

Analgesia em asininos: o estado da arte

Analgesia in donkeys: the state of the art

Analgesia em burros: el estado del arte

Recebido: 25/09/2020 | Revisado: 04/10/2020 | Aceito: 08/10/2020 | Publicado: 10/10/2020

Rayane Caroline Medeiros do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4823-0775>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: rayanecmedeiros@hotmail.com

Amanda Caroline Gomes Graboschii

ORCID: <https://orcid.gov/0000-0001-9711-8395>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: amandagraboschii@gmail.com

Lucas Santana da Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5261-9695>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: lucasfonseca1989@gmail.com

Pierre Barnabé Escodro

ORCID: <https://orcid.gov/0000-0002-9409-660X>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: pierre.escodro@vicoso.ufal.br

Resumo

Ao longo da evolução, tanto em animais como humanos, a dor funcionou como consequência do instinto de sobrevivência, pois tem função protetora no organismo, importante para a integridade física. Sua intensidade varia de acordo com a patologia e gravidade da lesão tecidual, bem como o limiar de dor de cada espécie, ainda devendo considerar-se peculiaridades individuais. Sabe-se que os asininos, quando comparados aos equinos, apresentam sinais de dor mais sutis ou quase imperceptíveis, sendo os sinais mais observados apatia, inapetência, claudicação e relutância ao mover-se, comportamentos estes que nem sempre são relacionados à dor e que alguns deles são comuns em diversas enfermidades. A literatura a respeito de terapêutica no controle algico em jumentos também é escassa, e a maioria dos protocolos são

seguidos usando os indicados para equinos, apesar de já ter sido comprovadas diferenças entre fisiologia, farmacocinética e metabolização dos medicamentos. As terapias para o controle da dor podem ser feitas isoladamente, ou através de terapias multimodais, utilizando-se associação de fármacos de diferentes classes e técnicas analgésicas. Os principais fármacos descritos para analgesia em asininos em diversas patologias são a fenilbutazona, flunixin, butorfanol e detomidina. Apesar de muitas vezes não ter tanta importância e foco como os equinos, mais pesquisas com asininos se fazem necessárias, no que diz respeito principalmente a seu comportamento, gestão da dor, e dosagens terapêuticas adequadas, auxiliando assim no bem-estar, qualidade de vida e força de trabalho no auxílio ao desenvolvimento humano. O presente artigo de revisão busca elucidar fundamentos sobre a dor e promoção de analgesia em asininos.

Palavras-chave: Dor; Comportamento; Terapêutica; Jumentos; Bem-estar animal.

Abstract

Throughout evolution, both in animals and humans, pain worked as a consequence of the survival instinct, as it has a protective function in the body, important for physical integrity. Its intensity varies according to the pathology and severity of the tissue injury, as well as the pain threshold of each species, yet individual peculiarities should be considered. It is known that donkeys, when compared to horses, show more subtle or almost imperceptible signs of pain, the most observed signs being apathy, lack of appetite, lameness and reluctance to move, behaviors that are not always related to pain and that some of these are common in several illnesses. The literature on donkey pain control therapy is also scarce, and most protocols are followed using those indicated for horses, although differences between physiology, pharmacokinetics and drug metabolism have already been proven. Therapies for pain control can be done alone, or through multimodal therapies, using a combination of drugs from different classes and analgesic techniques. The main drugs described for analgesia in donkeys in different pathologies are phenylbutazone, flunixin, butorphanol and detomidine. Although often not as important and focused as horses, more research with donkeys is necessary, especially with regard to their behavior, pain management, and appropriate therapeutic dosages, thus helping in well-being, quality of life and workforce in assisting human development. This review article seeks to elucidate fundamentals about pain and promotion of analgesia in donkeys.

Keywords: Pain; Behavior; Therapy; Asses; Animal welfare.

Resumen

A lo largo de la evolución, tanto en animales como en humanos, el dolor funcionó como consecuencia del instinto de supervivencia, ya que tiene una función protectora en el cuerpo, importante para la integridad física. Su intensidad varía según la patología y la gravedad de la lesión tisular, así como el umbral de dolor de cada especie, aunque se deben considerar las peculiaridades individuales. Se sabe que los burros, en comparación con los caballos, muestran signos de dolor más sutiles o casi imperceptibles, siendo los signos más observados la apatía, la falta de apetito, la cojera y la renuencia a moverse, comportamientos que no siempre están relacionados con el dolor y el dolor que algunos de estos son comunes en varias enfermedades. La literatura sobre la terapia de control del dolor en burros también es escasa, y la mayoría de los protocolos se siguen utilizando los indicados para caballos, aunque ya se han demostrado las diferencias entre la fisiología, la farmacocinética y el metabolismo de los medicamentos. Las terapias para el control del dolor se pueden realizar solas o mediante terapias multimodales, utilizando una combinación de medicamentos de diferentes clases y técnicas analgésicas. Los principales fármacos descritos para la analgesia en burros en diferentes patologías son fenilbutazona, flunixin, butorfanol y detomidina. Aunque a menudo no es tan importante y centrado como los caballos, se necesita más investigación con burros, especialmente con respecto a su comportamiento, manejo del dolor y dosis terapéuticas apropiadas, lo que ayuda al bienestar y la calidad de vida. y mano de obra para ayudar al desarrollo humano. Este artículo de revisión busca dilucidar los fundamentos sobre el dolor y la promoción de la analgesia en burros.

Palabras clave: Dor; Comportamiento; Terapia; Culos; Bienestar animal.

1. Introdução

A dor pode ser definida por uma experiência sensorial negativa, acarretando alterações físicas, mentais e emocionais para cada espécie, incluindo os perfis social e comportamental, que podem tornar o animal mais agressivo ou buscar isolamento, ambos alterando a característica individual de convívio (Ashley et al., 2005; Zimmerman, 1986).

Ao longo da evolução, tanto em animais como humanos, a dor funcionou como consequência do instinto de sobrevivência, pois tem função protetora no organismo. Ela é considerada o quinto sinal vital, pelo fato de agir como sinal de alerta, importante para a integridade física. Sua intensidade varia de acordo com a patologia e gravidade da lesão

tecidual, bem como o limiar de dor de cada espécie, ainda devendo considerar-se peculiaridades individuais (Ballantyne et al., 2011; Portugal, 2003).

Em jumentos (asininos), a dor apresenta-se fisiologicamente diferente à de equinos, havendo poucos trabalhos elucidativos sobre a temática, inclusive envolvendo técnicas e métodos de analgesia (Suriano et al., 2014). O presente artigo de revisão busca elucidar fundamentos sobre a dor e a promoção de analgesia em asininos.

2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de pesquisa e levantamento bibliográfico, a respeito da dor, métodos de analgesia, protocolos e medicamentos seguros para jumentos, já que trata-se de um assunto pouco abordado na literatura. Esta pesquisa tem caráter exploratório, com período coberto dos últimos 25 anos (1995-2020), abrangendo pesquisas envolvendo terapêutica da dor em jumentos. Os artigos utilizados foram obtidos em bases indexadas como, por exemplo, Capes, Scielo, Scopus, Science Direct, Elsevier. Tais artigos foram selecionados de forma qualitativa a respeito do objetivo geral, através da metodologia descrita por Pereira et al. (2018).

3. Revisão de literatura

3.1 Conceito e classificação da dor

A dor pode ser definida por uma experiência sensorial negativa, acarretando alterações comportamentais consideradas normais para cada espécie, incluindo os perfis social e comportamental, que podem tornar o animal mais agressivo ou buscar isolamento, ambos alterando a característica individual de convívio (Ashley et al., 2005; Zimmerman, 1986).

Quanto ao seu tempo de evolução, pode-se classificar a dor como aguda ou crônica. A dor aguda está associada ao risco de lesão tecidual com quebra da integridade física, demandando cuidados médicos imediatos e sendo resolvida através da terapêutica associada à retirada do estímulo etiopatogênico. Caracteriza-se por poucos dias de evolução e sua duração limita-se à terapêutica instaurada, e quando não adequadamente tratada, pode evoluir para dor crônica, que independe do agente etiopatogênico, aumentando os custos com o tratamento, tempo de hospitalização e comprometendo de forma direta o bem-estar animal (Berman, 2003; Klaumann et al., 2008; Fantoni & Mastrocinque, 2002; Guyton & Hall, 2011).

Quanto ao tipo, a dor pode ser classificada em fisiológica ou patológica, sendo a fisiológica tendendo a interromper à exposição ao estímulo nocivo como, por exemplo, por meio do reflexo de fuga ou de retirada. E a dor patológica relacionada a dor persistente, onde será ativado constantemente estímulos nociceptivos aumentando os efeitos deletérios da dor crônica. Portanto, pode-se observar que enquanto a dor aguda aparece como sinal clínico de alguma doença, a dor crônica é uma doença propriamente dita. Ela traz consequências diretas à saúde do paciente, pois causa estresse, aumentando conseqüentemente o nível sérico de cortisol, imunossupressão, predispondo às infecções, comprometendo o bem-estar animal e a qualidade de vida (Fantoni & Mastrocinque, 2002; Klaumann et al., 2008; Janeiro, 2017).

3.2 Fisiopatologia da dor

Ao longo da evolução, tanto nos animais como em humanos, a dor funcionou como instinto de sobrevivência, pois tem função protetora no organismo. Ela é considerada o quinto sinal vital, pelo fato de agir como sinal de alerta, importante para a integridade física. Sua intensidade varia de acordo com a patologia e gravidade da lesão, bem como o limiar de dor de cada espécie, ainda devendo considerar-se peculiaridades individuais (Ballantyne et al., 2011; Portugal, 2003).

Sabendo-se disso, é importante que o médico veterinário não ignore os sinais comportamentais e clínicos da dor, procurando diagnosticar sua etiologia. Pois a dor interfere diretamente na qualidade de vida e bem-estar animal, podendo haver desde queda produtiva ou de performance, até a morte. A promoção de analgesia deve ser vista como prioridade na clínica de equídeos, mesmo porque o sucesso terapêutico também depende de sua adequada monitorização (Portugal, 2003; Klaumann et al., 2008).

A velocidade de transmissão do estímulo nociceptivo é mais lenta do que a informação de sensação tátil, mas no cérebro o processamento da dor é muito mais rápida que a informação tátil, o que compensa a condução lenta do Sistema Nervoso Periférico (SNP) e resulta em um estímulo-resposta imediato à dor, como o reflexo de retirada (Ploner et al., 2006; Klaumann et al., 2008).

