



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

“UTILIZAÇÃO DA ESCALA MULTIDIMENSIONAL COMPOSTA PARA
AVALIAÇÃO DE DOR AGUDA PÓS-CIRÚRGICA EM GATO PARA
COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA DE TRÊS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS NO
MODELO CIRÚRGICO DE OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA FELINA”

SOFIA PALACIM TERREIRO DE SOUSA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão de Oliveira
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz
Doutor Luís Miguel Alves Carreira

ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2013

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

“UTILIZAÇÃO DA ESCALA MULTIDIMENSIONAL COMPOSTA PARA
AVALIAÇÃO DE DOR AGUDA PÓS-CIRÚRGICA EM GATO PARA
COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA DE TRÊS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS NO
MODELO CIRÚRGICO DE OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA FELINA”

SOFIA PALACIM TERREIRO DE SOUSA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão de Oliveira
Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz
Doutor Luís Miguel Alves Carreira

ORIENTADORA

Doutora Berta Maria Fernandes
Ferreira São Braz

CO-ORIENTADOR

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2013

LISBOA

Aos meus amores.

“Não se pode morar nos olhos de um gato.”

Alexandre O’Neill

Agradecimentos

Agradeço a toda a equipa do hospital escolar – médicos, enfermeiros, auxiliares e técnicos – em especial:

- ao Professor António Ferreira, por ter autorizado o meu estágio e a utilização de uma sala do hospital, para que pudesse realizar o trabalho prático;
- ao Dr. Gonçalo Vicente, pela orientação, pelos ensinamentos e pelo bom ambiente;
- ao Dr. Rodrigo Bom, o cirurgião que é mesmo bom profissional e amigo e que tornou possível o trabalho prático da presente tese de mestrado;
- aos meus colegas de estágio, principalmente à minha amiga Rute, pela animação e pelo companheirismo.

Agradeço à minha (mais que) orientadora. Professora Berta, um enorme bem-haja por tudo o que fez por mim. Bendita a hora iluminada em que fui ter consigo para lhe pedir orientação!

Agradeço ao Professor Telo da Gama pela preciosa ajuda na análise estatística e pela sua disponibilidade e boa disposição!

Agradeço a todos os professores que me inspiraram ao longo destes anos de curso.

Agradeço à BBraun, por ter cedido todo o material cirúrgico que possibilitou a realização das cirurgias do trabalho prático, e à Novartis por ter acreditado no projeto e contribuído com o fornecimento de Onsior[®].

Agradeço ao Dr. Pedro Azevedo pelas explicações sobre avaliação de dor em gatos!

Agradeço ao Gatil do Seixal, em particular à Luz, pela gentileza e por me ter encontrado tantas gatinhas meigas e jovens para o estudo!

Agradeço a toda a minha família que me apoiou desde o meu nascimento até à presente etapa. Destaco o meu carinhoso pai, que acredita sempre em mim e me enche de amor todos os dias, e a minha mãe, exemplo de profissionalismo e perfeccionismo.

Agradeço àqueles que me acompanham sempre no meu coração e que me servem e servirão sempre de inspiração: o meu avô Tó, o meu Padrinho Zé e o meu Avô Chico. Um grande bem-haja pelo vosso contributo para a minha formação como ser humano.

Agradeço à minha "segunda família" Santos Donas-Botto por todo o apoio e todo o carinho que me deram desde o início, em especial à avó mais gira – Olga!

Agradeço também à minha “terceira família”, os meus amigos de infância, destacando a Rita, a Ró, a Marta, a Mafalda e a Carla!

Agradeço a todos os animais que marcaram a minha vida, ao ponto de me terem levado a escolher este caminho, especialmente aos meus pedacinhos de céu, Timon e Pumbaa, os felinos que verdadeiramente inspiram este trabalho.

Agradeço a todos os meus amigos de faculdade que animaram todos os meus dias académicos e não só: o Nuno, a Rute, a Mimi, o Zé Nuno, a Cat, a Rita, a Carol, a Clau, a Marta, a Eliana, o João, a Isabel, entre muitos!...

Agradeço à minha filha Leonor! A minha companhia mais presente desde o início até ao fim deste trabalho e cujos pontapezinhos nunca me deixaram desanimar, nem nas alturas mais difíceis!

Acima de tudo, agradeço-te a ti, Alex – o pai da minha filha, o amor da minha vida, o meu companheiro de todas as batalhas, o ingrediente secreto da minha felicidade e do meu sucesso. Para ti não há palavras...

A todos os mencionados reitero a minha gratidão!

Resumo

O alívio da dor pericirúrgica é uma temática essencial em Medicina Veterinária, não só pela promoção do bem-estar dos animais, como de uma melhor recuperação da anestesia. O gato (*Felis silvestris catus*) é uma das espécies sobre as quais há um menor domínio do reconhecimento e do controlo da dor. Recentemente, foi desenvolvida a “Escala Multidimensional Composta Para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gato”, que constitui uma nova ferramenta no manejo da dor felina.

O presente estudo teve como objetivo a utilização da referida escala para comparar a eficácia de três protocolos analgésicos, administrados em gatas saudáveis (n=30), submetidas a ovariectomia eletiva. Para efeitos de avaliação de dor peri-cirúrgica consideraram-se as pontuações de dor no pré-cirúrgico (T0) e às 1h (T1), 2h (T2), 3h (T3), 4h (T4), 24h (T24) e 48h (T48) após a recuperação anestésica.

Os grupos de estudo – GR, GB e GRB – foram, respetivamente, pré-medicados com robenacoxib (SC, 2mg/Kg) (n=10), buprenorfina (EV, 0.02mg/Kg) (n=10) e a combinação de ambos os fármacos (n=10), 30-45 minutos antes da cirurgia. Durante o procedimento, monitorizaram-se variáveis fisiológicas, como a pressão arterial sistólica, a frequência cardíaca e a frequência respiratória. No pós-cirúrgico, pontuações de dor iguais ou superiores a 8, com avaliação clínica concordante, remetiam para analgesia de resgate (buprenorfina IM, 0,02mg/Kg). A análise estatística foi realizada com o *software* SAS 9.3 (SAS Institute, 2004), com recurso à análise de variância “One Way ANOVA”, ao teste de comparação de médias, utilizando um teste t, e ao teste de qui-quadrado.

Os resultados revelaram pontuações de dor mais elevadas no grupo GB, seguido do GR e, finalmente, do GRB. Quanto às analgesias de resgate, foram efetuadas em 2 gatas do grupo GR, 3 do grupo GB e 0 do grupo GRB. Ainda que não se tivesse encontrado diferença significativa entre os protocolos analgésicos, quando se analisaram as repetições das analgesias de resgate, verificou-se maior exigência das mesmas no grupo GB. Da análise das variáveis fisiológicas, retirou-se que apenas para a pressão arterial sistólica houve diferenças significativas entre grupos.

Concluiu-se que a analgesia multimodal se mostrou mais eficiente, embora ambos os protocolos com robenacoxib se tenham mostrado eficazes. Podemos também referir que a presente escala de dor permitiu uma pontuação fidedigna e uma abordagem à dor pós-cirúrgica do gato bem-sucedida.

Palavras-chave: gato, ovariectomia, dor, buprenorfina, robenacoxib.

Abstract

Perioperative pain relief is a major subject in veterinary practice as it determines the level of well being of the animals and provides a better anesthetic recovery. Nowadays there is still lack of knowledge about pain detection and management in the domestic cat (*Felis silvestris catus*). Recently a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats was developed and represents a new tool for feline pain management.

The purpose of the present study was to use this new pain scale in order to compare three different analgesic protocols in thirty healthy female cats (n=30) after ovariohysterectomy. Pain scores were considered before surgery (T0) and 1h (T1), 2h (T2), 3h (T3), 4h (T4), 24h (T24) and 48h (T48) after anesthetic recovery.

Study groups – GR, GB e GRB – were respectively pre-medicated 30-45 minutes before surgery with robenacoxib (SC, 2mg/Kg) (n=10), buprenorphine (EV, 0.02mg/Kg) (n=10) and their combination (n=10). Physiologic variables as respiratory rate, heart rate and systolic arterial blood pressure were continuously monitored during the procedure. After surgery cats would be having rescue analgesia (buprenorphine IM, 0,02mg/Kg) if pain scores were equal to or greater than 8. Statistical analysis of the present study was performed with statistical software SAS 9.3 (SAS Institute, 2004) using the analysis of variance "One way ANOVA", the t test and the chi-square test.

The results showed higher scores in GB group, followed by GR group and GRB group. Two cats needed rescue analgesia in GR group, three were rescued in GB group and none o the cats needed rescue analgesia in GRB group. We can't safely say that there are statistical significant differences among analgesic protocols as we had $p=0,06$. However GB group was the only one showing need to repeat rescue analgesia. Statistic analysis of the physiologic variables revealed statistical differences among groups only for systolic arterial blood pressure.

We concluded that multimodal analgesia was more effective. Nevertheless both protocols with robenacoxib were efficient. Thus we can accomplish that the multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats is a reliable pain scoring method and allowed a satisfactory approach to feline postoperative pain.

Key-words: cat, ovariohysterectomy, pain, buprenorphine, robenacoxib.

Índice

| | |
|---|-------|
| Índice de Figuras | xii |
| Índice de Tabelas | xiv |
| Índice de Siglas e Abreviaturas..... | xv |
| Lista de Símbolos | xvii |
| Glossário | xviii |
| Capítulo I - Relatório de Estágio | 1 |
| Capítulo II – Revisão Bibliográfica | 3 |
| 1. Introdução..... | 3 |
| 2. A Dor | 4 |
| 2.1. Definição..... | 4 |
| 2.2. Taxonomia | 4 |
| 2.2.1. Dor Fisiológica | 5 |
| 2.2.2. Dor Patológica | 5 |
| 2.2.3. Dor Aguda..... | 6 |
| 2.2.4. Dor Crônica..... | 6 |
| 2.2.5. Dor Neuropática..... | 6 |
| 2.2.6. Dor Visceral | 6 |
| 2.3. Neurofisiologia da Sensação Dolorosa | 7 |
| 2.3.1. Transdução..... | 8 |
| 2.3.1.1. Fibras Nervosas A β | 8 |
| 2.3.1.2. Fibras Nervosas A δ | 8 |
| 2.3.1.3. Fibras Nervosas C | 9 |
| 2.3.1.4. Fibras Nervosas Silenciosas | 10 |
| 2.3.2. Transmissão | 10 |
| 2.3.3. Modulação | 12 |
| 2.3.4. Projeção..... | 15 |
| 2.3.5. Percepção..... | 16 |
| 2.4. Avaliação da Dor..... | 19 |
| 2.4.1. Escalas de Dor..... | 21 |
| 2.4.1.1. Escalas de Dor Subjetivas ou Semi-Objetivas para Dor Aguda Cirúrgica e Traumática..... | 22 |
| 2.4.1.2. Escalas Unidimensionais – Descritiva Simples, Numérica e Analógica Visual | 23 |
| 2.4.1.3. Escalas de Dor Comportamentais para Dor Cirúrgica Aguda ou Dor Traumática.... | 23 |
| 2.4.1.4. Escala Multidimensional da Universidade Estadual Paulista (UNESP)..... | 25 |
| 2.4.2. Outros Métodos de Avaliação de Dor – Tecnologia Computacional | 28 |
| 2.5. Terapêutica Analgésica Farmacológica | 29 |

| | |
|---|----|
| 2.5.1. Opióides..... | 31 |
| 2.5.1.1. Recetores e Mecanismo de Ação..... | 31 |
| 2.5.1.2. Classificação dos Opióides | 32 |
| 2.5.1.2.2. Agonistas Parciais e Agonistas-Antagonistas..... | 35 |
| 2.5.1.2.3. Antagonistas | 38 |
| 2.5.2. Outros Analgésicos Centrais – Tramadol | 38 |
| 2.5.3. Agonistas α_2 -Adrenérgicos..... | 39 |
| 2.5.4. Antagonistas dos Recetores NMDA | 39 |
| 2.5.5. Anestésicos Locais | 40 |
| 2.5.6. Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINEs)..... | 40 |
| 2.5.6.1. Processo Inflamatório e Mecanismo de Ação dos AINEs | 41 |
| 2.5.6.2. Classificação dos AINEs | 42 |
| 2.5.6.3. Efeitos Adversos e Contraindicações dos AINEs | 43 |
| 2.5.6.4. Principais AINEs em Medicina Veterinária | 43 |
| 2.6. Estratégias Não-Farmacológicas na Analgesia | 45 |
| Capítulo III- Trabalho experimental | 48 |
| 3.1. Introdução..... | 48 |
| 3.2. Objetivo..... | 49 |
| 3.3. Materiais e Métodos..... | 49 |
| 3.3.1. Animais e Critérios de Inclusão | 49 |
| 3.3.2. Grupos de Estudo | 50 |
| 3.3.3. Protocolos Terapêuticos..... | 51 |
| 3.3.4. Técnica Cirúrgica | 52 |
| 3.3.5. Monitorizações Pré e Pós-Cirúrgicas | 53 |
| 3.3.5.1. Parâmetros Fisiológicos | 53 |
| 3.3.6. Avaliação da dor com a “Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos” | 53 |
| 3.3.7 Monitorização pós-cirúrgica dos Animais | 57 |
| 3.3.8. Análise dos resultados | 57 |
| 4. Resultados..... | 58 |
| 4.1. Pesos dos Animais e Duração da Cirurgia e da Anestesia..... | 58 |
| 4.2. Parâmetros Fisiológicos..... | 58 |
| 4.2.1. Temperaturas Inicial e Final | 58 |
| 4.2.2. Frequência Cardíaca..... | 58 |
| 4.2.3. Frequência Respiratória..... | 60 |
| 4.2.4. Pressão Arterial Sistólica Sistêmica | 61 |
| 4.3. Avaliação de Dor..... | 62 |

