

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE OPIOIDES DO GRUPO DAS FENILPIPERIDINAS EM EQUINOS: REVISÃO DE LITERATURA

Andressa Brito Damaceno¹, Paloma Luany Castello Rabello², Caio da Silva Monteiro¹, Vitória Gonçalves Magalhães¹, Maria Eduarda Segges de Sousa¹, Bruno Guimarães Marinho¹.

¹Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro/Instituto de Veterinária, Rodovia BR 465, km 47 - 23890-000 - Seropédica-RJ, Brasil, andressabdamaceno@gmail.com, caio.csm00@gmail.com, vitoriamaagalhaes@ufrj.br, dudasegges@ufrj.br, brunomarinho@ufrj.br.

²Universidade do Estado de Santa Catarina/Centro de Ciências Agroveterinárias, Avenida Luiz de Camões, 2090, Conta Dinheiro - 88520-000 - Lages-SC, Brasil, paloma.rabello27@edu.udesc.br.

Resumo

Opioides são analgésicos potentes, contudo seu uso em equinos é cauteloso devido aos efeitos adversos já relatados na espécie. Dessa forma, objetivou-se realizar uma revisão sistemática acerca do uso de opioides do grupo das fenilpiperidinas em equinos, bem como seus efeitos farmacológicos e adversos, vias de administração e indicações clinicocirúrgicas ou experimentais. O presente estudo foi realizado através da busca por trabalhos científicos, utilizando os indexadores “fentanyl in horses”, “alfentanil in horses”, “remifentanil in horses” e “sufentanil in horses”, combinados ou não. A partir da pesquisa, foram selecionadas 26 publicações a respeito do tema, em que o conteúdo na íntegra se relacionava com o objeto de estudo. Conclui-se que os fármacos estudados produzem analgesia de curta duração, reduzem discretamente o requerimento anestésico, podem ser administrados por diferentes vias parenterais e promovem efeitos adversos mínimos e dose-dependentes em equinos.

Palavras-chave: Analgésico. Anestesia equina. Controle da dor. Fentanil. Opioide μ -agonista.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde – Medicina Veterinária.

Introdução

Fenilpiperidinas são opioides μ agonistas, que promovem intensa analgesia (Duarte, 2005), sendo utilizados na medicina equina o fentanil (Dmitrović *et al.*, 2021), alfentanil (Queiroz-Neto *et al.*, 2013), remifentanil (Benmansour *et al.*, 2016) e sufentanil (Siqueira *et al.*, 2009). Em que, tais opioides podem ser administrados pelas vias parenterais intravenosa (IV) (Dmitrović *et al.*, 2021), epidural (EP) (Ganidagli *et al.*, 2004) e transdérmica (VT) (Reed *et al.*, 2024).

A administração dos opioides em equinos resultou em analgesia (Echelmeyer *et al.*, 2019), controle da dor refratária (Thomasy *et al.*, 2004), contenção química (Siqueira *et al.*, 2009) e redução do requerimento anestésico (Ohta *et al.*, 2010). Contudo, é relatado que em cavalos as fenilpiperidinas podem promover sedação, excitação (Knych *et al.*, 2015a), aumento da atividade locomotora (Echelmeyer *et al.*, 2019), hipomotilidade, qualidade de recuperação anestésica inadequada (Knych *et al.*, 2009) e depressão respiratória (Van Dijk; Nyks, 1998).

Diante dos resultados conflituosos expostos, objetivou-se realizar uma revisão sistemática acerca do uso de opioides do grupo das fenilpiperidinas em equinos, bem como seus efeitos farmacológicos e adversos, vias de administração e indicações clinicocirúrgicas ou experimentais.

Metodologia

O presente estudo foi realizado através da busca por trabalhos científicos nas plataformas PubMed, Google Scholar, Scielo, Science Direct e Web of Science, em que a pesquisa baseou-se por meio dos termos “fentanyl in horses”, “alfentanil in horses”, “remifentanil in horses” e “sufentanil in horses”, combinados ou não, nos idiomas português e inglês. A partir da coleta de informações, realizou-se uma revisão de literatura criteriosa, trazendo como critério de inclusão o conteúdo na íntegra que se relacionava com o objetivo do estudo.

