28	24	16	27	27,00	8,46
T5	8	16	24	20	12	8	12	12	20	12	8	12	14	12,00	5,25
T10	12	8	16	20	12	8	8	20	12	12	12	8	12	12,00	4,33
T20	12	8	24	20	12	8	16	16	12	16	8	12	14	12,00	4,96
T30	8	8	12	12	8	8	12	12	12	8	8	8	10	8,00	2,06
T45	8	8	8	24	8	12	12	12	12	12	8	8	11	10,00	4,55
T60	8	8	12	16	8	8	13	12	12	12	4	8	10	10,00	3,26

Apêndice D

Tempo de preenchimento capilar – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	TEMPO DE PREENCHIMENTO CAPILAR - TPC (AFERIDO EM SEGUNDOS).												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00	2,00	0,00
T5	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1,92	2,00	0,29
T10	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1,92	2,00	0,29
T20	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1,92	2,00	0,29
T30	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00	2,00	0,00
T45	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00	2,00	0,00
T60	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00	2,00	0,00

Coloração de mucosa oral – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	COLORAÇÃO DE MUCOSA ORAL, onde hipocorada (1), normocorada (2) e hiperacorada (3).												MÉDIA	MEDIANA	DP	
	CAVALO															
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
TO BASAL	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0
T5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00	2,00	0,00
T10	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00	2,00	0,00
T20	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,08	2,00	0,29	
T30	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,08	2,00	0,29	
T45	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00	2,00	0,00	
T60	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2,00	2,00	0,00	

Apêndice E

Pressão arterial sistólica (PAS) – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) mmHg												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	127	119	119	107	106	141	124	123	118	109	96	116	117,08	118,50	11,67
T5	140	122	113	163	90	142	113	107	157	198	93	148	132,17	131,00	31,76
T10	162	119	77	121	101	132	181	111	146	155	123	110	128,17	122,00	28,81
T20	139	111	107	127	101	140	149	115	142	187	146	98	130,17	133,00	25,55
T30	154	103	131	142	106	137	119	106	155	148	126	110	128,08	128,50	19,29
T45	133	109	107	111	121	156	98	115	125	154	120	115	122,00	117,50	17,85
T60	113	115	86	131	108	140	93	104	109	99	89	115	108,50	108,50	16,07

Pressão arterial média (PAM) – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) mmHg												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	63	69	52	52	57	87	96	97	65	47	50	84	68,25	64,00	18,28
T5	87	93	58	80	55	110	79	64	107	121	45	102	83,42	83,50	24,24
T10	82	97	55	92	61	87	138	78	102	102	70	74	86,50	84,50	22,23
T20	68	83	69	76	66	106	108	92	100	165	90	73	91,33	86,50	27,51
T30	92	74	84	62	69	88	78	69	85	103	78	89	80,92	81,00	11,52
T45	62	80	70	66	73	90	70	71	87	115	83	87	79,50	76,50	14,39
T60	56	84	45	87	62	86	69	67	68	67	61	74	68,83	67,50	12,54

Apêndice F

Pressão arterial diastólica (PAD) – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD) mmHg												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	84	86	74	70	73	105	105	106	83	68	65	95	84,50	83,50	15,14
T5	105	103	76	108	69	121	90	78	124	147	61	117	99,92	104,00	25,68
T10	109	104	62	102	74	102	152	89	116	120	88	86	100,33	102,00	23,44
T20	92	92	82	93	73	117	122	102	114	152	109	81	102,42	97,50	21,91
T30	113	84	100	89	82	104	92	81	108	118	94	96	96,75	95,00	12,15
T45	86	90	82	81	89	112	79	86	100	128	95	96	93,67	89,50	14,23
T60	75	94	59	102	74	104	77	79	82	78	70	88	81,83	78,50	13,14

Apêndice G

Motilidade intestinal (quadrante esquerdo dorsal) – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	MOTILIDADE INTESTINAL (QUADRANTE ESQUERDO DORSAL)												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	3	4	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	2,92	3,00	0,51
T5	3	2	1	2	3	3	2	3	3	3	1	1	2,25	2,50	0,87
T10	2	2	1	1	1	2	0	1	1	1	1	1	1,17	1,00	0,58
T20	2	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0,67	1,00	0,65
T30	2	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0,58	0,50	0,67
T45	2	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0,67	1,00	0,65
T60	2	1	0	1	0	1	0	1	3	1	0	1	0,92	1,00	0,90
T120	2	4	2	1	0	1	0	1	1	1	2	3	1,50	1,00	1,17
T240	2	3	3	3	2	2	1	0	1	3	2	3	2,08	2,00	1,00
T360	3	3	2	2	3	3	1	2	1	3	2	3	2,33	2,50	0,78
T480	3	3	3	3	3	3	1	3	1	3	3	3	2,67	3,00	0,78

Apêndice H

Motilidade intestinal (quadrante esquerdo ventral) – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	MOTILIDADE INTESTINAL (QUADRANTE ESQUERDO VENTRAL)												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2,92	3,00	0,29
T5	2	1	1	2	3	3	3	3	3	3	1	1	2,17	2,50	0,94
T10	3	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	2	1,17	1,00	0,72
T20	2	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0,83	1,00	0,58
T30	2	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0,67	1,00	0,65
T45	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	0,67	0,50	0,78
T60	2	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0,67	1,00	0,65
T120	3	3	2	0	0	1	0	0	1	1	2	3	1,33	1,00	1,23
T240	3	2	3	3	3	2	2	1	2	3	2	3	2,42	2,50	0,67
T360	3	2	2	2	3	3	2	2	2	3	2	3	2,42	2,00	0,51
T480	3	3	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3	2,75	3,00	0,45