| | |
|--|----|
| 4.3.1. Pontuação de Dor | 62 |
| 4.3.2. Analgesia de Resgate | 63 |
| 5. Discussão | 65 |
| 5.1. Animais envolvidos no estudo e critérios de inclusão..... | 65 |
| 5.2. Tamanho da amostra | 65 |
| 5.3. Grupos de Estudo | 65 |
| 5.3.1. Variáveis Fisiológicas..... | 65 |
| 5.3.2. Protocolos Analgésicos..... | 69 |
| 6. Conclusões e Perspetivas Futuras..... | 73 |
| Bibliografia..... | 74 |
| Anexo 1 | 81 |
| Anexo 2 | 82 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Respostas à dor crónica | 5 |
| Figura 2 – Vias envolvidas na produção da sensação dolorosa | 8 |
| Figura 3 – Vias aferentes primárias de transmissão da dor. Primeira e segunda dor após estímulo nociceptivo (A). Abolição da primeira dor quando as fibras A δ são bloqueadas (B) e da segunda dor quando se bloqueiam as fibras C (C) | 9 |
| Figura 4 – Ilustração simplificada das fibras nervosas sensoriais e do seu trajeto para o gânglio dorsal e, posteriormente, pela via da raiz dorsal, para a substância cinzenta, na medula espinhal. Muitas das fibras A δ e C que inervam as vísceras fazem um trajeto comum com o dos nervos simpáticos, atravessando o gânglio simpático antes de atingir o gânglio da raiz dorsal | 10 |
| Figura 5 – Respostas das diferentes fibras nervosas aos estímulos | 11 |
| Figura 6 – Organização laminar do corno dorsal da medula espinhal. As fibras aferentes terminais dos nociceptores terminam nos neurónios de projeção. Os neurónios de projeção na lâmina I e V recebem o <i>input</i> direto das fibras A δ e indireto a partir das fibras C, via interneurónios da lâmina II..... | 13 |
| Figura 7 – Teoria do portão de controlo, esquema explicativo | 15 |
| Figura 8 – Vias ascendentes nociceptivas | 15 |
| Figura 9 – Vias descendentes nociceptivas | 17 |
| Figura 10 – Escala Analógica Visual..... | 23 |
| Figura 11 - Os três níveis de dor e correspondentes protocolos analgésicos, segundo a classificação da OMS | 29 |
| Figura 12 – Modos de ação dos 5 grupos de analgésicos..... | 31 |
| Figura 13 – Mecanismo de ação dos agonistas totais; exemplo da morfina..... | 33 |
| Figura 14 e Figura 15 - Analogia com o modelo chave-fechadura para ilustrar as interações com os recetores opióides, com uma curva dose-resposta. | 36 |
| Figura 16 e Figura 17– Internamento dos animais do estudo..... | 50 |
| Figura 18 – Avaliação do comportamento fora da jaula e aproximação ao animal | 55 |
| Figura 19 – Gata do grupo GR sem reação ao alimento húmido, às 3h após recuperação anestésica (à esquerda), e a comer alimento seco às 24h (à direita) | 55 |
| Figura 20 – Difusor Feliway® no internamento do estudo..... | 56 |
| Figura 21 – Gata do grupo GR, às 24h após a cirurgia, interagindo com os brinquedos..... | 57 |
| Figura 22 - Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado..... | 88 |

Índice de Gráficos

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 – Médias ajustadas das frequências cardíacas (bpm), por grupo. | 60 |
| Gráfico 2- Médias ajustadas da frequência respiratória (ccp), por grupo..... | 61 |
| Gráfico 3- Médias ajustadas da pressão arterial sistólica, por grupo..... | 62 |
| Gráfico 4- Médias ajustadas da pontuação de dor, por grupo..... | 62 |
| Gráfico 8 – Percentagens de tempo despendido em cada área clínica. | 81 |
| Gráfico 9 – Número de horas dedicadas a cada área clínica. | 81 |
| Gráfico 10 – Limiares nociceptivos térmicos (TT) após administração de 0,02mg/Kg de buprenorfina, pelas vias EV (n=6), IM (n=6) ou SC (n=5), a gatos conscientes | 91 |
| Gráfico 11 – Média \pm desvio padrão das pontuações de dor, obtidas através da escala visual analógica, de gatas (n=100) submetidas a OVH e com administração de buprenorfina (0,01mg/Kg) EV (n=25), IM (n=25), SC (n=25) e OTM (n=25)..... | 91 |
| Gráfico 12 – Concentração plasmática (ng/mL) (média \pm desvio-padrão) após administração de 0,02mg/Kg de buprenorfina, pelas vias EV (n=6), IM (n=6) ou SC (n=5), a gatos conscientes..... | 92 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Sistema de Graduação Preditiva | 22 |
| Tabela 2 – Escala Descritiva Simples | 23 |
| Tabela 3 – Escala Numérica | 23 |
| Tabela 4 – Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos | 26 |
| Tabela 5 – Desafios do Maneio da Dor em Felinos | 30 |
| Tabela 6 – Seletividade COX-1/COX-2 dos AINEs. | 43 |
| Tabela 7 – Parâmetros fisiológicos monitorizados e registados da sedação ao fim da cirurgia | 53 |
| Tabela 8 – Momentos de avaliação de dor e respetiva pontuação. | 54 |
| Tabela 9 – Médias e desvios-padrão dos pesos e da duração da cirurgia e da anestesia para os 3 grupos. | 58 |
| Tabela 10 – Médias e desvios-padrão das temperaturas inicial e final, dos 3 grupos. | 58 |
| Tabela 11 – Média \pm desvio padrão da frequência cardíaca, em cada momento cirúrgico, por grupo. | 59 |
| Tabela 12 – Média \pm desvio padrão da frequência respiratória, por grupo. | 60 |
| Tabela 13 – Médias ajustadas da pressão arterial sistólica, por grupo ^{a,b} | 61 |
| Tabela 14 – Médias ajustadas da pontuação de dor, por grupo ^{a,b} | 63 |
| Tabela 15 – Incidência de analgesias de resgate, por grupo. | 64 |
| Tabela 16 – Número de analgesias de resgate efetuadas, por grupo. | 64 |
| Tabela 17- Consequências patofisiológicas da dor. | 82 |
| Tabela 18 – Causas de dor frequentemente subestimadas | 83 |
| Tabela 19 - Classificação das fibras nervosas | 84 |
| Tabela 20 – Moduladores excitatórios ou inibitórios da transmissão sináptica | 84 |
| Tabela 21 – Dor Exagerada e Prolongada | 85 |
| Tabela 22 - Escala da Universidade de Melbourne | 86 |
| Tabela 23 - Forma simplificada da Escala de Dor Composta de Glasgow | 87 |
| Tabela 24 - Classificação dos Recetores Opióides e Seus Efeitos | 88 |
| Tabela 25 – Doses e vias de administração de opióides agonistas totais | 89 |
| Tabela 26 – Bloqueios anestésicos em pequenos animais | 90 |

Índice de Siglas e Abreviaturas

- ACTH – Hormona adrenocorticotrófica
- ADNc – Ácido desoxirribonucleico complementar
- AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides
- AMPA – Ácido amino-hidroxi-metil-isoxazolpropiónico
- ATP – Adenosina trifosfato
- BPM – Batimentos por minuto
- CCP – Ciclos cardio-pulmonares
- CGRP – Péptido relacionado com o gene da calcitonina
- COX – Ciclooxigenase
- CRI – Infusão Contínua (Continuous Rate Infusion)
- CRF – Fator de libertação da corticotropina
- DAG – Diacilglicerol
- DYN – Dinorfina
- EAV - Escala analógica visual
- EDS - Escala descritiva simples
- END – Endorfina
- ENK – Encefalina
- EV – Endovenosa
- FC - Frequência Cardíaca
- FFF - Feromona Facial Felina
- FR - Frequência Respiratória
- FSH - Hormona estimuladora Folicular
- GABA – Ácido gama-amino-butírico
- GAL – Galanina
- GB – Grupo buprenorfina
- GH – Hormona de Crescimento
- GR – Grupo robenacoxib
- GRB – Grupo robenacoxib+buprenorfina
- GCMPS – Escala de dor composta de Glasgow (*Glasgow Composite Measure Pain Score*)
- HETE e HPETE – Ácidos hidroxi- e hidroperoxitetraenóicos
- IL – Interleucinas
- IM – Intramuscular
- KAI - Cainato
- LT – Leucotrieno
- mGluR - Recetores metabotrópicos de glutamato
- NC - Recetor da nocicetina

NGF – Fatores de crescimento nervoso (*nerve growth factors*)
NMDA - N-metil-D-aspartato
OTM – Via de administração oral transmucosa
OVH – Ovariohisterectomia
p – Valor estatístico de p
PG - Prostaglandinas
PGS - Sistema de Graduação Preditiva
SC – Sub-cutânea
SE – Erro-padrão da média
SIRS – Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SOM – Somatostatina
SN – Sistema nervoso
SNC - Sistema nervoso central
SNP - Sistema nervoso periférico
SNA - Sistema nervoso autônomo
SNS - Sistema nervoso simpático
TENS – Estimulação elétrica nervosa transcutânea
TSH - Hormona estimuladora da tiróide
TNF- α - Fator de necrose tumoral α
TT – Limiar nociceptivo térmico
TX - Tromboxano
UMPS - Escala da Universidade de Melbourne (*University of Melbourne Pain Scale*)
VIP – péptido intestinal vasoativo

Lista de Símbolos

% - Percentagem

µg - Microgramas

< - Menor que

= - Igual

> - Maior que

± - Mais ou Menos

® - Símbolo de registo

kg - Kilogramas

mg - Miligramas

ml - Mililitros

mm - Milímetros

Glossário

Alodinia – dor causada por um estímulo que, normalmente, não é nocivo.

Analgesia – perda de sensibilidade à dor.

Analgesia multimodal – uso de fármacos analgésicos variados com diferentes mecanismos de ação, com o objetivo de se atingir uma analgesia otimizada.

Anestesia local – perda temporária de sensações numa determinada região do organismo, sem implicar perda de consciência.

Analgesia preventiva – administração de analgésicos antes da ocorrência do estímulo doloroso, de modo a prevenir a sensibilização e o “wind-up”, promovendo uma melhor analgesia pós-cirúrgica.

Hiperalgisia primária: resposta exagerada a um estímulo nocivo, no local da lesão.

Hiperalgisia secundária: resposta exagerada a um estímulo nocivo, na região adjacente à lesão.

Hiperestesia – sensibilidade aumentada aos estímulos.

Hipoalgisia – sensibilidade à dor diminuída.

Nociceção – processo fisiológico que leva à percepção de dor.

Nociceptores - diferentes recetores periféricos para a nociceção.

Plasticidade neural: capacidade de modificação das funções do sistema nervoso face a diferentes estímulos ambientais.

Stresse – resposta biológica a fatores que põem em causa a homeostase, levando a que o indivíduo não desenvolva uma resposta adaptativa satisfatória, com uma tensão fisiológica que pode predispor para alterações patológicas.

“Wind-up”: sensibilização dos nociceptores e das vias periféricas e centrais, causando um incremento na magnitude percebida da dor e conduzindo a hiperestesia central.

Capítulo I - Relatório de Estágio

O meu estágio curricular teve lugar no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa (HEFMV-ULisboa). Decorreu entre os dias 17 de Setembro de 2012 e 15 de Março de 2013. O estágio incidiu, sobretudo, nas áreas de Clínica, Imagiologia e Cirurgia de pequenos animais (Gráficos 8 e 9, Anexo 1). Esteve organizado em turnos rotativos de 8 horas – horários das 9-17h e das 13-21h. No caso da área de Internamento, os turnos eram de 24h. Todas as atividades desenvolvidas pelos estagiários tiveram a supervisão de um médico assistente responsável e/ou de enfermeiros/auxiliares veterinários. No total, realizei cerca de 1200 horas de estágio.

Na área de Medicina Interna, realizei um total de cerca de 456 horas. As tarefas consistiam em receber o doente, pesá-lo, dirigi-lo para a sala de consulta, identificar o estímulo iatrotrópico, construir a anamnese e realizar o exame físico. Recolhidos estes dados, apresentá-los-ia ao clínico responsável. Na presença do mesmo, durante as consultas, tive a oportunidade de administrar vacinas e medicação, colocar os animais a soro, realizar colheitas de sangue, urina e outras amostras biológicas, prescrever receitas, entre outras atividades. No final de cada consulta, se pertinente, havia discussão do caso clínico e esclarecimento de dúvidas.

Em termos de especialidades, assisti a consultas de oncologia, endocrinologia, dermatologia, oftalmologia, neurologia e comportamento animal. Participei ainda em casos urgentes – animais traumatizados, em choque, convulsivos, dispneicos –, procurando auxiliar os médicos assistentes a nível de técnicas de reanimação, disponibilização da via endovenosa e dos fármacos necessários, aquecimento dos doentes hipotérmicos, entre outros.

Na área da Imagiologia, realizei cerca de 88 horas, divididas pelos diferentes exames imagiológicos que o hospital disponibiliza: radiografia, tomografia axial computadorizada (TAC), ecografia e endoscopia. Tive, assim, a oportunidade de ajudar a posicionar o animal, participar e monitorizar a anestesia e interpretar as imagens obtidas.