Para que ocorra a percepção do estímulo doloroso, uma complexa sequência de eventos, tanto elétricos como químicos, estão envolvidos. A primeira é a transdução do estímulo (seja térmico, inflamatório ou mecânico) pelo receptor periférico da dor, que acarreta em um impulso elétrico nas células nervosas; após essa primeira fase ocorre a transmissão, que será a passagem

da informação pelo sistema nervoso; e a interpretação do estímulo pelo cérebro, que ocorre através dos processos de modulação e percepção (Guyton & Hall, 2011).

A nocicepção consiste no mecanismo fisiológico responsável pela percepção da dor. E os neurônios, que são responsáveis pela nocicepção, são chamados de nociceptores. Estes vão agir na percepção e transmissão do estímulo doloroso, e podem sofrer ação modulatória de outros neurônios através de hormônios (neurotransmissores) que atuarão mediando a inibição ou excitação do potencial de ação. Esses nociceptores são excitados quando recebem estímulos dos tipos mecânicos, térmicos e químicos (Klaumann et al., 2008; Guyton & Hall, 2011; Moraes et al., 2013).

Quanto aos mecanismos responsáveis pela dor, sabe-se que vão surgir quando houver um desequilíbrio entre os processos nociceptivos e antinociceptivos do organismo, podendo ser causada quando houver uma lesão tecidual e estimulação dos nociceptores; ou quando esta lesão localizar-se no sistema nervoso decorrente de uma diminuição de mecanismos que bloqueiam a nocicepção ou da hiperexcitação central ou periférica (Janeiro, 2017).

Fisiologicamente, as células nervosas comunicam-se por meio de neurotransmissores, que consistem em aminoácidos (como glutamato e aspartato) com função de inibir ou excitar; e neuropeptídeos (como neurotensina, substância P, peptídeo intestinal vasoativo, entre outros) que ficam armazenados no corno dorsal da medula espinhal e nas terminações nervosas aferentes (Lamont & Tranquilli, 2000; Klaumann et al., 2008).

Na transmissão dos impulsos nociceptivos, algumas fibras nervosas aferentes atuam com maior importância, que são as fibras A δ , e fibras C. Elas possuem diferentes diâmetros e velocidades de transmissão e acabam no corno dorsal da medula espinhal e por meio de alguns feixes chegam até o cérebro e vão em direção ao hipotálamo, córtex e sistema límbico (Klaumann et al., 2008; Guyton & Hall, 2011).

Os nociceptores utilizam duas vias distintas para a dor aguda e crônica. Enquanto que os sinais nociceptivos observados na dor aguda, são causados por estímulos excitatórios térmicos ou mecânicos e são transmitidos pelas fibras C e A δ dos nervos periféricos à medula; na dor crônica os estímulos excitatórios observados são principalmente os químicos e, algumas vezes estímulos térmicos ou mecânicos persistentes (Klaumann et al., 2008; Guyton & Hall, 2011).

Quanto à gestão da dor, os métodos mais utilizados são as técnicas farmacológicas conservadoras, que incluem fármacos analgésicos e adjuvantes, que podem ser utilizados em associação a outras drogas e métodos ou separadamente. Não existe um padrão de analgesia

tido como o melhor, mas sim o mais adequado para a espécie e paciente, levando em consideração seu histórico, patologia e condição física (Broom, 1986).

Outra forma de potencializar o efeito analgésico é por meio da associação de fármacos e da analgesia preemptiva. A analgesia preemptiva consiste em administrar o fármaco previamente ao ato da injúria, por exemplo, antes de uma cirurgia, diminuindo as substâncias algôgenas liberadas na transdução e conseqüentemente reduzindo a dor pós-operatória. Os fármacos adjuvantes pertencem a diversos grupos que, apesar de não serem considerados analgésicos propriamente ditos, são de fundamental importância no controle da dor. Eles têm capacidade de potencializar o efeito dos analgésicos, bem como diminuir a dose dos mesmos, reduzindo efeitos colaterais (Klaumann et al., 2008).

Dentre os fármacos mais utilizados no controle da dor na medicina veterinária, destacam-se os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), com mecanismo de ação na cascata do ácido araquidônico, inibindo as cicloxigenases (COX-1 e COX-2) e conseqüentemente as prostaglandinas e citocinas, importantes mediadores inflamatórios relacionados também à dor. Dentro da classe dos anti-inflamatórios, ainda existem os anti-inflamatórios esteroidais, que são compostos pelos glicocorticoides e os mineralocorticoides, que atuam bloqueando toda a cascata do ácido araquidônico, o que irá inibir também seus metabólitos, como as prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e outras citocinas pró-inflamatórias relacionadas à dor (Bassanezi & Oliveira Filho, 2006; Lamont & Tranquilli, 2000; Klauman et al., 2008).

Os opioides consistem em uma classe de fármacos que também são bastante requisitadas na gestão da dor, principalmente de alta intensidade, na analgesia pós-cirúrgica e em processos neoplásicos, que muitas vezes vêm acompanhados de graus algícos intensos. Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da via nociceptiva aferente, pelo bloqueio do estímulo periférico e medular, nos receptores opioides (Bassanezzi & Oliveira Filho, 2006).

A cetamina é um fármaco anestésico que possui efeito sedativo, analgésico e causa perda da consciência (narcose), atuando como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que tem função aumentar a transmissão de impulsos ao Sistema Nervoso Central (SNC), sendo eficaz na terapêutica de casos de dor neuropática, devido aos seus efeitos modulatórios (Lamont & Tranquilli, 2000; Silva, 2013).

Os anestésicos locais também são uma alternativa eficaz para fornecer analgesia regional, muitas vezes temporária, facilitando assim o procedimento clínico/cirúrgico a ser realizado no animal, e, ao prevenir a nocicepção, também previnem o estresse causado pela dor e a produção de cortisol, o que dificulta a cicatrização. Eles atuam bloqueando os canais de sódio e a transmissão do impulso nervoso ao nociceptor (Bassanezzi & Oliveira Filho, 2006).

Os anestésicos gerais, como propofol, apesar de não serem classificados como analgésicos, também podem ser utilizados para este fim, pois têm capacidade de bloquear a nocicepção, ao induzir a não compreensão do estímulo doloroso por meio da inconsciência (Robertson, 2006).

A classe dos $\alpha 2$ -agonistas também é um importante aliado no controle da dor em equídeos, pois trata-se de um miorelaxante de ação central, sedativo e com ação analgésica variada. Eles têm como mecanismo de ação a ligação aos receptores pré-sinápticos, controlando e bloqueando assim a liberação de neurotransmissores envolvidos na transmissão nociceptiva (Lamont & Tranquilli, 2000; Klaumann et al., 2008).

Visto isto, é importante para o médico veterinário compreender os mecanismos relacionados aos processos, tanto fisiológicos como patológicos da dor, para se obter um resultado terapêutico eficaz e melhorar a qualidade de vida dos asininos (Klaumann et al., 2008).

3.3 Perfil Comportamental e avaliação da dor em jumentos

Ao se retratar sobre limiar de dor, a espécie asinina (*Equus asinus*) é bastante citada por sua rusticidade e adaptabilidade, criando-se a crença que é altamente tolerante a dor, o que representa grande equívoco, pois sabe-se que eles apresentam formas mais sutis de demonstração algica, quando comparados aos equinos. Além disso, a base dos tratamentos para esta espécie é realizada de forma idêntica aos equinos, fato que acarreta em terapêuticas inadequadas (Mendonza et al., 2018).

Esta falta de expressão evidente da dor, pode estar tanto relacionada a um limiar de dor mais alto comparados aos equinos ou a incapacidade de se interpretar as poucas alterações no comportamento dos indivíduos da espécie. Este fator também é observado em outras espécies de equídeos selvagens ou semíferais, onde pode ser visto como uma útil estratégia de sobrevivência para animais que ainda são considerados presas (Taylor et al., 2002).

São escassas as informações sobre comportamento associado a dor em jumentos e muares. Assim, devido as particularidades fisiológicas e farmacológicas dos asininos, pesquisas vêm sendo desenvolvidas para incremento do conhecimento das características específicas, visando anestesia e analgesia adequadas (Taylor et al., 2002; Suriano et al., 2014; Lizarraga et al., 2004; Matthews & Loon, 2013).

Estima-se que 95% dos jumentos do mundo encontram-se em países em desenvolvimento, representando força de trabalho e auxílio ao desenvolvimento humano,

principalmente em atividades de agricultura de subsistência. Estes animais são expostos a longas jornadas de trabalho, suportando cargas de grandes dimensões e muitas vezes sofrem de diversas condições clínicas comumente negligenciadas e não diagnosticadas relacionadas à dor, devido principalmente à falta de sinais clínicos evidentes. Portanto, saber identificar estas condições em jumentos de tração pode contribuir com o gerenciamento da dor, melhorando consequentemente seu bem-estar, qualidade de vida, longevidade e capacidade de trabalho, beneficiando também os tutores no sentido de diminuição da vulnerabilidade e estabilidade financeira (Regan et al., 2016).

O sinal de dor mais reconhecido nos animais é a vocalização, que é representada por meio de choros, uivos, esturros, latidos, rosnados e/ou gemidos. Além disso, outros sinais também estão relacionados a dor como, por exemplo, alterações na postura ou na expressão facial, proteção de um membro, automutilação, midríase, sialorreia, enrijecimento ou fraqueza muscular, apatia e alterações no consumo de alimentos. E sinais clínicos de um grau álgico alto são comportamento atípico, anorexia e agressividade (Almeida et al., 2006; Quandt et al., 2005).

Para avaliação da dor de equinos, os comportamentos gerais relacionados a dor são descritos e já está mais que estabelecido na literatura, apesar da maioria destes estarem relacionados à avaliação da dor intensa em várias situações que nem sempre o grau álgico seria bem aplicado. A maioria dos indicadores são usados para avaliar a presença ou ausência de dor, porém sem avaliar sua gravidade, fato este que tem fundamental importância para o exame clínico do paciente, pois é a partir dele que se pode de avaliar a eficiência do protocolo de analgesia, evolução da doença e tomada de decisões (Taylor et al., 2002; Rietmann et al., 2004).