Resultados

A partir dos dados coletados conforme os critérios de inclusão, foram selecionadas 26 publicações referentes ao tema. As principais informações foram agrupadas na Tabela 1.

Tabela 1- Principais opioides do grupo das fenilpiperidinas administrados em equinos e seus efeitos farmacológicos.

Fármaco	Dose e via	Efeito	Referências
Fentanil	10-20 µg/Kg, IV	Analgesia e aumento da atividade locomotora, especialmente em cavalos com polimorfismo G57C.	Wetmore <i>et al.</i> (2016); Echelmeyer <i>et al.</i> (2019)
	4-32 µg/Kg, IV	Sedação em potros.	Knych <i>et al.</i> (2015a, 2015b)
	62 µg/Kg, IV	Excitação, ataxia, rigidez muscular, aumento da atividade locomotora, pressionar a cabeça e hipomotilidade intestinal, em potros.	Knych <i>et al.</i> (2015a)
	0,1 µg/Kg/min, IV	Redução do requerimento anestésico inalatório, de cetamina e de dobutamina.	Mizobe <i>et al.</i> (2017); Dmitrović <i>et al.</i> (2021)
	0,2 µg/Kg/min, IV	Aumentou em 1,2% o requerimento de isoflurano.	Knych <i>et al.</i> (2009)
	Transdérmica	Analgesia em equinos com dor refratária, quando associado a anti-inflamatórios não esteroidais.	Thomasy <i>et al.</i> (2004)
	100 µg, EP	Potencializou e prolongou o efeito anestésico da ropivacaína.	Ganidagli <i>et al.</i> (2004)
Alfentanil	10-30 µg/Kg, IV	Analgesia e aumento da atividade locomotora dose dependente.	Queiroz-Neto <i>et al.</i> (2013)
	20 µg/Kg, EP	Aumento discreto do limiar nociceptivo elétrico.	Natalini; Robinson (2000)
Remifentanil	6 µg/Kg/h, IV	Sedação, em associação à xilazina.	Pallarols <i>et al.</i> (2020)
	3-6 µg/Kg/h, IV	Bem tolerado em anestesia de longa duração, sem efeitos adversos cardiopulmonares na anestesia parcial intravenosa.	Benmansour; Duke-Novakowski (2013); Benmansour <i>et al.</i> (2014)
	3 µg/Kg/h, IV	Redução do débito cardíaco, aumento da resistência vascular, hipotermia e recuperação prolongada, em potros submetidos à anestesia total intravenosa.	Jones <i>et al.</i> (2019)
Sufentanil	1-2 µg/Kg, IV	Efeito sedativo e depressão respiratória, na anestesia inalatória.	Van Dijk; Nyks (1998)
	75 µg/Kg, IV	Decúbito e hiperexcitabilidade, em mistura neuroleptoanalésica.	Siqueira <i>et al.</i> (2009)

Fonte: os autores.

Discussão

Fentanil (10 µg/Kg, IV) é capaz de promover aumento do limiar nociceptivo por 10 a 30 minutos (Echelmeyer *et al.*, 2019), enquanto alfentanil (10 a 30 µg/Kg, IV) promoveu antinocicepção com

latência de cinco minutos e curta duração (Queiroz-Neto *et al.*, 2013), demonstrando o poder analgésico dos opioides do grupo das fenilpiperidinas. Ao passo que fentanil em infusão contínua (IC) não resultou em antinocicepção visceral, aumentando apenas o limiar térmico somático em relação aos valores basais em 15, 30 e 60 minutos seguido de sua administração (Sanchez *et al.*, 2007).

A administração de bolus IV de fentanil (4 a 10 µg/Kg) demonstrou-se segura, sem alterações em frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), motilidade intestinal ou sinais de desconforto abdominal. Contudo, em relação aos efeitos adversos relatados pela administração IV, fentanil promoveu aumento da atividade locomotora (Echelmeyer *et al.*, 2019), especialmente em cavalos com o polimorfismo G57C do receptor µ-opiídeo (Wetmore *et al.*, 2016). Além disso, fentanil em IC resultou em redução de motilidade intestinal, episódios de excitação e taquicardia transitórios (Sanchez *et al.*, 2007). Ao passo que o opioide alfentanil (10 a 30 µg/Kg, IV) também promoveu aumento da atividade locomotora, além de excitação, de caráter dose-dependente e curta duração (Queiroz-Neto *et al.*, 2013).