Na área da cirurgia, estive presente cerca de 272 horas, abrangendo a área de ortopedia, tecidos moles e punções ecoguiadas. O dia começava com a receção dos animais a serem intervencionados pelas 9h e acomodação dos mesmos no internamento, até ao momento da cirurgia. Tive a oportunidade de realizar várias tarefas relacionadas com a preparação do animal para o procedimento cirúrgico: administrar pré-medicação, cateterizar, com o objetivo de realização de fluidoterapia, intubar e auxiliar na assepsia da(s) zona(s) a ser(em) intervencionada(s). Quanto à cirurgia propriamente dita, tive a possibilidade de desempenhar variadas tarefas como: ajudante de cirurgião, auxiliando nas suturas, facultando material e facilitando acessos cirúrgicos; anestesista nos períodos pré-, intra- e

pós-cirúrgico, monitorizando os parâmetros vitais; circulante, facultando o que fosse necessário (material cirúrgico, soro/colóide, fármacos); cirurgiã, sempre supervisionada pelo cirurgião responsável, realizando ovariohisterectomias de gata e cadela e orquiectomias de gato e cão. Nas consultas de pós-cirúrgico, realizei pensos simples, inspecionei a sutura/processo de cicatrização, retirei pontos e auxiliiei na realização de pensos mais elaborados, como o penso de Robert Jones.

No Internamento, as tarefas do estagiário passavam pelos cuidados médicos, mas também pela garantia do conforto dos animais. Quanto aos serviços médicos, cabia ao estagiário preparar e administrar a medicação indicada nas fichas dos doentes, elaboradas pelo clínico responsável pelo internamento; verificar se os catéteres estavam patentes e substituí-los, caso não estivessem, para que a fluidoterapia se realizasse convenientemente; recolha de sangue para análise e monitorização da glicémia; recolha de urina para análise; monitorização da pressão arterial; avaliação do estado geral (frequência cardíaca, frequência respiratória, pulso, coloração das mucosas, temperatura). Era também tarefa do estagiário do internamento a monitorização mais sistemática do doente crítico, submetido a transfusão (sangue, plasma), ou vítima de reações adversas (medicação, vacinas, envenenamentos).

Quanto a tarefas relacionadas com o bem-estar dos animais, realizei mudas e limpezas de camas, facultei bebida e alimentação, passeios regulares com os cães e muda dos *litters* do gatos e, tão ou mais importante, dei carinho aos doentes.

Ao fim dos 6 meses de estágio, pude concluir que tirei partido daquilo que o HEFMV-ULisboa oferece de serviços em prol da minha formação como futura médica veterinária. O facto de ser um local bastante equipado, não só em termos de material como de profissionais, permitiu que, enquanto estagiária, pudesse acompanhar os casos clínicos desde o início até à sua resolução. Muitos dos casos eram, inclusivamente, referenciados de outros centros de atendimento médico-veterinário que não ofereceriam as condições necessárias/suficientes para a resolução dos casos clínicos. Concluindo, o meu estágio no HEFMV-ULisboa contribuiu para o desenvolvimento do meu raciocínio clínico, treinou-me no contacto com os proprietários, preparou-me para situações mais angustiantes e desagradáveis (ex.: eutanásias, proprietários de temperamento difícil) e estimulou-me para a minha futura vida profissional.

Capítulo II – Revisão Bibliográfica

1. Introdução

Apesar da frequência das situações em que é observada, a dor é uma sensação difícil de caracterizar e avaliar. Ao contrário dos sentidos, como a visão e a audição, em que um determinado estímulo provoca uma sensação específica e reproduzível, uma grande diversidade de estímulos podem produzir dor com sensações resultantes muito variáveis. Por outro lado, manifesta-se de forma distinta, conforme os indivíduos, e até a nível individual, dependendo da própria experiência emocional (Gogny, 2006).

Nas últimas décadas, pode dizer-se que tem havido uma grande evolução no estudo da analgesia, com melhorias substanciais na prática clínica. O desenvolvimento de estratégias de manejo da dor requer um conhecimento básico da fisiologia da dor, incluindo os diferentes estímulos nocivos, as vias neuronais envolvidas no seu processamento, a resposta do sistema nervoso e as consequências sistémicas. Assim, poder-se-á antecipar e reconhecer a dor de forma mais facilitada, otimizando meios farmacológicos e técnicas hipalgésicas para o seu manejo (Lamont, Tranquili & Grimm, 2000).

À semelhança da medicina humana mas num menor grau, a investigação da analgesia veterinária recorre às escalas de dor para caracterizar e analisar a dor dos doentes. Embora não sendo perfeitas, dada a sua subjetividade e por se tratarem de doentes sem capacidade de comunicação verbal, estas ferramentas constituem um método necessário para o conhecimento sobre o alívio da dor após a administração de fármacos analgésicos (Mathews, 2000). Nos felinos, esta tarefa ainda se torna mais desafiante, dado o seu comportamento natural peculiar, que dificulta o reconhecimento da dor, o metabolismo particular dos fármacos e a escassez de substâncias analgésicas aprovadas (Robertson, 2009).

Considerando a problemática da dor peri-cirúrgica em Gato (*Felis silvestris catus*), é neste sentido que o presente trabalho se irá debruçar, visando contribuir para o estudo da analgesia neste período e nesta espécie.

2. A Dor

2.1. Definição

O conceito de dor tem sido, e continua a ser, difícil de definir. A sua complexidade é posta em destaque pela miríade de eventos neuroquímicos, periféricos, centrais, neuroanatômicos e bioquímicos envolvidos na produção de dor (Muir, 2009a).

A dor foi definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) (1994) como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma real ou potencial lesão tecidual.

A dor não é nocicepção – deteção de lesão tecidual por recetores especializados – mas a experiência consciente da nocicepção, a qual é apenas em parte determinada pelo estímulo indutor – mecânico, térmico, químico ou elétrico – da ativação das vias neurais aferentes. A dor engloba a nocicepção – percepção da dor, o sofrimento e os comportamentos relacionados com a dor (Muir, 2009a). É a consciência de um desconforto agudo ou crónico, de diferentes níveis de gravidade, resultado de lesão, doença, ou alteração emocional. Evidencia-se por alterações biológicas e comportamentais, sendo uma experiência subjetiva acompanhada de estados de medo, ansiedade e pânico (Hellyer *et al.*, 2011). Pode variar em intensidade (leve, moderada ou grave), qualidade (aguda, abrasadora ou fastidiosa), duração (transitória, intermitente ou persistente) e sede/localização (superficial ou profunda, localizada ou difusa) (Woolf, 2004).

A incapacidade de comunicar verbalmente não nega o facto de a dor existir (Hellyer *et al.*, 2011). Pode ocorrer na ausência de estímulo a partir dos nociceptores periféricos (membros fantasma, dor induzida pelo SNC) e depende, embora não sendo por eles limitada, do estímulo sensorial somático e visceral, sendo também condicionada por sugestões do ambiente e da memória. O estudo da dor engloba todas as ciências biológicas básicas, especialmente anatomia, fisiologia, farmacologia e patologia. Assim, uma apreciação funcional destas áreas, envolvidas no desenvolvimento, na transmissão e no reconhecimento do estímulo doloroso é fundamental para o entendimento da dor (Muir, 2009a).

2.2. Taxonomia

Cada categoria considerada pretende sugerir uma potencial causa de dor, a sua gravidade e a terapêutica mais apropriada. Embora as categorias sejam descritivas, nenhum destes métodos identifica os mecanismos responsáveis pela dor e portanto não vão no sentido de uma aproximação terapêutica. À medida que estes mecanismos são estudados e se tornam compreendidos, poder-se-ão então implementar planos terapêuticos. Até lá, o melhor modo de categorizar a dor é entender a sua evolução desde puramente fisiológica e protetora a patológica e prejudicial (Muir, 2009a).

2.2.1. Dor Fisiológica

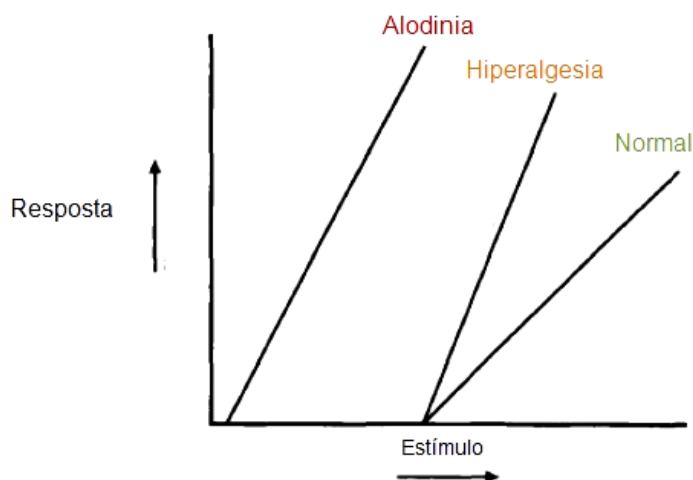
A dor fisiológica faz parte dos mecanismos de defesa do organismo, ocorrendo após a maioria dos estímulos nocivos, sendo distinta da dor resultante de lesão tecidual ou nervosa (Lamont *et al.*, 2000). É referida também como dor nociceptiva, uma vez que depende da ativação de recetores (nociceptores) periféricos de elevado limiar de ação, por pressão excessiva, calor, frio, irritação química ou elétrica (Muir, 2009a), sendo apenas suscitada quando um estímulo doloroso intenso ameaça lesionar os tecidos (Lamont *et al.*, 2000). Este é o tipo de dor que o animal sente quando, de forma fugaz, entra em contacto com uma entidade nociva. Trata-se de uma dor altamente localizada, transitória, como um aviso de perigo potencial de dano tecidual, cuja intensidade está relacionada com o reflexo de retirada (Muir, 2009a).

2.2.2. Dor Patológica

Segundo Muir (2009a), a dor patológica ocorre tanto na presença, como na ausência, de um estímulo. Na presença de um estímulo inócuo (alodinia), produzindo frequentemente uma resposta exagerada (hiperalgesia) e prolongada (hiperpatia) (Figura 1). Na maioria das situações, o estímulo doloroso não é transitório e está associado a inflamação tecidual e lesão nervosa significativos (Lamont *et al.*, 2000). A dor patológica pode surgir a partir de diferentes tecidos e pode ser classificada como inflamatória ou neuropática (Klaumann, Wouk & Sillas, 2008).

Os traumas extensos ou crónicos têm um impacto significativo na qualidade de vida, muito para além de uma ação protetora, pondo em causa a homeostase e iniciando alterações patofisiológicas (Tabela 17, Anexo 2), com comportamentos anormais e inesperados, que podem contribuir para uma decisão clínica como a eutanásia (Muir, 2009a).

Figura 1 - Respostas à dor crónica (Adaptado de Lamont *et al.*, 2000).



2.2.3. Dor Aguda

A dor aguda surge normalmente quando ocorre trauma ou inflamação, sendo o exemplo mais comum a dor pós-cirúrgica. Apesar de não ter a função protetora da dor fisiológica, acaba por ter um papel adaptativo, facilitando a cura (Lamont *et al.*, 2000). É uma dor que cede pela instituição de terapêutica adequada, tendendo a ser auto-limitante (Muir, 2009a).

2.2.4. Dor Crónica

A dor crónica é a que persiste para além de 3 a 6 meses (Lamont *et al.*, 2000) e para além do período de resolução esperado (Muir, 2009a). A resposta à dor é tipicamente exagerada em termos de duração e/ou amplitude (Lamont *et al.*, 2000). Esta dor causa sofrimento, põe em causa o bem-estar e é de maneio mais difícil que a dor aguda (Stilwell, 2009). A IASP incorporou mais de 200 quadros clínicos na classificação de dor crónica, sendo as mais relevantes em Medicina Veterinária a dor oncológica, a osteoarticular e a dor pós-amputação (dor do membro fantasma) (Lamont *et al.*, 2000).

2.2.5. Dor Neuropática

Redefinida pela IASP, em 2011, como causada por lesão ou doença do sistema somatossensorial (“*pain caused by a lesion or disease of the somatosensory system*”), a dor neuropática é uma dor não responsiva aos tratamentos mais comuns, descrita como abrasadora, lancinante, possivelmente associada a défices motores (Muir, 2009), alodinia e hiperpatia (Lamont *et al.*, 2000).

2.2.6. Dor Visceral

As vísceras raramente são expostas a agressões externas, quando se faz comparação com a exposição a que a pele está sujeita. Contudo são mais frequentemente alvo de quadros patológicos e a função protetora da resposta dolorosa nesta situação não é tão óbvia (Lamont *et al.*, 2000).

Aparentemente não há fibras nociceptivas específicas nas vísceras. Os estímulos dolorosos aferentes são transmitidos pelas fibras A δ e C, que percorrem as vias simpáticas e parassimpáticas. As fibras nervosas aferentes parassimpáticas, principalmente as vagais e esplâncnicas, são também responsáveis pela transmissão de estímulos dolorosos dos órgãos viscerais, incluindo o cólon distal e a bexiga. Esta diferença (transmissão pelas vias simpática e parassimpática) leva a que os estímulos provenientes das vísceras possam não ser percecionados. Assim, clampagens, cauterizações e incisões são situações que podem não estar associadas a dor visceral (Muir, 2009a). Clinicamente, as lesões viscerais graves como perfuração ou processos neoplásicos são, frequentemente, não dolorosos. Contudo, a inflamação (ex.: cistite, pancreatite) generalizada ou difusa, a isquémia (ex.: enfarte), o estiramento ou a dilatação (ex.: torção gástrica) promovem dor grave, associada a um

componente simpático (taquicárdia, taquipneia), processos estes que podem não ser graves e de mau prognóstico (Muir, 2009a; Lamont *et al.* 2000).

Trata-se de uma dor descrita como difusa (sem localização definida). Sabe-se também que este tipo de lesões viscerais ativa uma importante população de nociceptores silenciosos no intestino e na bexiga, responsáveis por mecanosensibilidade em resposta à contractilidade muscular lisa inócua (Muir, 2009a).