Existem várias escalas para avaliação da dor em equinos e permitem auxiliar no protocolo terapêutico mais adequado, melhorando o controle da dor e o bem-estar do paciente. Elas vão de acordo com os diferentes tipos de dor, como a dor ortopédica, dor visceral entre outras, porém poucas pesquisas deste quesito são voltadas aos asininos. Diversas escalas descrevem comportamentos relacionados à dor intensa, porém poucos são os estudos que quantificam comportamentos com a dor crônica, leve ou intermitente. Uma das formas de avaliar a dor é através de parâmetros fisiológicos, como frequência cardíaca e respiratória e pressão arterial sistólica; e parâmetros comportamentais como postura, interação, apetite e atividade, onde sabe-se que quadros dolorosos vão alterar os mesmos (Rietmann et al., 2004; Taffarel, 2013).

Os asininos, assim como os demais equídeos, são comumente submetidos a procedimentos cirúrgicos, sendo a castração a principal delas. Essas intervenções provocam

condições dolorosas que causam alterações de comportamentos específicos que precisam ser detectadas. Estes comportamentos ainda não são bem estabelecidos em jumentos, e por muitas vezes o comportamento equino é adotado como referencial, podendo causar uma falsa sensação de eficácia analgésica. Há evidências de procedimentos cirúrgicos de rotina, como a castração, está relacionado a quadros de dor aguda e crônica, contribuindo talvez para um dos pontos de vista conflitantes, que a castração é uma experiência dolorosa para o equídeo (Regan et al., 2016; Price et al., 2001).

Por tratar-se de uma espécie rústica, os principais sinais de dor observados nos asininos são: apatia discreta, diminuição no consumo de alimentos, relutância ao mover-se e aumento na frequência cardíaca (Ashley et al., 2005). Outros sinais, apesar de menos frequentes ou com poucos relatos para a espécie estão dispostos na Tabela 1, que relaciona os sinais clínicos indicativos de dor observados em equídeos com o tipo de região/sistema acometido.

Tabela 1. Comportamentos e sinais clínicos indicativos de dor em equídeos (asininos), com dor de origem visceral, locomotor, cabeça e dor não específica.

Comportamentos	Descrição
Não específicos	
Inquietação considerável, agitação, ansiedade	Característica mais comumente citada de dor intensa ou aguda. Simples e fácil de observar, principalmente em um equídeo confinado, embora com alta variação individual. Não é um sinal confiável em asininos.
Postura rígida e relutância ao mover-se	Indicador geral de dor comumente descrito para uma variedade de distúrbios. Não especifica a fonte ou intensidade da dor. Propenso a ser um comportamento protetor. Frequentemente diagnosticada incorretamente no jumento.
Andar com a cabeça abaixada	Associado à depressão devido a dor crônica, intensa e muitas vezes implacável. Aumento significativo observado em estudos pós-artroscopia, embora a natureza da cirurgia possa afetar os resultados.
Olhar fixo, narinas dilatadas, mandíbula cerrada	Expressão facial geral de dor e medo, embora não haja informações sobre a fonte de dor ou intensidade. Visto em casos de dor crônica. Pouco descrita em jumentos.
Agressão ao próprio potro	Dor durante o parto associada ao potro, resultando em agressão direcionada. Relatado com pouca frequência, com vários fatores contribuintes envolvidos na resposta final.
Agressão contra tratadores, outros animais e objetos	Fortes evidências que esse comportamento surge com a dor ou condicionada ao medo. Relutância em ser palpado, resultando em resposta agressiva à dor. Mais sutil no jumento.
Dor Abdominal	
Vocalização (gemidos profundos)	Altamente indicativo de dor visceral, geralmente expresso ao rolar. Difícil quantificar ou relacionar com a gravidade. Sinal utilizado também na avaliação de pós-operatório/ recuperação.
Rolar	Indicador mais citado. Expressão violenta e gráfica da dor abdominal com autoinflação, possíveis contusões e danos aos tecidos. A intensidade tem sido relacionada à gravidade da lesão. Não é confiável para jumento, raramente relatado.

Escoicear o abdome	Comumente observado como comportamento dramático e quantificável em resposta à fonte da dor. Demonstração significativa relatada antes da cirurgia de cólica. Frequência e intensidade utilizadas na pontuação da escala de dor. Raro em jumentos.
Olhar para o flanco	Frequentemente visto na apresentação clínica e comumente descrito na literatura. Varia de leve, com a cabeça girando para olhar intenso ou contato real. Usado na pontuação em escala de dor. Não relatado no asinino.
Alongamento	Associado regularmente à cólica. Uma postura óbvia com membros geralmente é colocada em toda a base. Um sinal geral de dor abdominal geralmente acompanhado por esforço para defecar ou urinar.
Apatia e depressão	Concordância variada sobre sua indicação de dor abdominal. Comumente relatado como o único comportamento observável em asininos. A letargia e a atenção reduzida geralmente são acompanhadas de auto-isolamento. Mover-se com cabeça abaixada também é observado.
<hr/> Membros e cascos	
Mudança de peso entre membros	Indicador mais comumente citado, claro e confiável de dor nos membros / cascos. O equídeo carrega os membros alternadamente, trocando o peso de um para o outro, com relutância em permanecer em um membro. Significativa redução observada após analgesia.
Proteção dos membros	Difícil de quantificar ou correlacionar com a gravidade da dor. Todo o membro pode ser uma fonte de dor e até pequenos danos podem causar dor e subsequente proteção do membro. Tentativas do equino de estabilizar o membro para modificar a dor.
Distribuição de peso anormal	Descrito como tentativa de reduzir a dor no membro afetado. Resulta em alterações posturais que podem ser quantificadas e que dependem do tipo de dor, gravidade e patologia com alta variação individual, como a postura clássica da laminite. Claudicação com elevação da cabeça também podem ser detectadas e graduadas. Não é muito visto em jumentos.
Membros elevados, Abduzidos e rotacionados	Indicador comumente descrito. Frequentemente associado a dor intensa e implacável. Os membros rotacionados geralmente indicam dor na pelve / ombro. Alta variação individual. Não descrito em asininos.
Movimentos anormais	Comumente descrito, mas difícil de vincular à gravidade da dor. Movimentos espasmódicos/atáxicos, frequentemente acompanhado por inúmeras tentativas de se deitar. A natureza da cirurgia também pode afetar a capacidade de se mover normalmente.
Relutância ao mover-se	Frequentemente citado como comportamento protetor indicativo de dano esquelético grave e dor severa nos membros e para muitos distúrbios. Em jumentos é pouco associado à dor nos membros, embora episódios repetidos de deitar sejam mais indicativos.
<hr/> Cabeça e dentes	
Balançar de cabeça	Sugestivo de dor de cabeça e dor temporomandibular, ou balançado de cabeça na horizontal é sugestivo de dor de ouvido. Observa-se sensibilidade à palpação e pode se tornar um comportamento estabelecido e variar com a estação/clima. Variação individual alta.
Comportamento anormal de morder	Indicador mais comumente citado. A dor dentária pode ser exacerbada quando mordida, reduzindo o contato e causando comportamento aversivo. Redução do desempenho e manter inclinação de cabeça podem ser primeiros indicadores de dor devido a danos nas mucosas.
Alteração na mastigação, anorexia, cuspir, acumular alimentos na boca	Indicador claro de dor dentária e facilmente reconhecível. O comportamento inclui mastigar lentamente de um lado preferido, acompanhado por embolsar alimentos. Cuspir partes de ração parcialmente mastigadas indica um desconforto da mastigação. Pode levar a cólicas em equídeos mais velhos, principalmente jumentos. A doença dentária pode impedir fisicamente a mastigação normal e a dor é suficiente para causar anorexia, resultando em perda de peso.

- a- Revisão bibliográfica; b- ensaio clínico; c- observação clínica; d- orientações. Fonte: Traduzido e Adaptado de Ashley et al (2005).

Muitas pessoas acreditam que, em relação ao comportamento de dor, os asininos são menos expressivos quando comparados a cavalos e pôneis. Eles apesar de sofrerem com a dor, mascaram os sinais como estratégia de sobrevivência, pois esses animais na natureza são considerados presas. Um asinino de trabalho insensível e apático pode estar sofrendo por diversas condições como, por exemplo, exaustão, dor, ou doença grave. Por isso, é importante um exame clínico detalhado para detectar possíveis causas para um asinino que apresente mudanças sutis de comportamento, apetite, isolamento social, abstinência e/ou insensibilidade. Os asininos hígdos apresentam muitos comportamentos e interações com outros animais e pessoas (Duncan, 2018).

Em asininos, relatos de dor pós-castração são escassos e ainda pouco estudados, apesar de já ser sabido que a inflamação escrotal é comum. Estes sinais são geralmente sutis e vistos como dor ou desconforto, como relutância ao mover-se, por isso é que se recomenda o uso de AINES e exercício forçado. Também é relatado que os jumentos apresentam uma recuperação anestésica tranquila e, a apresentação de sinais de angústia em um animal, é um indicativo de dor e que o protocolo analgésico não está sendo eficaz. A maioria das pesquisas atuais envolvendo avaliação da dor em equídeos possuem como foco protocolos pós-cirúrgicos, avaliando a eficácia de fármacos como os AINES, que serão abordados mais a seguir, em modalidades de analgesia (Whitehead et al., 1991; Matthews et al., 2002).

3.4 Modalidades analgésicas em asininos

Ao se falar de analgesia, ou seja, minimizar ou suprimir a dor, vários grupos de fármacos antiálgicos têm sido usados, entre eles, os analgésicos, anestésicos, antiinflamatórios e sedativos. E, ainda nas terapias de dor crônica, pode-se associar também outros fármacos como, por exemplo, miorrelaxantes, corticosteroides, antidepressivos, anticonvulsivantes, neurolépticos, agonistas-antagonistas adrenérgicos e serotoninérgicos, bloqueadores de canais de Ca⁺⁺, toxina botulínica, fitoterápicos e vitaminas do complexo B (Vale, 2006).

É importante ressaltar que, antes de conhecer as modalidades analgésicas, as diferenças fisiológicas que existem entre equinos e asininos resultam também em diferenças na farmacologia dos medicamentos, o que vai acarretar na escolha das doses terapêuticas, intervalos e na escolha do fármaco. Estudos foram realizados para determinar dosagens efetivas

para algumas classes medicamentosas em jumentos utilizando como ponto de referência o cavalo, observando-se alterações no tempo de absorção e duração dos fármacos além de efeitos mais profundos ou menores. Isso ocorre devido a privação de água causar adaptações fisiológicas que alteram o volume de distribuição de maneira que a absorção do fármaco pelo organismo seja afetada adulterado a eficiência da biotransformação de enzimas e consequentemente o metabolismo dos fármacos, predispondo também a toxicidade, e a maior predisposição a hiperlipemia causada por stress ou doença (Grosenbaugh et al., 2011; Matthews & Loon, 2013).