Divergindo da excitação relatada em equinos adultos, em potros, fentanil (4 a 32 µg/Kg, IV) é capaz de produzir sedação de início rápido e curta duração, entre 4,5 e 15 minutos após administração (Knych *et al.*, 2015a, 2015b). Ao passo que, fentanil (IV) em dose cumulativa de 62 µg/Kg promoveu excitação, ataxia, rigidez muscular, aumento da atividade locomotora, ato de pressionar a cabeça (*head pressing*) e hipomotilidade intestinal, dose-dependentes em potros, em que dois animais necessitaram de reversão com naloxona (0,6 mg, IV) devido à elevada FC e mucosas pálidas (Knych *et al.*, 2015a). Diante do exposto, é provável que os opioides induzam estimulação do sistema nervoso central (SNC) em equinos sem dor (Queiroz-Neto *et al.*, 2013), especialmente em doses mais elevadas (Knych *et al.*, 2015a), mas seu uso pode ser considerado em cirurgias (Queiroz-Neto *et al.*, 2013).

Misturas neuroleptoanalgésicas são frequentemente reportadas na anestesiologia. Dessa forma, a coadministração de sufentanil (75 µg/Kg) e xilazina (1,1 mg/Kg) em bolus IV, mostrou-se segura para a contenção farmacológica e capaz de induzir decúbito em equinos (Siqueira *et al.*, 2009). Já a coadministração de remifentanil (6 µg/Kg/h, IV) e xilazina (0,8 mg/Kg, seguido por 0,65 mg/Kg/h, IV) em IC se demonstrou um protocolo sedativo eficiente para cavalos em estação, com recuperação rápida e ataxia mínima (Pallarols *et al.*, 2020). Efeitos adversos reportados a partir da associação entre os opioides e os α2 agonistas adrenérgicos foram episódios de hiperexcitabilidade e hipertonicidade muscular (Siqueira *et al.*, 2009), além de redução de FR e FC, e bloqueio atrioventricular de segundo grau, sendo os últimos atribuídos ao α2 agonista adrenérgico, considerado de curta duração e sem importância clínica para animais saudáveis (Pallarols *et al.*, 2020).

Anestesia parcial intravenosa (PIVA) em equinos vem sendo explorada com o uso adjuvante de opioides, contudo seus resultados são controversos quanto a redução do requerimento do agente inalatório. Acerca disso, fentanil (bolus de 4,69 µg/Kg e IC de 0,113 µg/Kg/min) reduziu 18% do requerimento de isoflurano, com aumento discreto na FC (Thomasy *et al.*, 2006). Ainda, em doses próximas ao estudo anterior, o opioide diminuiu a demanda de sevoflurano em 13% para cavalos submetidos a cirurgias ortopédicas (Ohta *et al.*, 2010), e sua associação com medetomidina (3 µg/Kg/h) diminuiu em cerca de 18%, em relação ao α2 agonista isolado (Mizobe *et al.*, 2017). Contudo, outro estudo demonstrou que fentanil (bolus de 6 µg/Kg e IC de 0,1 µg/Kg/min) não foi capaz de reduzir o isoflurano necessário para manutenção anestésica de equinos submetidos a cirurgias rotineiras (Dmitrović *et al.*, 2021), demonstrando que o opioide foi menos eficaz na redução do anestésico inalatório quando comparado a outras espécies (Ohta *et al.*, 2010).

Concentrações plasmáticas de 6,12 a 7,78 ng/mL de fentanil demonstraram-se necessárias para redução do requerimento anestésico em cavalos submetidos a cirurgia ortopédica (Ohta *et al.*, 2010), valores próximos às suas taxas sanguíneas mínimas para promoção de antinocicepção em equinos conscientes (Echelmeyer *et al.*, 2019). Indo de encontro com esses resultados, fentanil em níveis plasmáticos de 13,31 ng/mL diminuiu em 18% a demanda de isoflurano (Thomasy *et al.*, 2006). Contudo, esses resultados diferem do observado por Knych *et al.* (2009), em que 13,9 ng/mL do opioide no plasma equino pouparam o agente inalatório apenas em 3,2%, e a concentração de 24,1 ng/mL aumentou em 1,2%, sugerindo que doses mais elevadas possam promover estímulo do SNC.