Segundo a American Animal Hospital Association/American Association of Feline Practitioners (AAHA/AAFP), há afeções e procedimentos nos quais o grau de dor que o animal experiencia não é claro, sendo assim negligenciadas e subestimadas como causas de dor (tabela 18, Anexo 2) (Hellyer, Rodan, Downing, Hagedorn, & Robertson, 2007). São exemplos dessa situação alterações viscerais (gastrointestinais e urogenitais), do SNC e dermatológicas. O manejo específico destes casos pode incluir abordagens farmacológica e não farmacológica ou até, simplesmente, uma manipulação mais cuidadosa do doente (Hellyer *et al.*, 2007).

Algumas doenças reconhecidas como causadoras de dor em cães parecem estar subestimadas, no que diz respeito ao gato. Refere-se, por exemplo, a osteoartrite, doenças intervertebrais discais e espondilose. As alterações comportamentais que daí advêm são interpretadas como próprias do gato idoso e não como comportamentos relacionados com dor. Os cães e gatos que apresentam alterações comportamentais têm muitas vezes uma alteração patológica dolorosa subjacente. Um exemplo é o caso do gato que urina inapropriadamente que poderá ter em curso uma doença do aparelho urinário inferior. Nestes casos, o manejo da dor tem um papel importante na terapêutica (Hellyer *et al.*, 2007).

2.3. Neurofisiologia da Sensação Dolorosa

Os nervos periféricos podem ser considerados como uma extensão do sistema nervoso central (SNC), consistindo em fibras nervosas sensitivas, motoras e autonómicas. Podem ser considerados como os “fios elétricos” através dos quais a informação sensorial e motora é transmitida. As terminações das fibras nervosas e sensitivas reconhecem e transformam (transdução) estímulos ambientais em sinais elétricos (potenciais de ação) que são conduzidos (transmissão) ao corno dorsal da medula espinhal, onde são imediatamente modificados (modulação) e transmitidos (projeção) para o tronco cerebral e cérebro. O sinal é então integrado, reconhecido, identificado (percepção) e transformado (modulação secundária) em experiências de auto-preservação e respostas motoras protetoras (Figura 2) (Muir, 2009a).

De forma simplificada, pode falar-se de uma cadeia de 3 neurónios: o neurónio de primeira ordem, com origem na periferia e projetando-se para a medula espinhal; o neurónio de

segunda ordem, que ascende pela medula espinhal; o neurónio de terceira ordem, que se projeta para o córtex cerebral (Klaumann *et al.*, 2008).

Figura 2 – Vias envolvidas na produção da sensação dolorosa (Imagem adaptada de: http://norjalainenmetsakissa.fi/index_e.php)



2.3.1. Transdução

A deteção de estímulos, tanto inócuos como nocivos, é levada a cabo por terminações nervosas que transformam os estímulos ambientais em sinais elétricos, denominados de *potenciais de ação*. Estes nociceptores variam na sua sensibilidade a estímulos mecânicos, térmicos e químicos (baixo a elevado limiar de ação), promovendo respostas a estas sensações. O estímulo mínimo necessário para desencadear um potencial de ação a partir de um recetor sensorial periférico considera-se o seu *limiar* (Muir, 2009a).

Estão descritas várias classes de nociceptores: os mecânicos, os térmicos, os polimodais e os silenciosos (Lemke, 2004).

2.3.1.1. Fibras Nervosas A β

Os nociceptores mecânicos respondem a toque, vibração, pressão, movimento e proprioção através das fibras nervosas A β . Estas são fibras espessas e mielinizadas, que transmitem esta informação sensorial inócua ao SNC de forma rápida (30-70m/s) (Muir, 2009a; Lemke 2004).

2.3.1.2. Fibras Nervosas A δ

As fibras A δ podem ser de baixo (<75%) e elevado limiar (>25%) de excitabilidade e conduzem impulsos relacionados com estímulos mecânicos e térmicos, sendo por isto denominadas nociceptores mecano-térmicos. São pouco mielinizadas e de médio diâmetro, transmitindo a informação ao SNC de forma relativamente rápida (3-30m/s) Estão

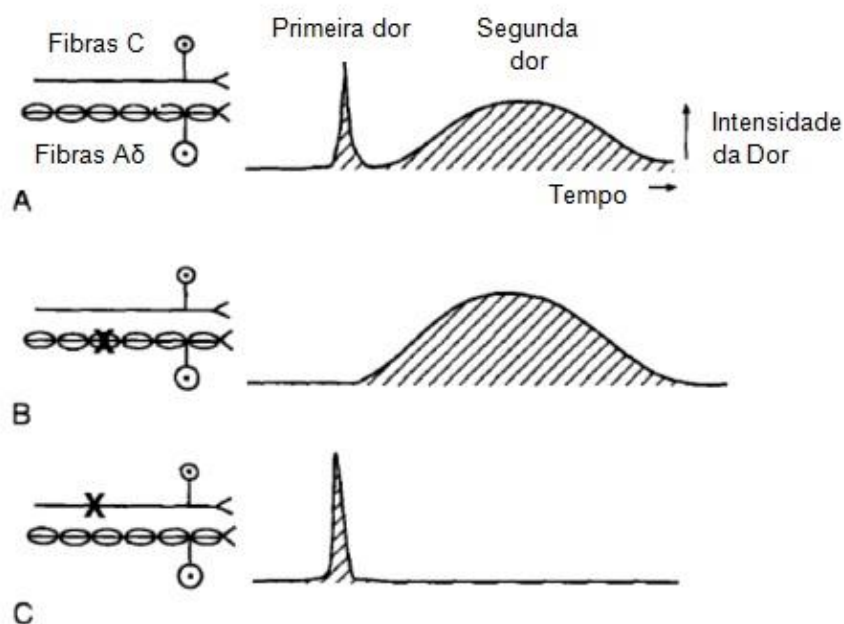
associadas ao processo de iniciação da dor – dor primária ou “primeira dor” (Figura 3) (Muir, 2009a; Lemke 2004).

2.3.1.3. Fibras Nervosas C

A maioria destas fibras possui elevado limiar de excitabilidade e são polimodais respondendo a vários tipos de estímulos (mecânicos, térmicos, químicos). São desmielinizadas, de pequeno diâmetro e conduzem os impulsos de forma lenta (<3m/seg). A sua ativação é responsável pelo desencadear da dor secundária (Figura 3), de estabelecimento lento, segundos após a primeira dor (fibras A δ) (Lemke 2004; Klaumann *et al.*, 2008; Muir, 2009a). Esta dor produz um género de ardor e a lesão tecidual e a inflamação, sinais clínicos evidentes, intensificam a sensação dolorosa – ativação e sensibilização de nociceptores – produzindo hiperalgesia (Muir, 2009a).

As terminações das fibras nervosas A δ e C são livres e localizam-se na pele, no tecido subcutâneo, perioste, articulações, músculos e vísceras. São essenciais para a deteção de todas as sensações dolorosas. Aproximadamente 75% dos nociceptores A δ e 10-15% dos C respondem a estímulos de baixa intensidade. Os restantes respondem apenas a estímulos de elevada intensidade, potencialmente ameaçadores/lesivos dos tecidos. As fibras A δ apresentam limites de despolarização superiores às das fibras C, fornecendo informação mais discriminada ao SNC. A ativação das fibras A δ e C ocorre aquando da produção de dor aguda (Muir, 2009a).

Figura 3 – Vias aferentes primárias de transmissão da dor. Primeira e segunda dor após estímulo nociceptivo (A). Abolição da primeira dor quando as fibras A δ são bloqueadas (B) e da segunda dor quando se bloqueiam as fibras C (C) (adaptado de: Lamont *et al.* 2000).



Os canais de sódio são os responsáveis pela despolarização membranar e pela condução do impulso destas 3 fibras aferentes. As nociceptivas A δ e C apresentam um canal de sódio (tetrodoxina-resistente) diferente das não-nociceptivas A β (tetrodoxina-sensíveis), o que pode representar um potencial alvo de intervenção terapêutica (Lemke, 2004).

2.3.1.4. Fibras Nervosas Silenciosas

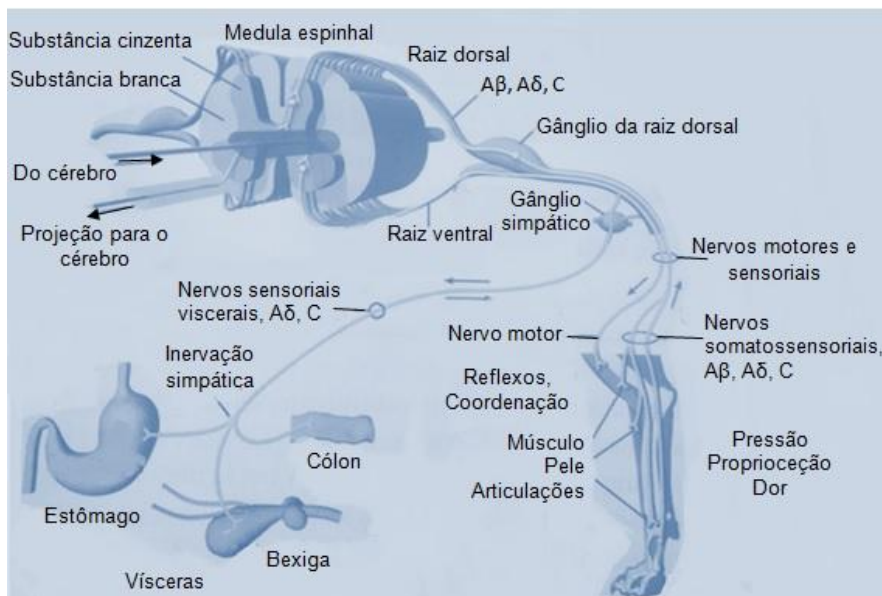
As fibras A δ e C contêm nociceptores “silenciosos” ou “adormecidos”, que podem ser ativados aquando de eventos de lesão tecidual, através do estímulo químico dos mediadores inflamatórios. Estes nociceptores respondem a estímulos mecânicos e térmicos apenas depois de serem ativados (Muir, 2009a; Lemke 2004) e têm um papel importante na hiperalgesia e alodinia (Stilwell, 2009).

2.3.2. Transmissão

Os potenciais de ação sensoriais e motores para e a partir da medula espinhal, respetivamente, são transmitidos pelos nervos periféricos. Estes são categorizados de acordo com a sua anatomia, dimensão e velocidade média de condução (Muir, 2009) (Tabela 19, Anexo 2).

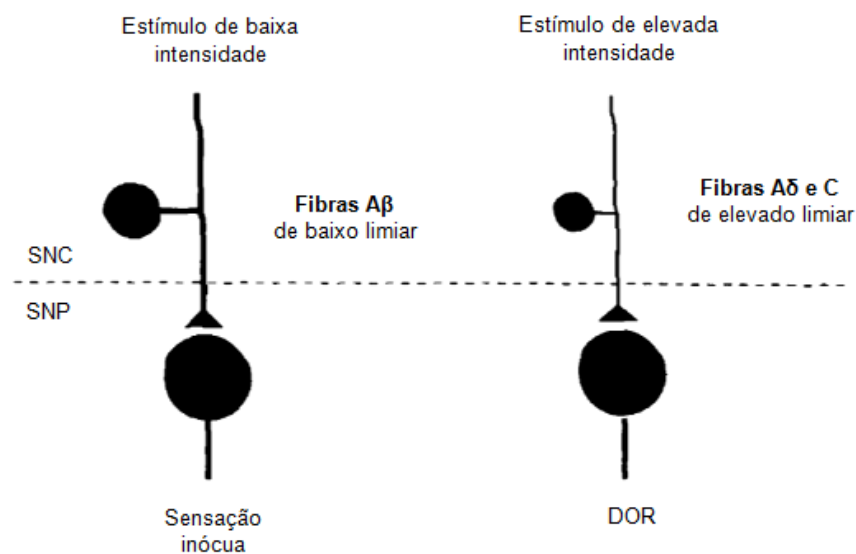
Os nervos periféricos contêm fibras aferentes (sensoriais) e eferentes (motoras), cujos corpos celulares aferentes se encontram no gânglio da raiz dorsal. O processo sensorial diverge em múltiplos ramos, culminando em terminais nervosos especializados (baixo limiar) ou livres (elevado limiar). As fibras aferentes dos nervos periféricos formam a raiz dorsal e as fibras eferentes da medula espinhal formam a raiz ventral (Figura 4).

Figura 4 – Ilustração simplificada das fibras nervosas sensoriais e do seu trajeto para o gânglio dorsal e, posteriormente, pela via da raiz dorsal, para a substância cinzenta, na medula espinhal. Muitas das fibras A δ e C que inervam as vísceras fazem um trajeto comum com o dos nervos simpáticos, atravessando o gânglio simpático antes de atingir o gânglio da raiz dorsal (adaptado de: Muir, 2009a).



A área cutânea inervada pela raiz dorsal denomina-se *dermatomo*, verificando-se a convergência de dermatomos adjacentes de modo a minimizar os défices sensoriais que podem ocorrer como resultado de lesões na raiz dorsal. Uma vez ativado um nervo aferente periférico e após transdução para um potencial de ação este é transmitido ao corno dorsal da medula espinhal. Em condições normais a informação sensorial inócua é transmitida pelas fibras A β ; as fibras A δ , fracamente mineralizadas, transmitem informação sensorial inócua e alguma nociva; mas são as fibras C, desmielinizadas, as responsáveis maioritárias pela transmissão da informação sensorial nociva (Figura 5) (Klaumann *et al.*, 2008; Muir, 2009a).