Em relação à promoção de analgesia em equídeos, existem diversas modalidades utilizadas, diferindo-se entre si pela via de administração, formas de infusão e associações farmacológicas. As principais vias de administração dos fármacos para analgesia são as vias intramuscular (IM), oral (VO), endovenosa (IV) e subcutânea (SC). Estas vias permitem uma fácil administração e são bastante eficazes no tratamento da dor, porém, a depender da classe, dose e fármaco a ser utilizado, pode ocorrer efeitos colaterais indesejáveis. Além disso deve-se respeitar a via de aplicação indicada pelo fabricante e a via mais indicada para a espécie. Como exemplo disso temos alguns fármacos que são exclusivamente IV, como o AINE fenilbutazona, e ao ser administrado por outra via pode causar necrose tecidual ou miosite; já outros, como os opióides, seu uso IV está associado a ataxia, por isso indica-se seu uso por outras vias de absorção mais lenta (Vale, 2006).

Atualmente tem-se investido em pesquisas e métodos modernos, como o uso de cateteres periféricos não-alergênicos (que duram até 72h) e o cateter central tunelizável que permite uma administração de fármacos por tempo prolongada (duram até 7 dias). Além da opção de outras vias de administração, como as vias transdérmica, espinhal (epidural), local, já citadas em jumentos. Inclusive já foi desenvolvido uma técnica de implantação de cateter epidural em jumentos que pode permanecer implantado por até 14 meses, mantendo a via epidural viável por tempo prolongado e seguro em afecções álgicas crônicas (Thomasy et al., 2004; Coelho, 2014; Vale, 2006; Jensen et al., 2001).

As principais formas de administração de medicamentos é por meio de bolus, que consiste na administração de pequenos volumes de fármacos, que pode ser realizado em diferentes vias e terá seu período de ação e meia vida mais curtos, quando comparado ao outro método; e a infusão contínua, que é a administração de fármacos superior a 60 minutos ou de forma intermitente através do controle da velocidade de infusão no equipo ou de bombas de infusão programadas por telemetria, para administração em infusão constante ou em múltiplos bolus. Em asininos a infusão contínua é mais utilizada para a administração de fármacos

buscando anestesia ou analgesia de animais com doenças crônicas, normalmente através da técnica triple drip, que é realizada a partir da associação de fármacos visando analgesia multimodal (Staffieri & Driessen, 2007).

Assim, quanto à realização de um protocolo terapêutico analgésico pode-se executar a partir da utilização de um único fármaco, de forma isolada, dependendo da patologia que o equídeo apresente e seu grau álgico, bem como de forma associada, por meio da analgesia multimodal. Esta consiste na combinação de fármacos de diferentes classes, e de técnicas de analgesia, afim de modular a dor de diversas maneiras de forma mais eficaz, causando um efeito sinérgico no controle da dor e bem estar, além de reduzir os efeitos colaterais, porque essas associações permitem a redução das doses dos fármacos (Lamont & Tranquilli, 2000).

Dentre os principais fármacos utilizados no controle da dor em asininos, destacam-se os AINES como, por exemplo, o flunixin meglumine, a fenilbutazona e opioides como o tramadol e butorfanol, os alfa-2-agonistas (como a xilazina) e a cetamina podendo ser utilizados de maneira isolada ou em associações. O fentanil pode ser utilizado através da via transdérmica, promovendo analgesia prolongada em animais com dor intensa e crônica. Assim como bloqueios locais com de lidocaína ou bupivacaína para oferecer analgesia, para facilitar procedimentos e como meio de diagnósticos no caso de bloqueio nervoso no de nervos em membros (no exame de claudicação). Estes fármacos terão diferentes formas e vias de administração, onde podem ser utilizadas bombas de infusão contínua, cateterização venosa e outras vias como a epidural, subcutânea e oral, pois permitem melhor acompanhamento das janelas terapêuticas e as meia-vidas dos fármacos, garantindo maior eficácia e menor toxicidade e efeitos colaterais (Grosenbaugh et al., 2011; Matthews & Loon, 2013; Lees et al., 2004).

Outro método de controle da dor se dá através da analgesia preventiva ou preemptiva, que tem como objetivo o controle ou mesmo prevenção da dor. A analgesia preemptiva parte de três diferentes premissas: inicia-se antes do procedimento cirúrgico; previne a sensibilização central causada durante o procedimento cirúrgico; e previne a sensibilização causada por incisão e inflamação após a cirurgia. Ela é realizada através da administração de analgésicos e AINES precedendo a lesão tecidual, reduzindo a dor pós-cirúrgica e promovendo um menor período de tempo na recuperação do paciente. Deve-se ressaltar que apesar de sua efetividade, a técnica não deve ser utilizada isoladamente para a indução e manutenção da anestesia, assim como não dispensa o uso de analgésicos pós-operatórios (Shafford et al., 2001; Robertson, 2006; Klaumann et al., 2008; Kissin, 2000).

Estudos clínicos feitos em diferentes animais e diferentes procedimentos cirúrgicos evidenciam que a analgesia preemptiva varia de eficácia de acordo com o procedimento e classe

medicamentosa aos quais são submetidos. Opioides administrados por via epidural, por exemplo, mostraram-se mais efetivos na analgesia em cirurgias de extremidades enquanto cirurgias intracavitárias foram pouco afetadas pelas terapias preemptivas instauradas tanto por opioides como por AINES (Woolf & Chong, 1993; Kissin, 2000).

3.4.1 Antiinflamatórios Não Esteroidais (AINES)

O que mais é utilizado para o controle da dor tanto na medicina veterinária como medicina humana são os antiinflamatórios não esteroidais (AINES), que atuam na cascata do ácido araquidônico bloqueando a via da cicloxigenase (COX). Esta, por sua vez, é responsável pela produção de prostaglandinas causadoras de efeitos como dor e febre. Os AINES, ao bloquear a cascata, vão reduzir consequentemente tais efeitos. Neste grupo, estão os fármacos com ação antiinflamatória, antipirética e analgésica (Rosa, 2016; Friton et al., 2006).

Esses tipos de fármacos atuam, inibindo as cicloxigenases 1 e 2 (COX-1 e COX-2), e dentro dessa classe terão fármacos seletivos e não-seletivos para COX-2, com ação inibitória de apenas COX-1. Esta, por sinal, além de atuar na reação inflamatória, apresenta também função fisiológica e constitutiva no organismo, como na proteção da mucosa gástrica, agregação plaquetária, hemostasia renal, entre outros. Portanto, os AINES que não são seletivos para a COX-2 possuem efeitos colaterais associados à estas funções fisiológicas que a COX-1 envolve. Ainda assim, fatores como uso indiscriminado de AINES, doses fora do intervalo recomendado e uso prolongado acarretam em maior predisposição e maior gravidade dos efeitos adversos (Bassanezi & Oliveira Filho, 2006).

Os AINES seletivos para COX-1 mais comuns utilizados na medicina equina são a fenilbutazona (2,2-4,4mg/kg /SID/IV), dipirona (até 25mg/kg/BID/ IM ou IV) e flunixin (1,1 mg/kg/SID/IM ou IV) (Viana, 2007). Grint et al. (2015), apontam em seu estudo que os fármacos mais utilizados em jumentos são os mesmos citados acima, porém, devido as suas diferenças fisiológicas, as doses são diferentes. Considerando alterações em sua eficácia e toxicidade, Duncan (2018) descreve para jumentos a dosagem adequada da fenilbutazona e flunixin o mesmo intervalo de equinos, já a dose de dipirona não é descrita em jumentos.

Os AINES seletivos para COX-2 vêm ganhando ênfase na hipiatria principalmente no tratamento da dor crônica. A inibição somente da COX-2 diminui a maioria ou possivelmente todos os efeitos colaterais dos AINES, como efeitos gastrointestinais (ulceras gástricas e gastrite) e distúrbios coagulativos (agregação plaquetária). Porém, sabe-se que os efeitos

cardiovasculares causados pelos AINES seletivos também merecem atenção, apesar de pouco estudados (Less et al., 2004; Santos Júnior et al., 2020).

Além disso, o uso indiscriminado de AINES, a predisposição ao estresse e o uso de dose recomendada para a espécie equina, são fatores que agravam os efeitos colaterais e predisõem as afecções gástricas que também acometem os asininos com prevalência significativa. Em um estudo feito por Sgorbini et al. (2018) na Itália, 51,3% dos asininos examinados apresentavam lesões gástricas. Fato importante a ser avaliado, visto que os animais nem sempre apresentam sinais clínicos.

Estudos realizados por Mahmood & Ashraf (2011) e Duncan (2018) avaliando concentração plasmática do meloxicam, um AINE seletivo para COX-2, mostram que apesar de sua efetividade e segurança em equinos, a farmacocinética em asininos torna sua meia vida curta (aproximadamente 1h) e conseqüentemente, devido ao seu alto valor de mercado o uso deste fármaco torna-se inviável para esta espécie.

Uma alternativa comum ao uso do Meloxicam é o Firocoxibe, fármaco seletivo de COX-2 amplamente utilizado em equinos, conforme já descrito por Silva (2013) na dose de 0,1mg/kg a cada 24h por via oral. No entanto, ainda não existe consenso entre dosagem ideal, toxicidade e meia vida para asininos, fazendo-se necessária a realização de pesquisas (Matthews et al., 2009).

Em estudo realizado por Samimi et al. (2019), avaliando o uso de flunixin meglumine e insulina no combate à endotoxemia induzida em asininos, constatou-se que flunixin meglumine na dose de 2,2 mg/kg e insulina 3 UI/kg, são mais potentes que a insulina na dose de 1,5 UI/kg. Além disso, concluiu-se que o flunixin na dose 2,2mg/kg tem capacidade de melhorar quase todos os aspectos fisiológicos e efeitos hematobioquímicos da inflamação após 24h em asininos, apesar de ser uma dose alta comparada à utilizada na rotina (1,1mg/kg). Sabe-se que a insulina também possui propriedades antiinflamatórias e seu uso é indicado durante os processos inflamatórios agudos, apresentando efeito antioxidante e melhora na função hepática e síntese proteica durante a inflamação. Como consequência reduz as PFA e citocinas pró-inflamatórias, fator este interessante para os asininos que são predispostos às respostas inflamatórias intensas.