Apêndice I

Motilidade intestinal (quadrante direito dorsal) – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	MOTILIDADE INTESTINAL (QUADRANTE DIREITO DORSAL)												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	2,83	3,00	0,39
T5	2	1	3	2	3	3	3	3	2	3	3	1	2,42	3,00	0,79
T10	2	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0,92	1,00	0,51
T20	2	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0,58	0,50	0,67
T30	2	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	2	0,83	1,00	0,72
T45	2	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	0,67	1,00	0,65
T60	2	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0,67	1,00	0,65
T120	3	2	3	0	0	1	0	1	1	1	0	3	1,25	1,00	1,22
T240	2	2	3	3	3	2	2	1	1	3	2	3	2,25	2,00	0,75
T360	3	3	3	2	2	2	2	2	1	2	2	3	2,25	2,00	0,62
T480	3	3	3	3	3	3	2	2	1	2	2	3	2,50	3,00	0,67

Apêndice J

Motilidade intestinal (quadrante direito ventral) – dados individuais, mediana, média e desvio padrão.

TEMPO	MOTILIDADE INTESTINAL (QUADRANTE DIREITO VENTRAL)												MÉDIA	MEDIANA	DP
	CAVALO														
minutos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
TO BASAL	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	2,83	3,00	0,39
T5	2	1	3	2	3	3	3	3	2	3	1	2	2,33	2,50	0,78
T10	2	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0,92	1,00	0,51
T20	3	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	2	0,83	1,00	0,94
T30	2	1	0	0	0	2	0	0	0	1	1	2	0,75	0,50	0,87
T45	2	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0,58	0,50	0,67
T60	2	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0,67	1,00	0,65
T120	3	2	3	0	0	2	0	0	1	1	2	3	1,42	1,50	1,24
T240	3	2	3	3	2	2	2	1	2	3	2	3	2,33	2,00	0,65
T360	3	3	3	2	3	2	2	2	2	2	2	3	2,42	2,00	0,51
T480	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	2,67	3,00	0,49

Apêndice K

Dados individuais das notas da análise de dor na escala multidimensional e facial, e seus totais.

Cavalo	Aines	Tempo (horas)	Posição na baía	Locomoção		Palpação da ferida cirúrgica	Miscelânea de comportamento					FC	Total (Escore)	Face					Temperatura retal (°C)	
			O cavalo não está com a cabeça para fora, nem está comendo	O cavalo não se move, ou está inquieto, quando conduzido	O cavalo não se move, ou está inquieto, quando conduzido	Responde à palpação	Olhar o flanco	Elevar o membro pélvico	Chutar o abdome	Cavar	Movimentos contínuos da cabeça. Laterais ou verticais	Acima de 31% maior que o valor basal		Posição orelha	Olhos	Dilatação narina	Lábios	Total		
																				Escore
1- Flunixin 2- Carprofeno	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	0-2	0-3	0-2	0-3	10		
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
1	1	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	38
1	1	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	38
1	1	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
1	1	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
1	1	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
1	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
1	1	72	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	38
1	1	84	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	38
1	1	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
1	1	108	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38
2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	37.7
2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	37.7
2	2	4	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	1	37.7
2	2	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	37.7
2	2	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37.7
2	2	36	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	37.7
2	2	48	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	37.8
2	2	60	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	37.8
2	2	72	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	39
2	2	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	39
2	2	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	38.8
2	2	108	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	38.8
3	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	38.2

Continuação

3	1	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	38.2
3	1	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	38.2
3	1	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	38.2
3	1	24	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	38.2
3	1	36	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	38.2
3	1	48	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	38.2
3	1	60	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	38.2
3	1	72	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	37.9
3	1	84	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	37.9
3	1	96	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	38.1
3	1	108	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	38.1
4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	39
4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38
4	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38
4	2	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38
4	2	24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38
4	2	36	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38
4	2	48	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38
4	2	60	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38
4	2	72	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38.4
4	2	84	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	38.4
4	2	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	38.4
4	2	108	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	38.9
5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.9
5	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.9
5	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	37.9
5	2	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	37.9
5	2	24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	37.7
5	2	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37.7
5	2	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.7
5	2	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.7
5	2	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.7
5	2	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.7
5	2	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	36.7
5	2	108	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	36.7
6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	35.6
6	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0	1	35.6
6	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	35.6
6	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	35.6
6	1	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	35.6
6	1	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	38.0
6	1	48	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	37.5
6	1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.7
6	1	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.7
6	1	84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.7
6	1	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	37.4
6	1	108	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	37.4

Continuação

10	2	108	
11	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	38.2
11	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	38.2
11	2	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	38.2
11	2	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	1	38.2
11	2	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	38.2
11	2	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	38.2
11	2	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	37.5
11	2	60	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	37.5
11	2	72	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	37.9
11	2	84	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	37.9
11	2	96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37.7
11	2	108	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	37.7
12	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	36.7
12	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	36.7
12	1	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	36.7
12	1	6	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	36.4
12	1	24	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	36.4
12	1	36	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	36.4
12	1	48	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	37.5
12	1	60	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	37.5
12	1	72	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	37.8
12	1	84	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	37.8
12	1	96	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	37.7
12	1	108	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	37.7

Conclusão

*. Dado Perdido; FC – Frequência Cardíaca.

Apêndice L



Altura da cabeça ao solo – ACAS. Da esquerda para a direita, régua, cavalo em Tempo Basal, e 20 minutos após dexmedetomidina.

Apêndice M



Cavalo apresentando ataxia, apoiando-se no tronco de contenção.

Apêndice N



Da esquerda para direita, tripé instalado para ajuste da câmera filmadora, para gravação do escore de dor, dentro da baia; cavalo sendo filmado se alimentando, no início da avaliação.