Figura 5 – Respostas das diferentes fibras nervosas aos estímulos (adaptado de: Lamont *et al.*, 2000)



A área recetora define a área inervada por uma única fibra nervosa sensitiva. As áreas recetoras compostas por nociceptores de elevado limiar consistem em coleções de 2 a 20 pontos, cada um com uma área inferior a 1mm². No caso das fibras C as áreas recetoras são muito mais pequenas que no caso das A δ , verificando-se uma sobreposição considerável das mesmas. As fibras nociceptivas aferentes das vísceras da cavidade torácica e abdominal são escassas, quando comparadas com as cutâneas, e representam menos de 10% do estímulo sensorial nervoso na medula espinhal. Além disto, o pequeno número de fibras viscerais aferentes inerva uma muito maior área e demonstra uma sobreposição de quase 100%, o que ajuda a explicar a natureza difusa das sensações dolorosas viscerais (Muir, 2009a).

Os corpos celulares das fibras nervosas periféricas aferentes estão localizados nos gânglios da raiz dorsal dos nervos espinhais e nos gânglios sensoriais dos nervos craniais (V, VII, IX e X). Os ramos nervosos dividem-se à medida que deixam o corpo celular, com um ramo fazendo um percurso central na medula espinhal e o outro ramo através do nervo periférico formado e suas divisões, até atingir as terminações nervosas sensoriais na pele, tecido

subcutâneo, músculos, ossos e articulações. Estes ramos denominam-se fibras sensoriais somáticas. Alguns dos nervos aferentes sensoriais acompanham nervos simpáticos e parassimpáticos para inervarem as vísceras, sendo denominados por isso fibras nervosas sensoriais viscerais (Muir, 2009a).

Os corpos celulares dos gânglios da raiz dorsal produzem uma variedade de enzimas e neurotransmissores importantes na transmissão do sinal e para a viabilidade das células nervosas. De entre as substâncias neuroquímicas mais prevalentes destacam-se a substância P, o péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP – *calcitonin gene-related peptide*), a colecistoquinina, a somatostatina (SOM), o péptido intestinal vasoactivo (VIP), a bombesina, a galanina (GAL), a dinorfina (DYN), a endorfina (END), a encefalina (ENK) e o fator de libertação da corticotropina (Muir, 2009a).

2.3.3. Modulação

Os impulsos sensoriais nervosos periféricos são modulados – amplificados ou suprimidos – na medula espinhal, que se divide em substância branca (axónios e fibras nervosas) e substância cinzenta (células nervosas) (Muir, 2009a).

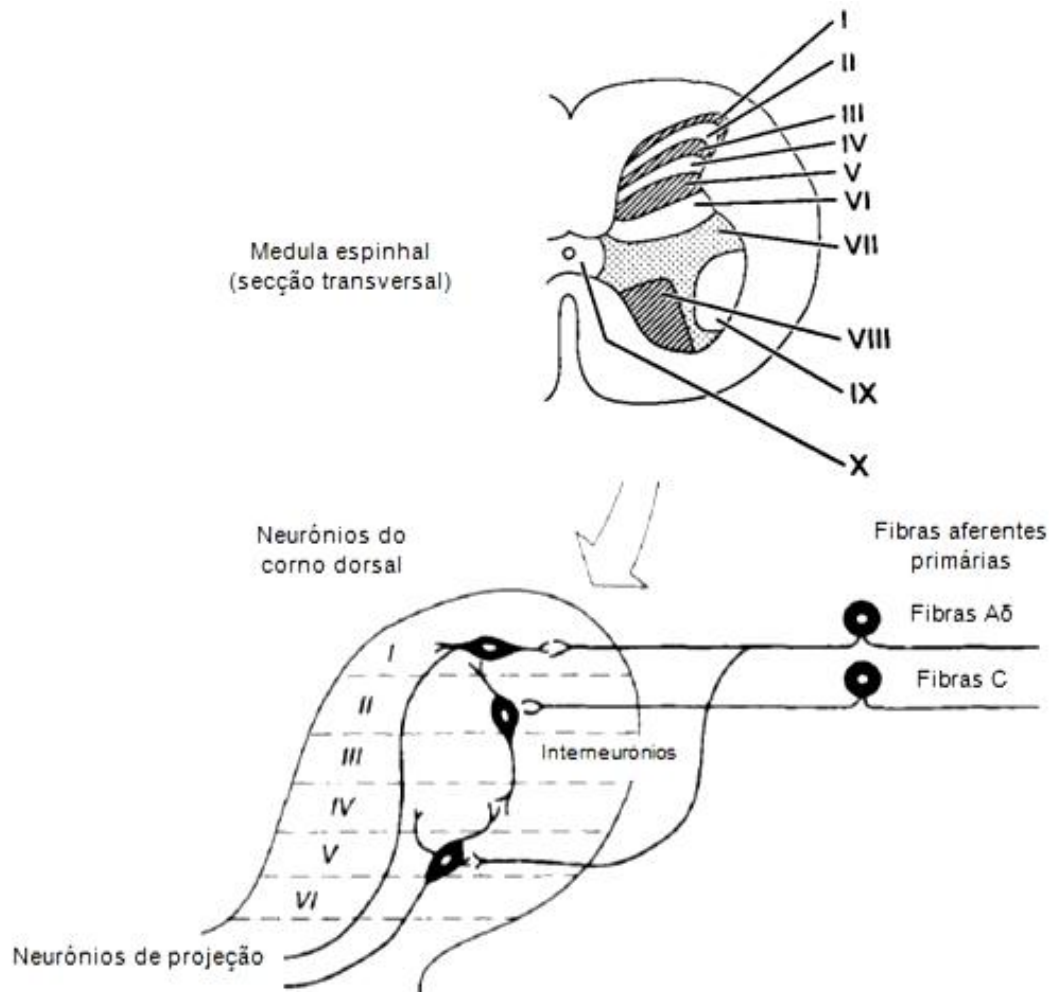
A substância cinzenta está dividida em 3 regiões distintas: corno dorsal, zona intermédia e corno ventral (Muir, 2009a).

Quanto ao corno dorsal, é com os seus neurónios que as fibras aferentes de primeira ordem fazem conexões diretas ou indiretas. Podem encontrar-se três diferentes populações de neurónios: os interneurónios, subdivididos em excitatórios e inibitórios; os neurónios propioespinhais, que se estendem por múltiplos segmentos espinhais e estão envolvidos com a atividade reflexa; os neurónios de projeção (dinâmicos de largo espectro) que participam na transmissão rostral através da medula espinhal até centros supraespinhais, como o mesencéfalo e o córtex (Klaumann *et al.*, 2008)

O corno ventral possui interneurónios e neurónios motores que controlam a função da musculatura esquelética, e a zona intermédia contém neurónios pré-ganglionares autonómicos que controlam as vísceras e transmitem a informação a centros superiores (Muir, 2009a).

Os neurónios nociceptivos, de segunda ordem, encontram-se organizados em 10 camadas ou lâminas (lâminas de *Rexed*) (Figura 6), com base na presença de células neuronais com funções semelhantes (Lemke, 2004; Muir, 2009a). As lâminas I a VI compõem o corno dorsal, a lâmina VII compõe a zona intermédia e as VIII e IX o corno ventral. (Muir, 2009a). As lâminas I, II e V do corno dorsal são as mais envolvidas na percepção de dor (Stilwell, 2009). Estas lâminas estendem-se a todo o comprimento da medula espinhal e fundem-se cranialmente na medula. A lâmina X rodeia o canal central da medula espinhal (Muir, 2009a).

Figura 6 – Organização laminar do corno dorsal da medula espinhal. As fibras aferentes terminais dos nociceptores terminam nos neurónios de projeção. Os neurónios de projeção na lâmina I e V recebem o *input* direto das fibras A δ e indireto a partir das fibras C, via interneurónios da lâmina II (adaptado de: Lamont *et al.*, 2000).



A substância branca, que contém os axónios da medula espinhal, está anatomicamente dividida em 3 pares de colunas espinhais bilaterais, que transmitem a informação para o cérebro e a partir do mesmo. As colunas dorsais, mediais ao corno dorsal, transmitem informação sensorial somática à medula; as colunas laterais, laterais à substância cinzenta, transmitem informação sensorial somática ao cérebro e contêm fibras nervosas de centros de controlo sensoriais, motores e autonómicos, no cérebro; as colunas ventrais, mediais ao corno ventral, são compostas por neurónios que descem a partir do cérebro e controlam a musculatura esquelética (Muir, 2009a).

A informação conduzida pelos vários tipos (A β , A δ e C) de fibras nervosas sensoriais periféricas é transmitida para as várias lâminas, onde péptidos (substância P, CGRP, SOM, neuropeptido Y, GAL), aminoácidos excitatórios (glutamato, aspartato) e inibitórios (ácido gama-amino-butírico [GABA], glicina), óxido nítrico [NO], prostaglandinas, trifosfato de adenosina [ATP], opióides endógenos e monoaminas (serotonina, norepinefrina) atuam ao

nível de recetores neuronais excitatórios (ácido amino-hidroxi-metil-isoxazolpropiónico [AMPA], cainato [KAI], N-metil-D-aspartato [NMDA]) e inibitórios (GABA, glicina), que transmitem a informação sensorial ao cérebro (Muir, 2009).

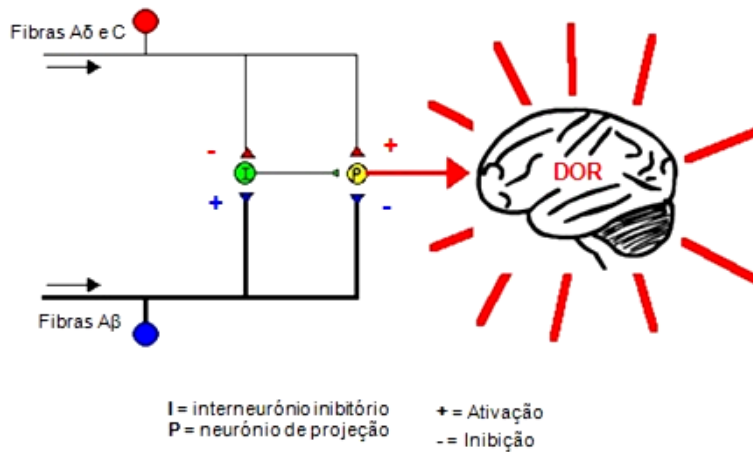
O glutamato é o neurotransmissor excitatório primário, a nível do corno dorsal, e liga-se aos recetores AMPA, localizados na membrana pós-sináptica dos neurónios de projeção. Também os neuropeptídeos se ligam a vários tipos de recetores na membrana pós-sináptica. No caso de estímulo aferente intenso, a ativação prolongada dos AMPA e dos recetores neuropeptídicos leva a despolarização progressiva da membrana pós-sináptica e a ativação de tipos adicionais de recetores de glutamato. De referir que a ativação de um tipo específico de recetor de glutamato – recetor NMDA – desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da sensibilização central (Lemke & Creighton 2010).

Quanto aos recetores metabotrópicos de glutamato (mGluR), a sua ativação estimula a produção de mensageiros secundários intracelulares (inositol-1,4,5-trifosfato, diacilglicerol [DAG], NO), que promovem o aumento dos níveis de cálcio intracelular, aumentando o metabolismo celular e potenciando transmissões sinápticas e alteração da expressão genética – neuroplasticidade central. Acredita-se que a ativação dos recetores NMDA e mGluR seja responsável pela integração espacial e temporal dos eventos dolorosos. Por sua vez, a ativação dos recetores GABA e a glicina modula e reduz (inibição) os efeitos do estímulo sensorial excitatório na medula espinhal (Muir, 2009a).

A estimulação seletiva dos nervos aferentes periféricos, a libertação de moduladores endógenos locais de transmissão sináptica e a ativação de vias descendentes inibitórias alteram o estímulo sensorial e a resposta ao estímulo doloroso (Tabela 20, Anexo 2) (Muir, 2009a).

A ideia de haver um mecanismo tipo portão para a transferência de informação do sistema nervoso foi primeiramente sugerida por *Melzack & Wall* (1962). Os autores da teoria admitem a existência de um mecanismo semelhante a um portão que usualmente permanece fechado para bloquear a dor (estímulos inócuos – fibras A β), mas pode abrir-se para admiti-la (estímulos dolorosos – fibras A δ e C). Trata-se de uma visão da modulação da dor no SNC, em que os estímulos das fibras nervosas sensoriais A β , que normalmente transmitem informação sensorial inócua, ativam interneurónios inibitórios na medula espinhal, inibindo os neurónios de projeção para o cérebro. Por sua vez, a ativação das fibras A δ e C, que conduzem estímulos dolorosos, inibe os interneurónios inibitórios (Figura 7) (Klaumann *et al.*, 2008; Muir, 2009a).

Figura 7 – Teoria do portão de controlo, esquema explicativo (adaptado de: <http://faculty.washington.edu/chudler/pain.html>).