Considerando-se a necessidade de padronização das doses de antiinflamatórios não-esteroidais para asininos, a tabela a seguir (Tabela 2) reúne os principais fármacos, suas doses e vias de administração mais recomendados para jumentos.

Tabela 2. Principais AINES (anti-inflamatórios não-esteroidais) dose-específicos para asininos e via de administração mais indicada.

FÁRMACO	DOSE	VIA ADM	OBSERVAÇÕES
CARPROFENO	0.7-1.3 mg/kg SID	IV \ VO	Administrar por IV em dose única. Metabolismo mais lento em jumentos
MELOXICAM	0.6mg/kg SID	IV	Não aconselhável para uso em jumentos, meia vida muito curta
FENILBUTAZONA	2.2mg/kg— 4.4mg/kg BID em jumentos padrão, TID em miniaturas	IV	Menor latência do que em equinos.
FLUNIXIN MEGLUMINE	1.1 a 2.2mg/kg BID	IV	-
FIROCOXIB	não determinada	VO	Boa biodisponibilidade por via oral. Meia vida mais curta do que em cavalos ou pôneis. Mais pesquisas devem ser feitas para determinação de doses
CETOPROFENO	1-2.2mg/kg SID	IV	-

a- SID- administrado uma vez ao dia; BID- duas vezes ao dia; TID- três vezes ao dia; IV- intravenosa; VO- via oral. Fonte: Traduzido e Adaptado de Ashley et al (2005).

É importante para o médico veterinário, ao fazer protocolos analgésicos com AINES, buscar utilizar as doses mais adequadas para jumentos e saber a farmacocinética e metabolização da droga para a espécie, e a depender da patologia e curso da doença, fazer associações com outras classes medicamentosas/ métodos de analgesia, afim de minimizar os efeitos colaterais e potencializar os efeitos analgésicos.

3.4.2 Locais

A anestesia local (AL) é utilizada para reduzir a nocicepção, isto é, a transdução nociceptiva, conseqüentemente reduzindo a dose de anestesia geral, diminuindo os riscos de complicações anestésicas. O bloqueio de um plexo ou nervo periférico proporciona analgesia regional, sendo ainda possível colocar-se um cateter perineural para analgesia, conforme já descrito em equídeos por Moyer et al. (2007) e frisado por Duncan (2018) como procedimento padrão, porém, com dosagens menores de anestésicos devido ao menor tamanho dos jumentos. O objetivo do uso da AL é reduzir o estresse causado pela dor dos procedimentos/cirurgia,

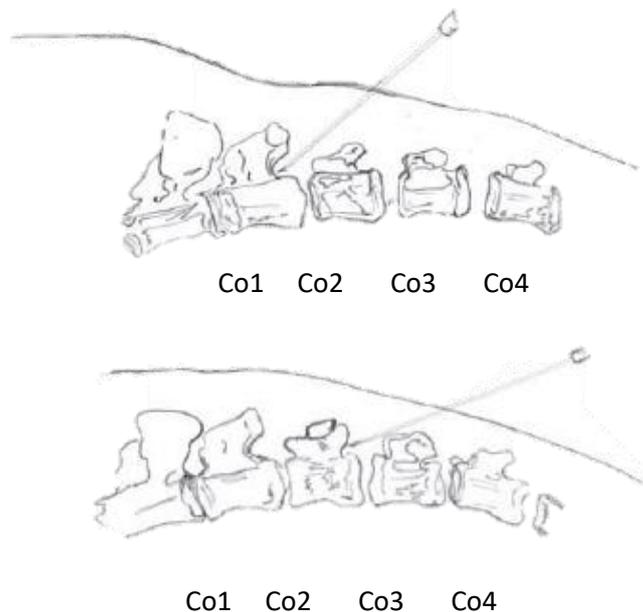
prevenindo problemas na cicatrização da ferida pelo nível alto de catecolaminas; facilitar o procedimento cirúrgico e o manejo do animal; contribuir com o bem-estar animal; melhor recuperação anestésica (redução no volume de fármacos infundidos); e menor riscos anestésicos, como depressão cardiorrespiratória e hipotensão (Suriano et al., 2014).

O fármaco mais comumente utilizado é a lidocaína, que apresenta um melhor custo benefício na maioria dos casos, com período de latência de 10 minutos e efeito de 30-40 minutos (Suriano et al., 2014). Na clínica de equídeos, os procedimentos cirúrgicos mais comuns são as orquiectomias, onde a AL pode ser usada em infiltrações subcutâneas, intrafuniculares e/ou intratesticulares, tanto na anestesia geral (AG) como na neuroleptoanalgesia. Suriano et al. (2014), avaliaram os efeitos analgésicos da lidocaína administrada intrafunicular durante orquiectomias com acesso inguinal em asininos anestesiados com isoflurano, onde também foi avaliado a qualidade da recuperação. O estudo concluiu que a administração intrafunicular de lidocaína em jumentos diminui a nocicepção ao trauma cirúrgico e reduz em 20% a quantidade de isoflurano administrada, limitando assim os efeitos colaterais. A combinação de anestesia local com anestesia geral é capaz de produzir uma técnica mais barata, rápida e fácil, sem efeitos colaterais. E a injeção intratesticular e intrafunicular de AL tem capacidade de atenuar a dor pós-castração (Stucke et al., 2014).

Além do bloqueio regional, pode-se realizar através da analgesia multimodal a anestesia epidural, onde teve seu primeiro relato em asininos em 1975, e é indicada para dessensibilização temporária da região perineal, como pré-operatorio em lacerações e prolapso, neoplasias, cesariana, bem como para analgesia sistêmica mais prolongada, através dos opioides. Também existem relatos de êxito no uso de anestésicos locais, alfa 2 agonistas, cetamina e outros analgésicos em asininos (Matthews e Loon, 2013).

Para a anestesia epidural, segundo relatado por Matthews e Loon (2013), diferente dos equinos, o primeiro espaço intercoccígeo em asininos é menor (Figura 1), por isso é mais indicado a inserção da agulha no segundo espaço (Co2-Co3). E para a realização da técnica, além de antisepsia prévia, a agulha deve ser colocada em um ângulo de 30 graus em relação a linha horizontal e introduzida no canal vertebral (Coelho, 2014).

Figura 1. Diferenças de região de administração de anestesia epidural caudal em equino (imagem superior) e em asinino (imagem superior). A administração epidural caudal no equino é geralmente realizada entre a primeira e a segunda vértebra coccígea (Co1-Co2), enquanto que no asinino o local mais indicado é entre o segunda e terceira vértebra coccígea (Co2-Co3).



Fonte: Adaptado de Matthews e Loon (2013).

É importante saber essas diferenças e particularidades anatômicas interespecies, ao fazer anestesia/analgesia epidurais, para a promoção de um procedimento mais eficaz e garantia de analgesia, pois ao utilizar o mesmo espaço intercoccígeo que os equinos, pode-se ter um acesso mais difícil e sem garantia de eficácia e segurança.

3.4.3 Alfa-2-agonistas

Os Alfa-2-agonistas, junto aos AINES tem sido as principais classes medicamentosas utilizadas na medicina equídea para analgesia em tratamentos de dores viscerais agudas ou no tratamento de doenças crônicas e/ou afecções ortopédicas. Apesar de seus efeitos colaterais sistêmicos, os alfa-2-agonistas tem como principal função a analgesia visceral profunda, além de efeitos sedativos, sendo muito utilizados no tratamento de afecções gastrointestinais (Combie et al., 1981; Paiva, 2016).

Outro método em que os alfa-2-agonistas podem ser utilizados, é por meio da anestesia caudal epidural baixa, apresentando principal vantagem de permitir uma longa duração de analgesia para facilitar os procedimentos cirúrgicos, além de evitar a anestesia geral e seus

riscos. Entre os fármacos mais utilizados em asininos, destacam-se a xilazina e a detomidina, devido a seus efeitos sedativos e analgésicos, porém com literatura escassa para asininos, tendo seu uso seguindo os protocolos de equinos (Hamed et al., 2017).

As diferenças na farmacologia e metabolização das drogas entre equinos e asininos requerem ajustes de doses proporcionais. Porém, em relação a alguns alfa-2 como a xilazina, detomidina e romifidina as dosagens de equinos mostram-se eficazes e seguras. Porém, observa-se uma tranquilização mais adequada quando associados com butorfanol ou acepromazina (Grosenbaugh et al., 2011).

Estudos como o de Lizarraga & Beths (2012) demonstram que em asininos a xilazina nas doses de 0,5-1,0mg/kg e detomidina de 0,02-0,04mg/kg são bastante efetivas em promover sedação e hipotalgesia, devendo apenas se atentar ao tempo, pois a intensidade da sedação com o uso de xilazina na dose de 0,6mg/kg é indicada para procedimentos de tempo médio curto, apresentando intensidade sedativa moderada aos 15 minutos e insuficiente após 30 minutos (Latzel, 2012).

Em um estudo com epidural em asininos hípidos, Hamed et al. (2017) compararam efeitos da xilazina (200µg/kg), detomidina (5µg/kg) e solução salina (5ml-controle), foram avaliados sedação, analgesia perineal, grau de ataxia e parâmetros fisiológicos em diferentes momentos. E constatou-se que tanto a xilazina como a detomidina proveram analgesia adequadas, porém a detomidina teve seu início de ação bem mais rápido, assim como mais tempo de duração sedativa e analgésica e menos efeitos cardiovasculares que a xilazina. Ambos os fármacos causaram sedação moderada e ataxia leve.

3.4.4 Opioides

Os opioides são classificados como analgésicos de ação central, e seu mecanismo de ação se dá como agonista nos receptores opióides e antagonistas da receptação de norepinefrina e serotonina, promovendo dessa forma uma boa ação analgésica. Dentre os opióides mais utilizados, o tramadol se destaca, pois fornece um eficaz efeito analgésico na dor aguda e crônica. Na veterinária é utilizado principalmente em cães, mas seu uso terapêutico e diversas pesquisas em grandes animais vem crescendo. Em equídeos, seu uso se dá principalmente pelas vias IV, VO e epidural, e já está comprovado que existem diferenças farmacocinéticas na absorção e metabolismo desse fármaco entre equinos e asininos (Giorgi et al., 2009; Scott et al., 2000; Cox et al., 2010; Paiva, 2016).