Embora alguns estudos demonstrem que opioides não reduziram o requerimento de agentes inalatórios (Knych *et al.*, 2009; Dmitrović *et al.*, 2021), fentanil em IC reduziu a necessidade de bolus de cetamina para manutenção do plano anestésico e proporcionou maiores valores de atividade do tônus parassimpático, sugerindo uma melhor analgesia (Dmitrović *et al.*, 2021). Ao passo que, sufentanil (1 µg/Kg ou 2 µg/Kg, IV) contribuiu com a sedação de equinos anestesiados com halotano,

permitindo um plano anestésico leve (Van Dijk; Nyks, 1998). Além disso, fentanil reduziu a taxa de infusão de dobutamina necessária para manutenção da pressão arterial média (PAM) (Ohta *et al.*, 2010; Mizobe *et al.*, 2017), podendo ser justificada pelo efeito poupador de anestésicos inalatórios e melhor estabilidade cardiovascular (Mizobe *et al.*, 2017). Contudo, outro estudo apontou que fentanil em IC não foi capaz de reduzir o requerimento de dobutamina na PIVA (Dmitrović *et al.*, 2021).

Remifentanil apresenta meia-vida curta em equinos (12,8 minutos), indicando baixa probabilidade do fármaco induzir excitação durante a recuperação, que o torna interessante de ser incluído na rotina anestésica (Benmansour *et al.*, 2016). Quando administrado na PIVA, frequentemente remifentanil está associado a dexmedetomidina, ambos em IC, em que a coadministração parece não promover efeitos adversos cardiopulmonares (Benmansour *et al.*, 2014), sendo bem tolerado em uma égua anestesiada com sevoflurano, submetida a anestesia de 13 horas para mandibulectomia parcial, que recebeu remifentanil (3 µg/Kg/h) e dexmedetomidina (1,5 µg/Kg/h) (Benmansour; Duke-Novakovski, 2013). Ao passo que, anestesia total intravenosa (TIVA) da coadministração de alfaxalone (6 mg/Kg/h), dexmedetomidina (1 µg/Kg/h) e remifentanil (3 µg/Kg/h) foi adequada para laparotomia em potros (Jones *et al.*, 2019).

Apesar dos efeitos benéficos da administração dos opioides no período transanestésico (Thomasy *et al.*, 2006; Mizobe *et al.*, 2017; Dmitrović *et al.*, 2021), é relatado que equinos que receberam remifentanil apresentaram redução do índice cardíaco, aumento da resistência vascular, hipotermia (Jones *et al.*, 2019) e inibição da supressão de cortisol (Fujiyama; Jones; Duke-Novakovski, 2021). Ao passo que, em cavalos anestesiados com halotano, sufentanil causou apneia com necessidade de ventilação mecânica, bradicardia e redução da PAM, em que seus valores foram restabelecidos ao longo da anestesia e sem problemas clínicos relacionados (Van Dijk; Nyks, 1998).

Após receberem fenilpiperidinas, equinos demonstraram qualidade de recuperação clinicamente aceitável, sem intercorrências ou complicações pós-anestésicas (Van Dijk; Nyks, 1998; Ohta *et al.*, 2010; Benmansour *et al.*, 2014; Mizobe *et al.*, 2017; Fujiyama; Jones; Duke-Novakovski, 2021). Dessa forma, a administração transanestésica dos opioides pode ser útil e segura (Mizobe *et al.*, 2017). Contudo, outros estudos reportaram sinais de excitação na recuperação anestésica, caracterizado por andar circulante e episódios de queda (Thomasy *et al.*, 2006), recuperação prolongada (Jones *et al.*, 2019), hipomotilidade intestinal, redução de apetite e da produção fecal, em que estes autores desencorajam o uso das fenilpiperidinas em PIVA ou TIVA (Knych *et al.*, 2009).