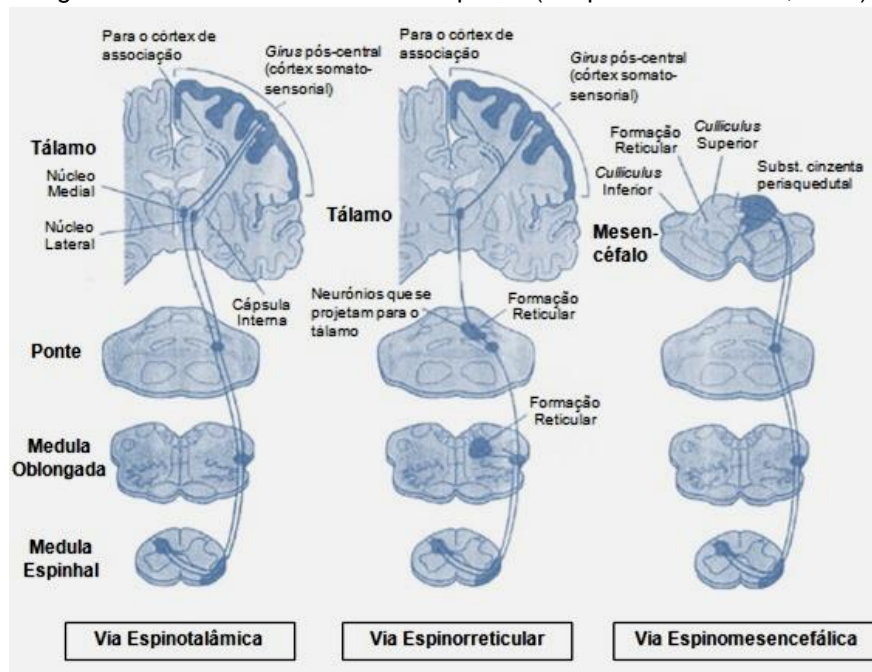


A nível supraespinhal, os moduladores excitatórios ou inibitórios da transmissão na medula espinal, os neuromoduladores como o GABA, opióides, serotonina e norepinefrina inibem a transmissão sináptica entre os interneurónios afrentes e os neurónios de projeção, ao inibir a libertação de neurotransmissores (glutamato, substância P) e ao hiperpolarizar a membrana pós-sináptica. Pelo contrário, outros como o ATP, a substância P e os prostanóides são facilitadores da transmissão (Tabela 20, Anexo 2) (Muir, 2009a; Lemke & Creighton, 2010).

2.3.4. Projeção

A informação nociceptiva é transmitida para o cérebro por feixes de neurónios originários das lâminas do corno dorsal, pelas diferentes vias nervosas do processamento nociceptivo (Figura 8).

Figura 8 – Vias ascendentes nociceptivas (adaptado de: Lemke, 2004)



A via espinotalâmica é a via nociceptiva ascendente mais preeminente nos carnívoros e primatas, originada a partir das lâminas I e das IV a VII (Lemke, 2004; Lemke & Creighton, 2010). Esta via contém axónios de neurónios nociceptivos específicos e de neurónios dinâmicos de largo espectro, com uma componente lateral e medial, com projeção posterior para o tálamo, sistema límbico e córtex somatossensorial (Lemke, 2004). Quanto à via espinoreticular, os axónios são originários de regiões similares às descritas para os neurónios do trato anterior (Muir, 2009a), mas a projeção ocorre no sentido da formação reticular na medula oblongada e na ponte e, posteriormente, do tálamo e córtex somatossensorial (Lemke, 2004). A via espinomesencefálica é constituída por axónios originários das lâminas I e V, que terminam no mesencéfalo (Muir, 2009a), com projeção para a formação reticular e região periaquedutal cinzenta (Lemke, 2004). Finalmente, a via espino-hipotalâmica tem axónios originários de neurónios das lâminas III e IV, que projetam informação para o hipotálamo e o prosencéfalo ventral (Muir, 2009a).

2.3.5. Percepção

A integração, o processamento e o reconhecimento da informação sensorial (percepção) ocorrem em múltiplas áreas específicas do cérebro, que comunicam via interneurónios, por forma a produzir uma resposta coordenada (Muir, 2009a). Os neurónios nociceptivos foram identificados em porções da medula, ponte, mesencéfalo, diencéfalo (tálamo e hipotálamo) e córtex cerebral. As estruturas do tronco cerebral (bulbo raquidiano, ponte e mesencéfalo) contribuem para as funções nociceptivas através do sistema reticular e da substância cinzenta periaquedutal (Lamont *et al.*, 2000).

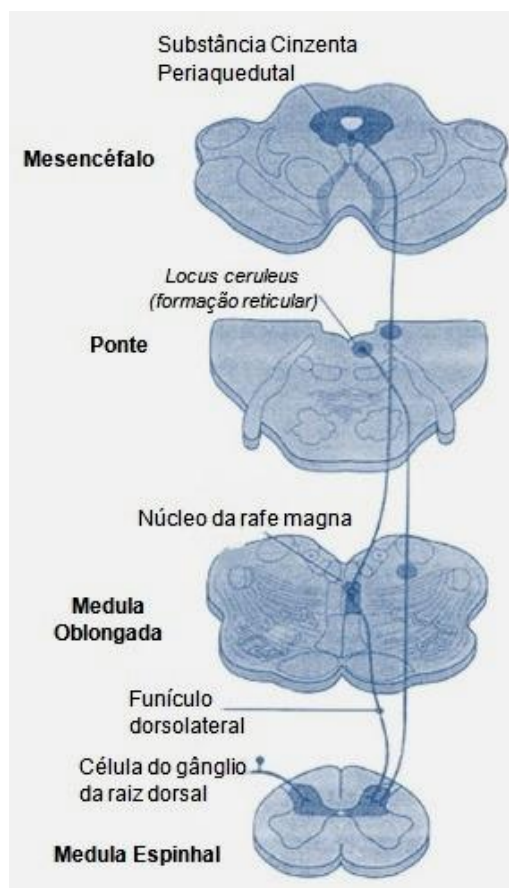
O sistema reticular, localizado no tronco cerebral, é um centro crítico para a integração das experiências sensoriais e dos consequentes aspetos afetivos e motivacionais relacionados com a dor, através das projeções ao tálamo medial e ao sistema límbico. Este sistema também vai mediar respostas motoras, autonómicas e endócrinas (Muir, 2009a).

Por outro lado, a substância cinzenta periaquedutal é o centro de controlo da homeostase e transfere informação para o tálamo e o hipotálamo, criando assim uma projeção ascendente indireta para a atividade nociceptiva atingir estas estruturas do diencéfalo (Lamont *et al.*, 2000). A substância cinzenta periaquedutal é também considerada importante na modulação descendente (facilitadora ou inibidora) do estímulo nociceptivo, através dos opióides endógenos (Figura 9). Faz a conexão com a medula rostral ventromedial e a formação reticular medular, a partir das quais descendem fibras adrenérgicas e serotoninérgicas para o corno dorsal da medula espinhal, induzindo efeitos inibitórios ou analgésicos. Pensa-se que a facilitação descendente é um componente crítico em estados de dor crónica (Muir, 2009a).

O tálamo é um local de transmissão de informação sensorial para o sistema límbico e córtex cerebral, composto por vários núcleos complexos, alguns dos quais com papeis

fundamentais na nocicepção. O sistema límbico inclui o *gyrus cinguli* (comportamento, emoção), a amígdala cerebral (medo, ansiedade), o hipocampo (memória), o hipotálamo (atividade simpática autonómica) e o *locus ceruleus* (excitação, vigiância, comportamento) (Lamont *et al.*, 2000; Muir, 2009a).

Figura 9 – Vias descendentes nociceptivas (adaptado de: Lemke, 2004)



A memória da dor é moldada por variados fatores, incluindo o padrão comportamental do animal, o ambiente, a expectativa sobre a dor e a intensidade do insulto. O pico de intensidade de dor é o evento mais importante a determinar a memória da mesma. Os doentes que tenham inerente uma memória de dor são mais difíceis de abordar e aqueles aos quais foi permitido experienciarem dor por períodos superiores a 12-24h respondem menos aos protocolos terapêuticos analgésicos (Muir, 2009a).

A neuroplasticidade refere-se à capacidade que o sistema nervoso tem de adaptar as suas funções fisiológicas e bioquímicas em resposta a estímulos internos e externos (incluindo terapêuticas crónicas). Isto implica que eventos sensoriais menores múltiplos ou um único evento sensorial maior possam alterar as respostas características do SNC (Muir, 2009a). Neste sentido, surgem dois conceitos-chave: a sensibilização periférica e a sensibilização central, responsáveis pela dor patológica, exagerada e prolongada (Tabela 21, Anexo 2).

A sensibilização periférica ocorre como consequência direta de lesão tecidual e inflamação, que resultam em hiperalgesia local – hiperalgesia primária. A lesão tecidual resulta em libertação local e disseminação de ATP, íões (H^+ , K^+), prostaglandinas, bradicininas e fatores de crescimento nervoso (NGF). Os linfócitos, neutrófilos e macrófagos libertam citocinas (interleucina 1 [IL-1], IL-6 e fator de necrose tumoral α [TNF α]). As fibras nervosas primárias sensoriais aferentes libertam neuropéptidos (substância P, CGRP) que promovem a desgranulação dos mastócitos, a vasodilatação local e a extravasão de plasma, resultando em amplificação da resposta inflamatória e disseminação da hipersensibilidade aos tecidos vizinhos – hiperalgesia secundária. A libertação e a ativação de componentes intracelulares a partir das células atingidas, células inflamatórias (linfócitos, neutrófilos, mastócitos e macrófagos), terminações pós-ganglionares simpáticas dos nervos eferentes e a partir da própria fibra nervosa lesada, aumentam a sensibilidade dos nociceptores periféricos. Por outro lado, as fibras nervosas simpáticas libertam substâncias (catecolaminas, neuropéptido Y), que potenciam os mediadores inflamatórios e amplificam a resposta inflamatória local. Assim, conclui-se que o trauma e a inflamação produzem uma “sopa inflamatória” de mediadores que convertem o limiar de ativação dos nociceptores de elevado em reduzido e ativam ainda nociceptores silenciosos (10-40% do total da população de nociceptores) (Muir, 2009a; Lemke & Creighton, 2010).

A sensibilização central é uma consequência indireta do trauma e da inflamação tecidulares e uma contingência do desenvolvimento de sensibilização periférica a um elevado nível. Ocorre por meio de alteração da excitabilidade dos neurónios da medula espinhal e/ou ativação das células da glia da medula espinhal, sendo responsável pela hipersensibilidade à dor para além da área da hiperalgesia primária – hiperalgesia secundária, dor extraterritorial. A ativação constante dos nociceptores periféricos sensibilizados leva a uma libertação continuada de glutamato e neuropéptidos, por parte das fibras A δ e C. São assim ativados os recetores AMPA e KAI, no corno dorsal da medula espinhal, levando a despolarizações celulares progressivas e ativação de tipos de recetores de glutamato adicionais (NMDA, metabotrópicos) (Muir, 2009a; Lemke & Creighton, 2010). A ativação dos NMDA e o subsequente influxo de cálcio leva à libertação de ácido araquidónico, convertido em prostaglandinas, pelas ciclooxigenases (COX), que atuam de forma pré- e pós-sináptica de modo a facilitar a sensibilização central (Lemke & Creighton, 2010).

A soma temporal e espacial (“*wind-up*”) dos *estímulos* dolorosos produz uma sensibilização prolongada (potenciação a longo prazo) dos neurónios do corno dorsal da medula espinhal, fenómeno que pode levar horas e que se acredita ser responsável por alterações de algumas propriedades (espacial, limiar, temporal, modalidade) da área recetora, pela hiperalgesia secundária e pela alodinia. A diminuição da inibição a partir dos centros superiores do SNC e as perdas de neurónios inibitórios no corno dorsal podem também contribuir para a hiperexcitabilidade (no corno dorsal), resultando numa perceção de dor

que, de outro modo, seria um estímulo inócuo transportado pelas fibras A β (plasticidade da área recetora). A lesão de células nervosas pode também estimular o crescimento de terminações de mecanorreceptores de baixo limiar (fibras A β), que normalmente terminam na lâmina IV, infiltrando-se assim na lâmina II, onde se localizam as terminações das fibras C. Deste modo, constitui-se um substrato anatómico para hipersensibilidade tátil e dor espontânea (Muir, 2009a).

Assim, a sensibilização central é caracterizada por um aumento da excitabilidade, expansão das áreas recetoras e uma resposta exagerada tanto a estímulos nociceptivos como inócuos (Lemke, 2004).

É relevante verificar que, se o estímulo doloroso produzir memória de dor, então as terapêuticas que previnem a sensibilização central e as alterações neuroplásticas são benéficas no sentido de manter ou restaurar a normal sensibilidade à dor. Este argumento é a base da prevenção da percepção da dor e da prática da “analgesia preemptiva”, na qual se define um protocolo terapêutico antes do evento doloroso, com vista a prevenir ou reduzir a dor subsequente e as necessidades em analgesia. Uma vez estabelecida a hiperexcitabilidade (sensibilização central), são necessárias doses superiores de analgésicos, ou até se pode verificar ineficácia da terapêutica (Muir, 2009a).

2.4. Avaliação da Dor

Tanto a dor aguda como a crónica têm a capacidade de induzir stresse, com aumento de atividade neuroendócrina, períodos temporários de “analgesia induzida pelo stresse” e alterações comportamentais profundas. Os fatores ambientais (barulho, contenção, predadores) são tão importantes que podem amplificar uma resposta de stresse para o nível de um estímulo doloroso, mesmo na ausência deste último (Muir, 2009b).

A resposta de stresse reflete-se a nível comportamental, do sistema nervoso autónomo, neuroendócrino, metabólico, imunitário, hematológico e morfológico.

A nível comportamental, embora não haja nenhum comportamento patognomónico de dor, verifica-se diminuição da atividade e do apetite, agressão, vocalização, alterações na expressão facial, na postura e na atitude. O factor de libertação de corticotropina (CRF) surge aqui como um neurotransmissor excitatório, ao nível do *locus ceruleus*, resultando na libertação de ACTH (hormona adrenocorticotrópica), norepinefrina cortical, dopamina e 5-hidroxitriptamina, responsáveis pelo estado de hiperresponsividade, vigilância e agitação. Atualmente admite-se que a observação de alterações comportamentais no cão e no gato pode ser o método não invasivo mais promissor na avaliação de dor associada ao stresse (Muir, 2009b).

No sistema nervoso autónomo, verifica-se que a ativação simpática é um dos principais eventos despoletados pelo stresse. Reflete-se em aumentos da frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial sistémica, sudação, piloereção e dilatação pupilar.