Os opioides ao serem utilizados por via epidural causam um efeito analgésico prolongado e efeitos colaterais reduzidos (Spinosa, 2017). Em jumentos os mais utilizados são o butorfanol, o tramadol e a morfina. Hoje já são relatadas terapêuticas mais adequadas dos opióides, para os diferentes graus de dor. Como Thomasy et al. (2004), retratam que a associação de opióides com AINES causam um efeito analgésico mais potente no controle da dor de alta intensidade e o uso isoladamente de opióides fracos fornece um controle da dor de baixa a moderada intensidade. Ao associar tramadol com alfa 2 agonistas como a detomidina e xilazina, ou um alfa 2 adrenérgico como a romifidina, também é descrito como eficaz para o controle da dor moderada a intensa (Paiva, 2016; Clutton, 2010).

O uso de opioides na gestão da dor em jumentos ainda tem sido alvo de estudos, apesar do bom efeito analgésico, pois sabe-se que nos equinos está associado a efeitos adversos como, por exemplo, hipomotilidade intestinal, excitação, andar em círculos, ataxia e sudorese em doses de tramadol variando de 1,5 a 5mg/kg IV, fator este que limita o uso nessas espécies. A ataxia em asininos é descrita como o principal efeito adverso observado com o uso dos opióides (Paiva, 2000; Spadavecchia et al., 2007; Cox et al., 2010; Knynch et al., 2013). Porém, em um estudo feito por Paiva (2016), avaliou-se a eficácia analgésica do tramadol em diferentes doses no pós-cirúrgico em asininos orquiectomizados. Onde foi administrado via IV em um grupo solução salina (controle), em outro tramadol (2,5 mg/kg) e outro tramadol (4,0 mg/kg). E os resultados desta pesquisa indicaram que o tratamento nos dois grupos promoveu boa analgesia de 4-6h nos asininos, considerando a dose de 4,0 mg/kg a mais eficaz do que a de 2,5 mg/kg. Foi observado também que ambas as doses não causaram efeitos colaterais, diferente do que é descrito por alguns autores em equinos. Assim como este, em outro estudo realizado por Giorgi et al. (2006), não foi observado efeitos colaterais em asininos quando utilizado o tramadol na dose de 5mg/kg, o que pode inferir que a utilização deste fármaco pode ser mais segura em asininos do que em equinos.

Uma droga que tem sido alvo de pesquisas em equinos é o fentanil utilizado pela via transdérmica (TTS) através de adesivo, permitindo a liberação do fármaco de maneira contínua e aos poucos, evitando que atinja grandes concentrações séricas. Nesse sistema é observado um controle eficaz da dor visceral, não sendo muito efetivo na dor de origem ortopédica. Ao ser administrado através de um sistema de infusão contínua, não produz analgesia significativa, portanto, acredita-se que a dose necessária IV para causar uma analgesia eficaz em equídeos não é clinicamente tolerada. Thomasy et al. (2004) comparam a eficácia analgésica do TTS com a terapia com AINES (flunixin meglumine (0,5-1,0 mg / kg) ou fenilbutazona (2 mg / kg) administrado IV ou VO (a cada 12h com cavalos que sofriam por condições de níveis álgicos

de moderado a grave, ou 8h). E foi observado que esta técnica não causou efeitos colaterais relatados do uso IV (motilidade e gastrointestinais, excitação ou depressão respiratória) e que promoveu uma analgesia eficaz na maioria dos animais, e animais em que a analgesia foi moderada foram os que sofriam de condições ortopédicas, sendo mais eficiente no controle da dor visceral, independentemente da via (Wegner et al., 2002; Thomasy et al., 2004).

A meperidina é um fármaco opioide em que o efeito analgésico depende da origem da dor, tendo, portanto, ação analgésica de leve a moderada e possui meia-vida curta. No caso de dor de alta intensidade, recomenda-se seu uso associado a algum hipnótico. Em casos de animais com cólica, seu uso deve ser cauteloso, pois pode agravar mais ainda a motilidade intestinal. Em relação aos demais opioides, são utilizados com menor frequência nos equídeos em geral, pois durante alguns anos, sustentou-se a ideia que fármacos como morfina e fentantil em altas doses causavam intensa estimulação ao SNC e redução da motilidade intestinal. Por essa razão, muitos veterinários deixaram de fornecer analgesia adequada a animais com dor intensa. Porém, atualmente esses opioides tem sido alvo de estudos (Clutton, 2010; Thomasy et al., 2004; Macpherson, 2000).

Dentre os métodos possíveis de analgesia, a técnica de anestesia epidural caudal com a utilização de opioides, como o tramadol já é descrito em equinos e permite uma anti-nociceção mais prolongada e mais potente, quando comparados aos AL, e sem efeitos colaterais graves. A literatura também já descreve o uso do tramadol em asininos, pelas vias VO, IV e também epidural. Mazork (2015), comparou o efeito antinociceptivo do tramadol, uma combinação tramadol-lidocaína e lidocaína (LD) isoladamente, administrado no espaço epidural (C2-C3) de asininos. E observou-se que o tramadol sozinho causou uma antinociceção leve a moderada e que a associação dos fármacos causou um melhor efeito analgésico e mais prolongado.

3.4.5 Analgesia por Métodos Integrativos

Dentre as terapias integrativas, a acupuntura é bastante conhecida por seus efeitos analgésicos, através da aplicação de agulhas em pontos anatômicos específicos. Ela baseia-se nos princípios de Yin-Yang, Cinco Elementos e que no organismo existem campos eletromagnéticos que fluem energias que, quando estão em excesso ou deficiência no organismo, há um desequilíbrio que acarreta no desenvolvimento de doenças. A inserção de agulhas nesses campos, também chamados em pontos dos meridianos ou acupontos, normalizam este desequilíbrio (Faria & Scognamillo-szabó, 2008; Lin, 2006; Ammendolia et al., 2008).

Os acupontos encontram-se próximo a articulações, bainhas tendíneas, vasos, nervos e septos intramusculares. E ao puncionar um acuponto, os animais vão apresentar sinais leves de contração do músculo cutâneo da região, sonolência ou tremor. Existem algumas técnicas de aplicação, sendo as mais usadas: acupressão, moxabustão, laserpuntura, aquapuntura e eletroacupuntura (Hwang & Egerbacher, 2006).

Na medicina veterinária, a eletroacupuntura é o método mais usado para o controle da dor, onde a escolha dos pontos deve ocorrer de acordo com o percurso do meridiano e a distribuição dos nervos que atravessam a área de acometimento da dor. Utiliza-se eletroacupuntura de alta frequência para analgesia de pontos do tronco e de baixa frequência para pontos dos membros. Sabe-se que o estímulo elétrico de baixa frequência (2 a 5Hz) induz a liberação de endorfinas e encefalinas, resultando em analgesia em 10 a 20 minutos com efeito cumulativo. Entretanto, o estímulo de alta frequência (100 a 200Hz) promove liberação de serotonina, epinefrina e norepinefrina, resultando em analgesia não cumulativa (Lin, 2006).

As primeiras cirurgias relatadas em equinos e asininos utilizando acupuntura ocorrem desde 1969, havendo evidentes vantagens na analgesia por acupuntura em período de pós operatório comparado a anestesia geral, não havendo complicações respiratórias ou cardiovasculares, além de pouca dor logo após a cirurgia (Parrah et al., 2012; Asaker, 2002).

Em equídeos com lombalgia (que acarreta em queda de performance e rendimento de trabalho) em que os tratamentos tradicionais possuem efetividade por pouco tempo e efeitos colaterais, a acupuntura se destaca bastante no quesito tratamento complementar. Xie et al. (1996) publicou uma revisão bem detalhada sobre o tratamento de lombalgia em equídeos com uso da acupuntura, diferentes técnicas, e o diagnóstico e tratamento destas condições, relatando também o tratamento de atrofia muscular severa em região de pelve e claudicação em quatro 4 jumentos usando acupuntura com agulhas quentes e todos responderam bem ao tratamento em até 12 dias com uma única sessão. Em Jumentos, estudos com acupuntura apesar de raros estão crescendo. Asaker (2002) relatou o uso da analgesia por eletroacupuntura em jumentos submetidos à laparotomia em posição quadrupedal. A partir de três protocolos diferentes, foi testado a perda de sensibilidade do flanco através da eletroacupuntura, com frequências variando de 300-800Hz. Neste estudo de 21 asininos, os efeitos analgésicos foram confirmados em apenas 10 animais.

Sheta et al. (2015) realizaram um estudo utilizando a eletroacupuntura em equídeos, incluindo asininos, submetidos a diferentes cirurgias. E para cada tipo de patologia animal, foi utilizado um plano de acupontos específico, por meio de um estimulador elétrico com frequências crescentes de 20 até 55hz. Todos os animais foram responsivos, e além de

analgésia, e os animais facilitarem o manejo por estarem relaxados e sem dor, tiveram sangramento reduzido e melhora na cicatrização e sem complicações posteriores, mostrando a eficácia da eletroacupuntura no controle da dor cirúrgica, podendo ser usada na anestesia e cirurgia. E apesar da frequência utilizada ter sido bem menor em relação ao estudo anterior, os efeitos analgésicos foram satisfatórios, no entanto ainda necessita mais estudos relacionados comparando-se os resultados obtidos de eletroacupuntura em asininos em diferentes frequências e outras técnicas e que avalie qual mais adequado para a espécie.

Outro método integrativo que promove analgesia é a ozonioterapia, que consiste no uso do gás ozônio (O₃) medicinal por diversas vias para efeito sistêmico. Acredita-se que ela possa ser eficaz por potencializar o efeito de fármacos ou por ser aplicado localmente na lesão. No geral, este método possui efeitos antimicrobianos, antifúngicos, analgésicos, antiinflamatórios, incremento na resposta antioxidante, imune e circulatória. E a grande vantagem é que é uma terapia não onerosa eficaz para dor, apresentando raros efeitos colaterais (Viebahn-Hansler et al., 2012).