A via transdérmica (VT) vem sendo explorada através do uso de opioides lipofílicos fixados por meio de adesivos na pele. Equinos com dor refratária ao tratamento convencional com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) se beneficiaram da associação de fentanil VT e AINEs, com redução dos escores de dor (Thomasy *et al.*, 2004). Contudo, outro estudo não demonstrou efeitos antinociceptivos a partir da fixação cutânea de adesivos de fentanil (Reed *et al.*, 2024).

A farmacocinética de adesivos transdérmicos de fentanil demonstrou rápida absorção, com detecção plasmática aos 20 minutos e até 12 horas após a remoção do adesivo (Eberspächer *et al.*, 2008). Em relação à concentração máxima, esta demonstrou-se variável, atingindo de 1,55 a 2,07 ng/mL em cavalos (Skrzypczak *et al.*, 2021) a 6,9 ng/mL em potros, alcançada em média após 14,3 horas da fixação do adesivo (Eberspächer *et al.*, 2008). Ainda, foi observado que o local de aplicação do adesivo não influenciou a absorção de fentanil (Skrzypczak *et al.*, 2021) e a dose administrada VT não alterou seu tempo de concentração máxima e meia-vida de eliminação (Reed *et al.*, 2024).

A via epidural (EP) ainda é pouco explorada para o uso de opioides lipofílicos em equinos. Quando associado à ropivacaína, fentanil (100 µg) administrado pela via EP reduziu o período de latência, promoveu analgesia mais duradoura e maior conforto cirúrgico, quando comparado ao anestésico local isolado (Ganidagli *et al.*, 2004). Ao passo que, alfentanil (20 µg/Kg) aumentou discretamente o limiar nociceptivo elétrico (LNE) em regiões perineais e sacrais por quatro horas. A analgesia segmentar evidencia que opioides altamente lipofílicos devem ser administrados adjacentes aos locais de interesse analgésico, visto que sua migração cranial é limitada (Natalini; Robinson, 2000).

Em relação aos efeitos indesejados, fentanil pela VT foi bem tolerado em equinos, sem efeitos adversos significativos relatados (Eberspächer *et al.*, 2008; Skrzypczak *et al.*, 2021; Reed *et al.*, 2024). Ao passo que, a via EP também demonstrou-se segura e sem efeitos colaterais significativos, sem sinais de sedação (Ganidagli *et al.*, 2004), excitação do SNC ou bloqueio motor (Natalini; Robinson, 2000), evidenciando que a via de administração também contribui para os efeitos observados, já que a maioria dos efeitos adversos relatados se deu pela administração IV (Queiroz-Neto *et al.*, 2013; Wetmore *et al.*, 2016; Echelmeyer *et al.*, 2019; Jones *et al.*, 2019).

Conclusão

Conclui-se que os fármacos estudados produzem analgesia de curta duração, reduzem discretamente o requerimento anestésico, podem ser administrados por diferentes vias parenterais e promovem efeitos adversos mínimos e dose-dependentes em equinos. É importante destacar a necessidade de mais estudos para que se elucide a ação dos opioides em equinos, visto que os resultados ainda são conflituosos.