A secreção de cortisol pelo córtex adrenal, de catecolaminas pela medula adrenal e de norepinefrina, a partir das terminações simpáticas pós-ganglionares, contribui ainda para o aumento dos efeitos centrais (Muir, 2009b).

O eixo neuroendócrino pode ser definido como a interface biológica entre o estímulo sensorial aferente e a comunicação humoral entre o SNC e glândulas periféricas, ou órgãos responsáveis pela mobilização da resposta de stresse. A informação aferente transmitida ao tálamo, ou diretamente à amígdala, estimula a secreção de CRF (um dos, se não o mais importante, componente da resposta de stresse) e péptido intestinal vasoativo (VIP), que, por sua vez, estimulam a hipófise a libertar ACTH e β -endorfina – efeitos analgésicos e aumento da sobrevivência celular –, melanocortina, prolactina, vasopressina, hormona estimuladora da tiróide [TSH] e hormona do crescimento (GH). As consequências metabólicas consistem num aumento do catabolismo, mobilização de substrato para a reparação tecidual, e retenção de sódio e água para manter a volémia e o tónus vascular (Muir, 2009b).

A ACTH tem como função primária estimular o córtex adrenal para libertar cortisol, corticosterona, aldosterona e substâncias androgénicas, embora estimule também a medula da adrenal a produzir catecolaminas. A concentração sérica de cortisol é um indicador do grau de stresse para a maioria das espécies, verificando-se uma mortalidade mais elevada nos animais que não possuem a capacidade de aumentar os seus níveis séricos. Promove ainda a neoglucogénese, a proteólise e a lipólise, facilita a ação das catecolaminas e produz efeitos anti-inflamatórios (Muir, 2009b). Contudo, estudos recentes põem em causa o papel dos parâmetros fisiológicos atrás referidos para a avaliação de dor, recomendando uma análise cautelosa (Kent, Molony & Robertson, 1993; McCarthy, Jeffcott & Clarke, 1993; Cambridge, Tobias, Newberry & Sarkar, 2000; Stilwell, 2009).

A nível metabólico verifica-se que, no que diz respeito ao metabolismo dos carboidratos, a resposta de stresse promove hiperglicémia, como consequência da produção de glucagon e da diminuição da secreção de insulina, o que aumenta a incidência de infeções, logo, da morbilidade e da mortalidade. A atividade lipolítica é também estimulada pelo cortisol, catecolaminas e GH, o que resulta num aumento do glicerol, fonte de neoglucogénese hepática, e dos ácidos gordos livres circulantes. O cortisol estimula também o catabolismo proteico, levando à libertação de aminoácidos que podem ser usados para produção de novas proteínas, glucose e outros substratos. As prostaglandinas e as citoquinas inflamatórias também promovem o catabolismo proteico de forma indireta, ao aumentar o dispêndio de energia pelo organismo (Muir, 2009b).

O stresse tem ainda capacidade de ativar e/ou deprimir o sistema imunitário. Os pontos-chave que determinam a resposta imunitária num processo doloroso são a intensidade e a duração do mesmo. No caso da dor crónica, o aumento do nível de cortisol, catecolaminas e

glucagon suprime as respostas celular e humoral. A libertação sistémica de opióides endógenos (endorfina, encefalina) contribui também para a imunossupressão. A dor leve a moderada, associada a trauma tecidual extenso, pode ativar a resposta imune, onde intervêm citocinas como as IL-1 e IL-6 e o TNF- α . Se o trauma for grave, a excessiva produção de citocinas pode levar a efeitos sistémicos – síndrome da resposta inflamatória sistémica – SIRS. Apesar de a dor não estar descrita como uma causa de SIRS, induz efeitos autonómicos e endócrinos semelhantes. As IL-1 e IL-6 estimulam a adrenal a libertar cortisol e induzem a produção de proteínas de fase aguda, causando febre e produção de prostaglandinas. O TNF- α produz sinais de choque, incluindo hipotensão, hemoconcentração, hiperglicémia, hipercalemia, acidose metabólica e ativação da cascata do complemento (Desborough, 2000; Muir, 2009b). A nível hematológico, verifica-se um leucograma de stresse, caracterizado por leucocitose com neutrofilia, linfopenia e eosinopénia (Muir, 2009b).

As alterações morfológicas associadas a dor/stresse crónico incluem atrasos no desenvolvimento, má condição da pelagem/queda de pêlo, perda de peso e envelhecimento precoce (Muir, 2009).

2.4.1. Escalas de Dor

Para que seja instituído um adequado controlo da dor é necessário reconhecê-la e avaliá-la, tarefa esta bastante desafiante, visto que os nossos doentes são indivíduos desprovidos da capacidade de comunicação verbal. O reconhecimento da dor nos animais sustenta-se principalmente na observação das alterações de comportamento. Embora os parâmetros fisiológicos, como por exemplo, o aumento de frequência cardíaca e da pressão arterial, possam até ser incorporados no processo de avaliação da dor, não devem ser utilizados de forma isolada, visto que, podem ser alterados por outros fatores não relacionados com dor (Luna & Brondani, 2012a).

Superado o desafio do reconhecimento, a etapa seguinte é a quantificação da experiência dolorosa, com o intuito de determinar a necessidade de intervenção analgésica, assim como a avaliação da eficácia da mesma. Por um longo período de tempo, a quantificação da dor em Medicina Veterinária esteve restrita a utilização de escalas unidimensionais, como a escala descritiva simples (EDS), a escala numérica e escala analógica visual (EAV), que foram adaptadas da Medicina Humana para serem empregues por um observador. Entretanto, a falta de um critério objetivo que oriente a avaliação, torna estas escalas extremamente subjetivas e demasiadamente dependentes da experiência do observador (Luna & Brondani, 2012a).

Coutinho (2012) realizou um estudo sobre dor em cadelas ovariohisterectomizadas, em que a dor foi avaliada por um grupo de estagiários de Medicina Veterinária e outro grupo de enfermeiras. Ao grupo de estagiários foram fornecidas escalas descritivas – Escala

Composta de Dor de Glasgow (forma abreviada) e Escala de Dor da Universidade de Melbourne – e ao grupo de enfermagem foram fornecidas escalas semi-objetivas – Escala Visual Analógica e Escala de Dor adaptada da Universidade de Colorado. Esta autora concluiu que as escalas semi-objetivas apresentam uma maior variabilidade entre avaliadores mas são de aplicação mais simples e rápida na prática clínica quando comparadas com as escalas descritivas, e que o fator experiência diminui a diferença entre escalas semi-objetivas e escalas descritivas (Coutinho, 2012).

Com a finalidade de limitar a subjetividade e aumentar a precisão no reconhecimento e mensuração da dor nos animais, os investigadores têm-se focado no desenvolvimento e validação de instrumentos de avaliação específicos para cada espécie, alicerçados principalmente na descrição minuciosa de alterações comportamentais a serem observadas. Tais instrumentos, quando apresentam validade e fiabilidade, tornam-se a maneira mais precisa e fidedigna de avaliar e quantificar a dor na espécie em questão (Luna & Brondani, 2012).

2.4.1.1. Escalas de Dor Subjetivas ou Semi-Objetivas para Dor Aguda Cirúrgica e Traumática

O Sistema de Graduação Preditiva (PGS) é um sistema de pontuação subjetivo, baseado no grau de dor que o observador prevê que o animal vai experienciar, num determinado procedimento médico-cirúrgico (Tabela 1) (Mich & Hellyer, 2009).

Tabela 1 – Sistema de Graduação Preditiva, com base em procedimentos médico-cirúrgicos (adaptado de: Mich & Hellyer, 2009)

| | |
|--|---|
| <p>Procedimentos menores: - Sem dor ou com dor temporária</p> | <p>Cirurgias Menores: - Dor ligeira</p> |
| <p>- Escovagem, tosquia; - Corte de unhas; - Exame físico; - Radiografias; - Remoção de suturas e pensos*. *pode ser bastante doloroso</p> | <p>- Lancetamento de abscessos; - Destartarização; - Examinação e limpeza de ouvidos; - Remoção de corpos estranhos cutâneos; - Suturar e desbridar; - Cateterização urinária</p> |
| <p>Cirurgias Moderadas: - Dor Moderada</p> | <p>Cirurgias Maiores: - Dor Intensa</p> |
| <p>- Saculectomia Anal; - Exérese de massas cutâneas; - Cistotomia; - Extração dentária; - Ovariohisterectomia, orquiectomia, cesariana; - Reparação de lacerações graves.</p> | <p>- Ablação do canal auditivo - Reparação de fraturas e de ligamento cruzado - Amputação de membro - Toracotomia, laminectomia, laparotomia exploratória</p> |

2.4.1.2. Escalas Unidimensionais – Descritiva Simples, Numérica e Analógica Visual

A Escala Descritiva Simples (EDS) (Tabela 2), a Escala Numérica e a Escala Analógica Visual (EAV) (Tabela 3) são instrumentos de mensuração de dor considerados unidimensionais e universais, ou seja, avaliam exclusivamente a intensidade da dor e são compreendidos em qualquer língua. Estas escalas foram desenvolvidas para avaliação da dor em seres humanos a partir do autorrelato e foram adaptadas para utilização na Medicina Veterinária, visto que a avaliação da dor nos animais depende de um observador (Luna & Brondani, 2012b).

Em Medicina Veterinária, o valor “0” – ausência de dor – é sempre arbitrário, porque um “0” absoluto indicativo de ausência de dor é impossível de afirmar por meio de avaliação observacional (Luna & Brondani, 2012b).

A escala descritiva simples expõe graus de intensidade da dor (sem dor, dor leve, dor moderada e dor intensa). A escala numérica é um valor de 0 a 10, onde “0” representa ausência de dor e “10” a pior dor possível ou imaginável. A escala analógica visual consiste de uma linha reta com 100 mm de comprimento, em cujas extremidades constam os termos “ausência de dor” e “pior dor possível ou imaginável” (Mich & Hellyer, 2009) (Figura 10).

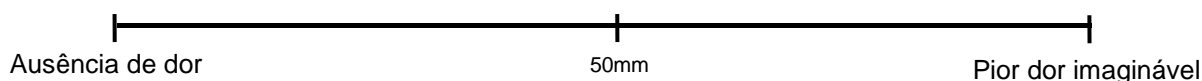
Tabela 2 – Escala Descritiva Simples (adaptado de Mich & Hellyer, 2009)

| | |
|----------|----------------|
| 0 | Sem dor |
| 1 | Dor leve |
| 2 | Dor moderada |
| 3 | Dor intensa |

Tabela 3 – Escala Numérica (adaptado de: Mich & Hellyer, 2009)

| | | | | | | | | | | |
|-----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Ausência de dor | | | | | | | | | | Pior dor imaginável |

Figura 10 – Escala Analógica Visual (adaptado de Mich & Hellyer, 2009)



Comprimento da linha = 100mm

2.4.1.3. Escalas de Dor Comportamentais para Dor Cirúrgica Aguda ou Dor Traumática

A Escala da Universidade de Melbourne (*University of Melbourne Pain Scale-UMPS*) é uma escala, baseada em respostas comportamentais e fisiológicas, que inclui 6 categorias de parâmetros ou comportamentos relacionados com dor. O doente é avaliado em cada

parâmetro com a atribuição de um número de 0 – comportamentos opostos à dor – a 3 – comportamentos relacionados com dor intensa. A sua classificação final é a soma dos números atribuídos a cada descrição, de um mínimo de 0 a um máximo de 27 pontos (Tabela 22, Anexo 2) (Mich & Hellyer, 2009).

Esta escala tem como vantagens o facto de ser mais precisa que as escalas unidimensionais, descritas anteriormente, e a capacidade de discriminar a importância de certos comportamentos ou parâmetros. Por avaliar múltiplos fatores, como alterações do comportamento, torna-se mais sensível e específica, e ao basear-se em observações comportamentais, limita interpretações tendenciosas por parte do observador (Mich & Hellyer, 2009).

Tem como desvantagens o facto de requerer conhecimento acerca dos estados mental e comportamental do doente antes da anestesia/cirurgia. Apesar de o corpo clínico poder corresponder a este conhecimento, o comportamento manifestado pelo animal num ambiente para ele confortável, como em casa, provavelmente será desconhecido. Por outras palavras, o comportamento após a cirurgia será comparado com um comportamento já por si alterado, que existe devido ao facto do doente se encontrar num ambiente hospitalar, não familiar. Devem também ter-se em consideração experiências prévias, que podem ter um papel importante na resposta do doente e podem por em causa o rigor da escala. Outra desvantagem é o facto de esta escala não ter em conta os efeitos residuais ou adversos da anestesia (ex.: disforia, sedações prolongadas) (Mich & Hellyer, 2009).

A Escala de Dor Composta de Glasgow (*Glasgow Composite Measure Pain Score-GCMPS*) é uma escala baseada em sinais comportamentais específicos indicativos de dor no cão (Tabela 23, Anexo 2) (Mich & Hellyer, 2009).

Os comportamentos incluídos na escala derivam de questionários realizados por parte de veterinários, sendo as expressões utilizadas, para descrever dor, reduzidas a palavras específicas e validadas com recurso a uma série de métodos estatísticos. Tem como vantagens limitar interpretações tendenciosas por parte do observador, sendo que este apenas identifica a presença ou a ausência do comportamento descrito; o facto de não apresentar informação fisiológica torna-a mais fácil de utilizar que a UMPS, sendo talvez mais fidedigna. Apresenta como desvantagens a falta de sistema numérico que permita comparar as pontuações obtidas ao longo do tempo; o facto de ter sido desenhada apenas para cão; não ter em linha de conta o impacto de experiências prévias, nem os efeitos residuais da anestesia (Mich & Hellyer, 2009).