Ao ter contato com a água presente no tecido animal, o gás O₂ produzirá reações químicas que resultam em espécies reativas de oxigênio (ROS) e lipooligopeptídeos (LOP), como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) que são reduzidos a antioxidantes. Seus metabolitos interagem na produção de energia celular, favorecendo a glicólise, aumentando a produção de ATP, favorece a oxigenação tecidual através da oxihemoglobina, contribuindo na eliminação de compostos celulares tóxicos, agindo como imunomodulador promovendo a produção de interleucinas e citocinas e também aumentando a produção de fatores de crescimento e atuando positivamente na reparação tecidual (Cunha, 2010; Traina; 2008; Marques & Campebell, 2017).

Dentre as formas de administração do ozônio medicinal, as principais são auto-hemoterapia maior e menor ozonizadas, que consiste na ozonização do sangue seguida da aplicação pelas vias IM ou IV; e a ozonioterapia intrarretal (IR), que possui efeitos sistêmicos (Viebahn-Hansler et al., 2012). Em um estudo realizado por Teixeira et al. (2013), foi observado que a aplicação intrarretal de ozônio e injeções de ozônio em pontos de acupuntura se mostrou tão eficaz quanto ao uso de meloxicam para analgesia pós-operatória em cães submetidos à OH eletiva.

As vias de administração do O₃ são bastante variadas e sua eleição deve ser feita de acordo com o efeito desejável, podendo ser local ou regional por via tópica, subcutânea, intra ou peri-articular, muscular ou sistêmica por via venosa através da auto-hemoterapia e/ou retal. A ozonioterapia na medicina equina tem seu uso bastante amplo sendo descrito no tratamento

de habronemoses, osteoartrites, tendinopatias, isquemias, cólicas, laminites, feridas e lacerações, analgesia, entre outros (Marques & Campebell, 2017).

4. Considerações Finais

No quesito analgesia, os fármacos mais utilizados no controle da dor nos animais e humanos ainda são os AINES. Na hipiatria são amplamente utilizados no tratamento de dor abdominal e de lesões musculoesqueléticas dos equídeos, e seu uso por vezes indiscriminado, pode gerar efeitos colaterais, como lesões gástricas e alterações na agregação plaquetária. Em geral, os principais fármacos utilizados no controle da dor descritos em jumentos em diversas patologias são a fenilbutazona, flunixin, butorfanol e detomidina. Além desses, outras técnicas de terapias multimodais incluindo os métodos integrativos estão em crescimento.

Outro ponto importante é o conhecimento comportamental adequado em relação aos asininos, de maneira que se note precocemente sinais patológicos de dor e desconforto. Assim como avaliações minuciosas considerando-se que os jumentos podem não apresentar sinais de dor tão explicitamente como os cavalos, causando risco de complicações, subdiagnóstico ou diagnóstico tardio das doenças. Em relação aos sinais de dor, apesar de sutis, os principais expressados pelos asininos são apatia, inapetência, claudicação e relutância ao mover-se, sendo alguns destes comuns em diversas enfermidades.

Já é claro pela comunidade científica que existem diferenças de fisiologia, comportamento e farmacologia entre equinos e asininos, mostrando-se ideal a realização de adequações dos protocolos anestésicos e analgésicos em asininos. Porém, o que se vê na prática é que ainda se tem usado muitos protocolos, doses e métodos de diagnósticos de equinos, o que reflete em condutas terapêuticas inadequadas e extrapoladas. Dessa forma, são necessárias mais pesquisas que indiquem intervalos de doses eficazes e seguros, fármacos que não são recomendados para a espécie, assim como mais divulgação de informações aos veterinários de campo que lidam com jumentos ou um guia educativo prático e de fácil acesso com base científica.

Referências

Almeida, T. P., Maia, J. Z., Fischer, C. D. B., Pinto, V. M., Pulz, R. S., & Rodrigues, P. R. C. (2006). Classificação dos processos dolorosos em medicina veterinária – revisão de literatura. *Veterinária em Foco* \ Universidade Luterana do Brasil. Ed. ULBRA. 3(2), 107-118.

- Ammendolia, C., Furlan, A. D., Amamura, M., Irvin, E., & Tulderet, M. V. (2008). Evidence-informed management of chronic low back pain with needle acupuncture. *Spine Journal* 8 160-172. DOI: 10.1016 / j.spinee.2007.10.014 .
- Asaker, M.A.E. (2002). Standing Laparotomy in donkeys using acupuncture analgesia. Tese (Doutorado) em cirurgia veterinária. Tanta University. Egito. In. <http://research.asu.edu.eg/handle/12345678/53384>
- Ashley, F. H., Waterman-Pearson, A. E. & Whay, H. R. (2005). Behavioural assessment of pain in horses and donkeys: application to clinical practice and future studies. Artigo de revisão. *Equine Veterinary Journal*. J. 37(6) 565-575. DOI: 10.2746 / 042516405775314826 .
- Ballantyne, J. C., Cousins, M. J., Giamberardino, M. A., Jamison, R. N., Mcgrath, P. A., & Rajagopal, M. T. (2011). Managing Acute Pain in the Developing World. *Pain Clin Updat - IASP*. XIX (3).
- Bassanezi, B. S. B. & Oliveira Filho, A. G. D. E. (2006). Analgesia pós-operatória. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia*, 33(2) 116-122. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912006000200012>.
- Berman, B. M. (2003). Integrative approaches to pain management: how to get the best of both worlds. *BMJ*, 326 (7402) 1320-1321. doi: 10.1136 / bmj.326.7402.1320-a
- Broom, D. M. (1986). Indicators of poor welfare. *Br. vet.* 3. 142, 524. University of Reading, Reading, Reino Unido, Inglaterra. [https://doi.org/10.1016/0007-1935\(86\)90109-0](https://doi.org/10.1016/0007-1935(86)90109-0)
- Clutton, R. E. (2010). Opioid analgesia in horse. *Veterinary Clinical Equine*, 26(3) 493 - 514, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.07.002>
- Coelho, C. M. M. (2014). Avaliação da viabilidade de cateter epidural totalmente implantado em equídeos (Tese de doutorado). Universidade Estadual Paulista- Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal. Jaboticabal, São Paulo, Brasil. Recuperado de <<http://hdl.handle.net/11449/121887>>.

Combie, J., Shults, T., Nugent, E. C., Dougherty, J., & Tobin, T. (1981). Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. *American Journal of Veterinary Research*, 42(5) 716 - 721.

Cox, S., Villarino, N., & Doherty, T. (2010). Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. *Research in Veterinary Science*, 89 236-241, 2010. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.02.011.

Cunha, M. G. R. Ozonioterapia: Tratamento coadjuvante da dor na fibromialgia. (2010). 75 f. [monografia]. Curso de Prática Ortomolecular, Universidade Veiga de Almeida, Salvador-Bahia

Duncan, J. (2018). *The Clinical Companion of the Donkey. The Donkey Sanctuary.* England

Fantoni, D. T., & Mastrocinque, S. (2002) Fisiopatologia e Controle da Dor. In: Fantoni, D. T., Cortopassi, S. R. G. *Anestesia em Cães e Gatos.* São Paulo. 323-334.

Faria, A. B., & Scognamillo-szabó, M. V. R. (2008) Pcupuntura veterinária: conceitos e técnicas: revisão. *Ars veterinaria, Jaboticabal, SP*, 24(2) 083-091.

Friton, G. M., Philipp, H., & Kleemann, R. (2006) Investigation of the clinical efficacy, safety and palatability of meloxicam (Metacam®) treatment in horses with musculoskeletal disorders. *Pferdeheilkunde* 22, 420-426.

Giorgi, M., Del Carlo, S., Sgorbini, M., Saccomanni, G. (2009) Pharmacokinetics of Tramadol and Its Metabolites M1, M2, and M5 in Donkeys after Intravenous and Oral Immediate Release Single-Dose Administration. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(7) 569-574.

Giorgi, M., Saccomanni, G., Daniello, M. R., Manera, C, Soldani, G., Ferrarini, P. L. & Giusiani, M. (2006) In vitro metabolism of tramadol in horses: preliminary data. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, 124.

- Grosenbaugh, D. A., Reinemeyer, C. R., & Figueiredo, M. D. (2011) Pharmacology and therapeutics in donkeys. Review Article. Equine Veterinary Education. Equine vet. Educ. 23 (10) 523-530
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011) Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro. 12, 617-630.
- Hwang, Y. C., & Egerbacher, M. (2006). Anatomia e classificação dos acupontos. In: Shoen, A. M. Acupuntura veterinária. Da arte antiga à medicina moderna. São Paulo 2, 122-146.
- Janeiro, I. M. I. (2017) Fisiologia da dor. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Dissertação de Mestrado Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa, Portugal.
- Jensen, T. S., Gottrup, H., & Kasch, H. (2001) Has basic research contributed to chronic pain treatment? Acta Anaesthesiol Scand; 45, 1128-1135.
- Kissin, I. (2000) Preemptive Analgesia. Anesthesiology. American society of Anesthesiology, inc. Lippincott Williams & Wilkins, inc. 93, 1138-1143.
- Klaumann, P. R., Wouk, A. F. P. F., & Sillas, T. (2008) Patofisiologia da dor. Archives of Veterinary Science, Brazil, 13 (1) 1-12.
- Knynch, H. K., Corado, C. R., Mckemie, D. S. & Steffety, E. P. (2013) Pharmacokinetics and selected pharmacodynamic effects of tramadol following intravenous administration to the horse. Equine Veterinary Journal, 45 (4) 490–496.
- Lamont, L. A. & Tranquilli, W. J. (2000) Physiology of Pain. The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Philadelphia:Saunders, 30 (4) 703-728.
- Latzel S. J. (2012) Subspecies Studies: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a Single Intravenous Dose of Xylazine in Adult Mules and Adult Haflinger Horses. Journal of Equine Veterinary Science. 32, 816-826.

Lees, P., Landoni, M. F., Giraudel, J., & Toutain, P. L. (2004) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. REVIEW. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 27, 479–490.

Lin, Y. C. (2006) Perioperative usage of acupuncture. *Pediatric Anesthesia.* 16, 231-235.

Lizarraga, I., & Beths, T. (2012) A comparative study of xylazine-induced mechanical hypoalgesia in donkeys and horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 39, 533 - 538.

Lizarraga, I., Sumano, H., & Brumbaugh, G. W. (2004) Pharmacological and pharmacokinetic differences between donkeys and horses. *Equine Vet Educ.* 16(2) 102–12.

Macpherson, R. D. (2000) The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacol Ther;* 88, 163–185.