Referências

- BENMANSOUR, P. *et al.* Blood concentrations of remifentanil during and after infusion in horses anesthetized with isoflurane and dexmedetomidine. **Research in Veterinary Science**, v. 107, p. 202-206, 2016.
- BENMANSOUR, P.; DUKE-NOVAKOVSKI, T. Prolonged anesthesia using sevoflurane, remifentanil and dexmedetomidine in a horse. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 5, p. 521-526, 2013.
- BENMANSOUR, P. *et al.* Cardiopulmonary effects of an infusion of remifentanil or morphine in horses anesthetized with isoflurane and dexmedetomidine. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, n. 4, p. 346-356, 2014.
- DMITROVIĆ, P. *et al.* Effect of fentanyl infusion on heart rate variability and anaesthetic requirements in isoflurane-anaesthetized horses. **Animals**, v. 11, n. 10, p. 1-11, 2021.
- DUARTE, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 55, n. 1, p. 135-146, 2005.
- EBERSPÄCHER, E. *et al.* Pharmacokinetics and tolerance of transdermal fentanyl administration in foals. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 35, n. 3, p. 249-255, 2008.
- ECHELMEYER, J. *et al.* Effect of fentanyl on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses and estimation of anti-nociceptive plasma concentration. **The Veterinary Journal**, v. 249, p. 82-88, 2019.
- FUJIYAMA, M.; JONES, T.; DUKE-NOVAKOVSKI, T. Evaluation of the perioperative stress response from dexmedetomidine infusion alone, with butorphanol bolus or remifentanil infusion compared with ketamine and morphine infusions in isoflurane-anesthetized horses. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 48, n. 3, p. 344-355, 2021.
- GANIDAGLI, S. *et al.* Comparison of ropivacaine with a combination of ropivacaine and fentanyl for the caudal epidural anaesthesia of mares. **Veterinary Record**, v. 154, n. 11, p. 329-332, 2004.
- KNYCH, H. K. *et al.* Disposition, behavioural and physiological effects of escalating doses of intravenously administered fentanyl to young foals. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, n. 5, p. 592-598, 2015a.
- KNYCH, H. K. *et al.* Effects of age on the pharmacokinetics and selected pharmacodynamics of intravenously administered fentanyl in foals. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, n. 1, p. 72-77, 2015b.
- KNYCH, H. K. D. *et al.* Effects of high plasma fentanyl concentrations on minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 70, n. 10, p. 1193-1200, 2009.

JONES, T. *et al.* Total intravenous anesthesia with alfaxalone, dexmedetomidine and remifentanyl in healthy foals undergoing abdominal surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 46, p. 315-324, 2019.

MIZOBE, F. *et al.* Clinical usefulness of intravenous constant rate infusion of fentanyl and medetomidine under sevoflurane anesthesia in Thoroughbred racehorses undergoing internal fixation surgery. **Journal of Equine Science**, v. 28, n. 4, p. 143-147, 2017.

NATALINI, C. C.; ROBINSON, E. P. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol, and U50488H in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 61, n. 12, p. 1579-1586, 2000.

OHTA, M. *et al.* Effects of intravenous fentanyl administration on end-tidal sevoflurane concentrations in Thoroughbred racehorses undergoing orthopedic surgery. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 72, n. 9, p. 1107-1111, 2010.

PALLAROLS, N. B. *et al.* Behavioral and cardiopulmonary effects of a constant rate infusion of remifentanyl–xylazine for sedation in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 91, p. 1-6, 2020.

QUEIROZ-NETO, A. *et al.* Behavioral and antinociceptive effects of alfentanil, butorphanol, and flunixin in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 33, n. 12, p. 1095-1100, 2013.

REED, R. A. *et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fentanyl administered via transdermal patch in horses. **Frontiers in Pain Research**, v. 5, p. 1-9, 2024.

SANCHEZ, L. C. *et al.* Effect of fentanyl on visceral and somatic nociception in conscious horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 5, p. 1067-1075, 2007.

SKRZYPCZAK, H. *et al.* The pharmacokinetics of a fentanyl matrix patch applied at three different anatomical locations in horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 54, n. 1, p. 1-6, 2021.

SIQUEIRA, V. J. *et al.* Utilização da mistura sufentanil e cloridrato de xilazina 10% para neuroleptoanalgesia a campo em equinos. **Veterinária Notícias**, v. 15, n. 1, p. 69-74, 2009.

THOMASY, S. M. *et al.* The effects of i.v. fentanyl administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in horses. **British Journal of Anaesthesia**, v. 97, n. 2, p. 232-237, 2006.

THOMASY, S. M. *et al.* Transdermal fentanyl combined with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for analgesia in horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 4, p. 550-554, 2004.

VAN DIJK, P.; NYKS, S. K. Changes in heart rate, mean arterial pressure, blood biochemistry, plasma glucose, plasma lactate and some plasma enzymes during sufentanil/halothane anaesthesia in horses. **Journal of Veterinary Anaesthesia**, v. 25, n. 1, p. 13-18, 1998.

WETMORE, L. A. *et al.* Effects of fentanyl administration on locomotor response in horses with the G57C μ -opioid receptor polymorphism. **American Journal of Veterinary Research**, v. 77, n. 8, p. 828-832, 2016.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPQ) - Processo do Beneficiário: 140560/2023-8.