Mahmood, K. T., & Ashraf, M. (2011) Pharmacokinetics of Meloxicam in Healthy Donkeys. *Pakistan Journal of Zoology.* 43 (5), 897-901.

Marques, A. S., Campebell, R. C. (2017) Ozonioterapia em feridas de equinos. *Revet - Revista Científica do Curso de Medicina Veterinária – FACIPLAC, Brasília - DF,* 4 (2), 31-45 ISSN: 2448-4571

Matthews, N. S., Grosenbaugh, D. A., Kvaternick, V., & Taylor, T. S. (2009) Pharmacokinetics and oral bioavailability of firocoxib in donkeys. 10th World Congress of Veterinary Anaesthesia, Glasgow, UK (abstract).

Matthews, N. S., & Loon, J. P. A. M. (2013). Anaesthesia and analgesia of the donkey and the mule. review Article. *Equine vet. Educ.* 25 (1) 47-51

Matthews, N. S., Taylor, T. S., & Hartsfield, S. M. (1997b) Anaesthesia of donkeys and mules. *Equine vet. Educ.* 9, 198-202.

Mazork, M. A., & El-Khodery, S. A. (2015) Comparative analgesic and sedative effects of tramadol, tramadol-lidocaine and lidocaine for caudal epidural analgesia in donkeys (*Equus asinus*). Short Communication. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 42, 215–219

Mendonza, F. J., Toribio, R. E., & Perez-Ecija, A. (2018). Donkey Internal Medicine-Part I: Metabolic, Endocrine, and Alimentary Tract Disturbances. *Journal of Equine Veterinary Science*. 65, 66-74.

Moraes, M., Neto, J. B., Vanetti, T., & Martins, F. (2013) Sympathetic nervous system block to control phantom limb pain: case report. *Rev Dor*. 14(2), 0–3.

Moyer, W., Schumacher, J., Shumacher, J. (2007). *A Guide to Equine Joint Injection and Regional Anesthesia*. Designed and published by Veterinary Learning Systems.

Paiva, A. L. C. (2016). *Variação diurna das respostas fisiológicas e eficácia analgésica do tramadol em asininos*. 82f. Tese de Doutorado em Ciência Animal: Curso de Medicina Veterinária– Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró-RN.

Parrah, J. D., Moulvi, B. A., Dedmari, F. H, Athar, H., & Kalim, M. O. (2012). Acupuncture in veterinary medicine- a review. *Veterinary Practitioner* 13(2)

Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., & Schnitzler (2006). A. Pain processing is faster than tactile processing in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 26 (42) 1079-1082.

PORTUGAL. Ministério da Saúde de Portugal. Direção-Geral da Saúde. A Dor como 5o sinal vital. Registo sistemático da intensidade da Dor. Circular Normativa Nº 09/DGCG, 2003. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-9dgcg-de-14062003-pdf.aspx>

Price, J., Clarke, N., Welsh, E. M., & Waran, N. (2003) Preliminary evaluation of subjective scoring systems for assessment of post-operative pain in horses. *Ass. vet. Anaesth*. 30, 97.

Quandt, J. E., Lee, J. A., Powell, L. L. (2005). Analgesia in critically ill patients. The Compendium on Continuing Education Practice Veterinary-Small Animal. 27 (6) 433-445.

Regan, F. H., Hockenull, J., Prithard, J. C., Waterman-Pearson, A. E., & Whay, H. R. (2015). Identifying behavioural differences in working donkeys in response to analgesic administration. Equine Veterinary Journal. Equine Veterinary Journal 48 (2016) 33–38 ISSN 0425-1644 DOI: 10.1111/evj.12356.

Rietmann, T. R., Stuart, A. E. A., Bernasconi, P, Stauffacher, M, Auer, J. Á., & Weishaupt, M. A. (2004) Assessment of mental stress in warmblood horses: heart rate variability in comparison to heart rate and selected behavioural parameters. Appl. anim. behav. Sci. 88, 121-136.

Robertson, A. S. (2006). Current concepts in postoperative pain management for companion animal – myths and facts. Proceedings of the 9 World Congress of Veterinary Anaesthesia, p. 41.

Rosa, B. L. (2016). Uso de Aines associados à antileucotrienos em pacientes asmáticos: seus riscos e alternativas. – Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Samimi, A. S., Samimi, K, Karimifshar, M., & Tajik, J. (2019). Comparative Anti-inflammatory Effects of Insulin and Flunixin on Acute-Phase Responses and Cardiovascular Biomarkers During Inflammatory Phase in Miniature Donkeys. Journal of Equine Veterinary Science 81 (2019) 102788

Santos Júnior, D. de A., Oliveira Filho, E. F. de, Miranda Neto, E. G. de, & Escodro, P. B. (2020). Adverse effects of prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that inhibit COX-2 in horses: review. *Research, Society and Development*, 9(9), e609997747. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7747>

Scott, L., & Perry, C. (2000). Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*, 60 139–176.

Sgorbini, M., Bonelli, F., Papini, R., Busechian, S., Briganti, A., Laus, F., Faillace, V., Zappulla, F., Rizk, A., & Rueca, F. (2018). Equine gastric ulcer syndrome in adult donkeys: Investigation on prevalence, anatomical distribution, and severity. *Equine vet. Educ.*, 30 (4) 206-210.

Shafford, H. L., Lascelles, B. D. X., & Hellyer, P. W. (2001). Preemptive analgesia: managing pain before it begins. *Veterinary Medicine*. 194, 478-491

Sheta, E, Ragab, S., Farghali, H., & El-Sherif, A. (2015). Successful Practice of Electroacupuncture Analgesia in Equine Surgery. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. *J Acupunct Meridian Stud* 8(1), 30-39

Silva, J. A. R. (2013). Receptor NMDA e importância da cetamina no tratamento da dor crônica. Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária da Universidade Federal de Goiás. Goiânia, Goiás. Recuperado de <https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/67/o/2013_Jaqueline_Andrade_2corrig.pdf>

Silva, M.H.M. (2013). *Avaliação da eficácia do firocoxib em comparação à fenilbutazona na sinovite induzida por lipopolissacarídeo em equinos*. 48 p. Dissertação (mestrado). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal, Jaboticabal, São Paulo. Recuperado de <<http://hdl.handle.net/11449/89170>>.

Spadavecchia, C., Arendt-Nielsen, L., Spadavecchia, L, Mosing, M., Auer, U., & Hoven, R. (2007). Effects of butorphanol on the withdrawal reflex using threshold, suprathreshold and repeated subthreshold electrical stimuli in conscious horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34, 48 – 58. Doi: 10.1111 / j.1467-2995.2006.00289.x.

Spinosa, H. S., Gorniak, S. L., & Bernardi, M. M. (2017). *Farmacologia Aplicada a Medicina Veterinária*. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, RJ. 6, 950. ISBN 9788527730808.

Staffieri, F., & Driessen, B. (2007). Field anesthesia in the equine. *Clinical Techniques in equine practice*, 6, 111-119. <https://doi.org/10.1053/j.ctep.2007.05.003>.

Stucke, D., Hall, S, Morrone, B., Gross Ruse, M., & Lebelt, D. (2014). Different methods to identify pain after routine surgical castration of equine stallions: composite pain scale, facial

expressions, faecal glucocorticoid metabolites and plasma cytokines. *Equine Vet. J.* 46, 2-5. https://doi.org/10.1111/evj.12323_2.

Suriano, R., Varasano, V., Robbe, D., Carluccio, A, Stratico, P, Contri, A., & Petrizzi, L (2014). Intraoperative Analgesic Effect of Intrafunicular Lidocaine Injection During Orchiectomy in Isoflurane-Anesthetized Martina Franca Donkeys. *Journal of Equine Veterinary Science.* 34, 793–798. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2014.02.002>.

Taffarel, M. O. *Proposição de escala clínica para avaliação da dor em equinos.* (2013). Tese (doutorado). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-Botucatu. Botucatu, São Paulo.

Taffarel, M. O., & Freitas, P. M. C. (2009). Acupuntura e analgesia: aplicações clínicas e principais acupontos. *Revisão Bibliográfica. Ciência Rural, Santa Maria,* 39(9), 2665-2672. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782009000900047>

Taylor, P. M., Pascoe, P. J., & Mama, K. R. (2002). Diagnosing and treating pain in the horse. Where are we today? *Vet. Clin. N.* 18, 1-19. Doi:10.1016/s0749-0739(02)00009-3.

Thomasy, S. M., Slovis, N., Maxwell, L. K., & Kollias-Baker, C. (2004). Transdermal Fentanyl Combined with Nonsteroidal Anti- Inflammatory Drugs for Analgesia in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine,* 18, 550–554. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18%3C550:tfcwna%3E2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18%3C550:tfcwna%3E2.0.co;2)

Traina, A. A. (2008). Efeitos biológicos do ozônio diluído em água na reparação tecidual de feridas dérmicas em ratos. Tese (Doutorado). Curso de Ciências Odontológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo. 124p.

Vale, N. B. (2006). Analgesia Adjuvante e Alternativa. *Rev Bras Anesthesiol.* 56(5), 530-555. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942006000500012>

Viebahn-Hansler, R, Fernández, O. S. L., & Fahmy, Z. (2012). Ozone in medicine: the low dose ozone concept – guidelines and treatment strategies. *Ozone-Sci .Eng.* 34(6), 408-424. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717847>

Wegner, K., Franklin, R. P., Long, M. T., & Robertson, S. A. (2002). How to use fentanyl transdermal patches for analgesia in horses. *Proc Am Assoc Equine Pract.* 48, 291–294.

Whitehead, G., French, J., & Ikin, P. (1991) Welfare and veterinary care of donkeys. In *Pract.* 13, 62-68. <http://dx.doi.org/10.1136/inpract.13.2.62>

Woolf, C. J., & Chong, M. S. (1993). Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 77, 362–379. doi: 10.1213 / 00000539-199377020-00026.

Xie, H., Asquith, R. L., & Kivipelto, J. (1996). A review of the use of acupuncture for treatment of equine back pain. *Journal Of Equine Veterinary Science.* 16(7), 285-290. [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(96\)80222-X](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(96)80222-X)

Zimmerman, M. (1986). Ethical considerations in relation to pain in animal experimentation. *Acta Physiol Scand Suppl.* 554, 221-233.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Rayane Caroline Medeiros do Nascimento - 40%

Amanda Caroline Gomes Graboschii - 30%

Lucas Santana da Fonseca -10%

Pierre Barnabé Escodro - 20%