A Escala de Dor Aguda da Universidade do Estado do Colorado deriva das anteriormente descritas (UMPS, GCMPS e ESD), com um formato que pretende colocar os componentes das mesmas numa única página e com um *design* mais apelativo. Está dividida num exame

à base de observação e noutro, à base de palpação/exame físico. De uma forma geral, o exame começa com uma observação silenciosa do animal na box, a uma certa distância. Seguidamente faz-se uma aproximação ao doente como um todo de modo a avaliar a resposta a uma palpação suave, a tensão muscular, a temperatura e o nível de interação (Mich & Hellyer, 2009).

A escala usa uma numeração de 0 a 4, com um marcador que acompanha a gradação de cores, que funciona como uma pista visual para a progressão da pontuação. O facto de apresentar imagens direciona o observador para a avaliação do doente como um todo, não estando apenas focado no local da lesão. Nesta escala são analisados sinais comportamentais e fisiológicos de dor e a resposta à palpação e, além disto, utiliza a tensão corporal como um parâmetro de avaliação, ferramenta esta que não é usada nas escalas anteriormente referidas. Prevê-se ainda que um doente em repouso não seja alvo de avaliação para a dor, alertando-se o observador para que reconheça alterações vitais ou efeitos adversos de medicação. As vantagens desta escala incluem o mínimo recurso a interpretação, uma vez que apresenta descrições para cada comportamento, o que reduz a variabilidade entre observadores; dispõe de uma versão para cão e outra para gato, tendo sido a primeira escala de dor para felinos a ser instituída (Figura 22, Anexo 2). Tem a desvantagem de ainda ter sido pouco validada através de estudos que a comparassem com as escalas anteriormente referidas, e o facto de ser francamente direccionada para dor aguda (Mich & Hellyer, 2009).

2.4.1.4. Escala Multidimensional da Universidade Estadual Paulista (UNESP)

O controlo da dor nos gatos foi negligenciado por um longo período de tempo, quando comparado ao tratamento dispensado aos cães. Entretanto, nos últimos anos este perfil alterou-se e a avaliação e o tratamento da dor nos felinos tem recebido crescente atenção. Ao se considerar que a dificuldade na avaliação da dor nos gatos foi apontada como uma das justificações para a menor utilização de analgésicos nesta espécie, a disponibilidade de instrumentos de avaliação de dor, especificamente para os felinos, revelou-se uma necessidade primordial (Luna & Brondani, 2012c).

Para se superar o desafio da identificação e quantificação da dor aguda nos gatos foram direccionados esforços para o desenvolvimento e validação, em múltiplas línguas e culturas, da Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu (Tabela 4) para avaliação de dor pós-cirúrgica em gatos. Esta escala apresenta um critério numérico indicativo de necessidade de intervenção analgésica, o que enaltece ainda mais o impacto da sua utilização, tanto na prática clínica, como em investigação.

Tabela 4 – Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos (adaptada de: Brondani, Luna & Padovani, 2011)

ALTERAÇÃO PSICOMOTORA

| | | |
|-----------|--|------------------|
| Postura | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está numa postura considerada natural para a espécie e com os seus músculos relaxados (movimenta-se normalmente). | 0 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está com uma postura considerada natural para a espécie, porém os seus músculos estão tensos (movimenta-se pouco ou está relutante). | 1 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está sentado ou em decúbito esternal com as costas arqueadas e cabeça baixa; ou o gato está em decúbito dorsolateral com os seus membros pélvicos estendidos ou contraídos. | 2 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato altera frequentemente a sua posição corporal, na tentativa de encontrar uma postura confortável. | 3 |
| Conforto | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está confortável, acordado ou adormecido e recetivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou interessa-se pelo ambiente que o rodeia). | 0 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está quieto e pouco recetivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelo ambiente que o rodeia). | 1 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está quieto e “dissociado do ambiente” (mesmo se estimulado, não interage com o observador e/ou não se interessa pelo ambiente que o rodeia). O gato pode estar voltado para o fundo da jaula. | 2 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está desconfortável, inquieto (altera frequentemente a sua posição corporal) e “dissociado do ambiente”, ou pouco recetivo quando estimulado. O gato pode estar voltado para o fundo da jaula. | 3 |
| Atividade | <ul style="list-style-type: none"> • O gato movimenta-se normalmente (mobiliza-se prontamente quando a jaula é aberta; fora da jaula, movimenta-se de forma espontânea, após estímulo/manipulação). | 0 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato movimenta-se mais que o normal (dentro da jaula, move-se continuamente de um lado para o outro). | 1 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está mais quieto que o normal (pode hesitar em sair da jaula e, se retirado, tende a retornar; fora da jaula, movimenta-se um pouco após estímulo ou manipulação). | 2 |
| | <ul style="list-style-type: none"> • O gato está relutante em se mover (pode hesitar em sair da jaula e, se retirado, tende a retornar; fora da jaula não se movimenta, nem após estímulo/manipulação). | 3 |
| Atitude | <p>Observe e assinale a presença dos estados mentais abaixo:</p> <p>A - Satisfeito: O gato está alerta e interessado no ambiente (explora os arredores); amigável e interage com o observador (brinca e/ou responde a estímulos). * O gato pode inicialmente interagir com o observador por meio de brincadeiras para se distrair da dor. Observe com atenção, para diferenciar distração de brincadeiras de satisfação.</p> <p>B - Desinteressado: O gato não interage com o observador (não se interessa por brincadeiras ou brinca pouco; não responde aos chamados e carinhos do observador). * Nos gatos que não gostam de brincadeiras, avalie a interação com o observador pela resposta do gato aos chamados e carinhos.</p> <p>C - Indiferente: O gato não está interessado no ambiente (não está curioso; não explora os arredores). * O gato pode inicialmente ficar receoso em explorar os arredores. O observador deve manipular o gato (retirá-lo da jaula e/ou alterar sua posição corporal) e encorajá-lo a movimentar-se.</p> <p>D - Ansioso: O gato está assustado (tenta esconder-se ou escapar) ou nervoso (demonstra impaciência e geme, rosna ou sibila ao ser acariciado e/ou quando manipulado).</p> <p>E - Agressivo: O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).</p> | A |
| | | B |
| | | C |
| | | D |
| | | E |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Presença do estado mental A • Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E • Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E • Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E | 0 1 2 3 |

| | | |
|---|---|---|
| Miscelânea de Comportamentos | Observe e assinale a presença dos comportamentos abaixo: | |
| | A - O gato está deitado e quieto, porém movimenta a cauda. | A |
| | B - O gato contrai e esse os membros pélvicos e/ou o gato contrai os músculos abdominais (flanco). | B |
| | C - O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados). | C |
| | D - O gato lambe e/ou morde a ferida cirúrgica. | D |
| | · Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes | 0 |
| | · Presença de um dos comportamentos acima descritos | 1 |
| | · Presença de dois dos comportamentos acima descritos | 2 |
| | · Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos | 3 |

PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA

| | | |
|--|--|---|
| Reação à Palpação da Ferida Cirúrgica | • O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada e pressionada, ou não altera a sua resposta pré-cirúrgica (se avaliação basal foi realizada). | 0 |
| | • O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém reage quando é pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder. | 1 |
| | • O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder. | 2 |
| | • O gato reage quando o observador se aproxima da ferida cirúrgica, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação da ferida cirúrgica. | 3 |
| Reação à Palpação do Abdômen/Flanco | • O gato não reage quando o abdômen/flanco é tocado e pressionado, ou não altera a sua resposta pré-cirúrgica (se avaliação basal foi realizada). O abdômen/flanco não está tenso. | 0 |
| | • O gato não reage quando o abdômen/flanco é tocado, mas reage quando é pressionado. O abdômen/flanco está tenso. | 1 |
| | • O gato reage quando o abdômen/flanco é tocado e quando é pressionado. O abdome/flanco está tenso. | 2 |
| | • O gato reage quando o observador se aproxima do abdômen/flanco, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação do abdômen/flanco. | 3 |

VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS

| | | |
|-----------------------------|--|---|
| Pressão Arterial | • 0% a 15% acima do valor pré-cirúrgico. | 0 |
| | • 16% a 29% acima do valor pré-cirúrgico. | 1 |
| | • 30% a 45% acima do valor pré-cirúrgico. | 2 |
| | • > 45% acima do valor pré-cirúrgico. | 3 |
| Apetite | • O gato come normalmente. | 0 |
| | • O gato come mais que o normal. | 1 |
| | • O gato come menos que o normal. | 2 |
| | • O gato não está interessado no alimento. | 3 |

EXPRESSÃO VOCAL DA DOR

| | | |
|--------------------|---|---|
| Vocalização | • O gato está em silêncio, ou ronrona quando estimulado, ou mia interagindo com o observador, mas não rosna, geme ou sibila. | 0 |
| | • O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador). | 1 |
| | • O gato rosna ou geme ou sibila, quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador). | 2 |
| | • O gato rosna ou geme ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador). | 3 |

Esta escala apresenta 10 itens: postura, conforto, atividade, atitude, mistura de comportamentos, reação à palpação da ferida cirúrgica, reação à palpação do abdome/flanco, pressão arterial, apetite e vocalização. Cada item da escala é constituído por 4 níveis descritivos pontuados em 0, 1, 2 e 3, no qual “0” representa normalidade ou não alteração e “3” a mais pronunciada alteração. Os comportamentos a serem observados em cada nível descritivo estão detalhadamente explicados, assim como as diretrizes para a avaliação. Na sua língua original, o português do Brasil, os itens estão distribuídos em 4 dimensões ou subescalas: 1ª) Alteração Psicomotora, 2ª) Proteção da área dolorosa 3ª) Variáveis fisiológicas e 4ª) Expressão vocal da dor. A estrutura multidimensional possibilita que cada aspeto seja examinado em separado, caso uma avaliação minuciosa seja desejada (estudos de pesquisa). Adicionalmente, permite que, na presença de alguma dificuldade técnica para avaliação de determinada subescala, esta possa ser omissa (Luna & Brondani, 2012c).

A pontuação total da escala, que reflete a avaliação global da intensidade da dor, é calculada a partir do somatório das pontuações dos itens e varia de “0” (ausência de dor arbitrária) até 30 pontos (dor máxima). As pontuações obtidas podem ser classificadas em dor leve (0 – 8 pontos), dor moderada (9 – 21 pontos) e dor intensa (22 – 30 pontos). A intervenção analgésica deve, obrigatoriamente, ser instituída no caso de a pontuação ser igual ou superior a 8. Contudo, não deve ser negado o uso de analgésicos no caso de pontuações inferiores a 7, se o julgamento clínico indicar a necessidade de uso. Pela pontuação total obtida com o uso da escala, a instituição de terapêutica analgésica deve ser considerada em pontuações a partir de 8, sendo fortemente recomendada em pontuações iguais ou superiores a 10 pontos (Brondani, Luna & Padovani, 2013). Foi este o critério seguido neste trabalho para a decisão de administração de analgesia de resgate.

2.4.2. Outros Métodos de Avaliação de Dor – Tecnologia Computacional

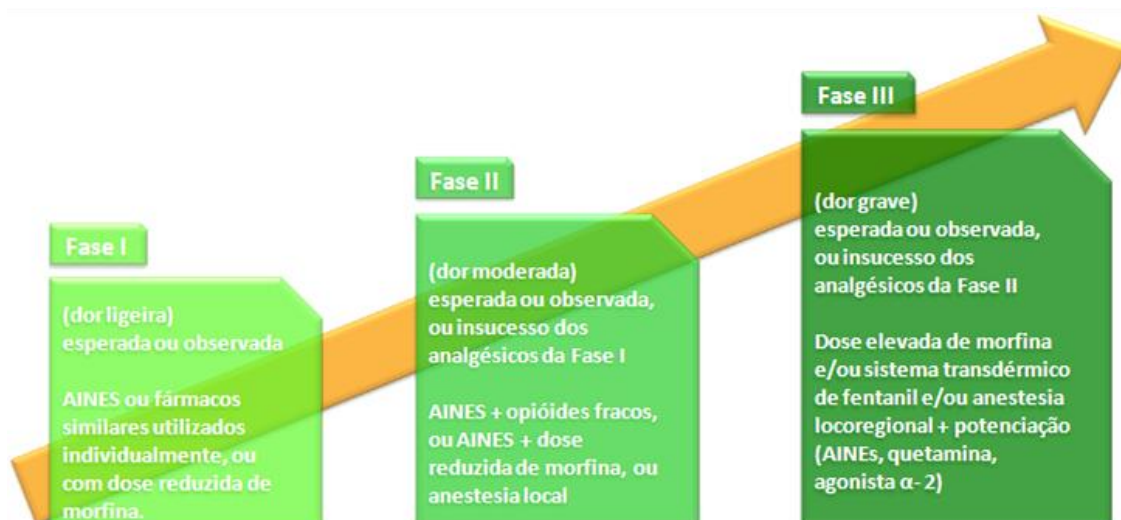
Recentemente, investigadores da Universidade de Lincoln iniciaram o desenvolvimento de uma tecnologia computacional que analisa a expressão facial dos gatos antes e após o tratamento analgésico, visando a elaboração de um método eficaz para deteção precoce de dor. Pretende-se que esta ferramenta tenha a capacidade de diferenciar os estados pré- e pós-tratamento, por captura e análise das imagens dos doentes felinos. O especialista em comportamento animal envolvido neste projeto pioneiro, Daniel Mills, defende que se trata de uma abordagem multidisciplinar ambiciosa com grande potencial para beneficiar o bem-estar felino, bem como o das outras espécies, já que se trata de uma tecnologia aplicável a qualquer animal (Anónimo, 2013).

2.5. Terapêutica Analgésica Farmacológica

O manejo da dor pode ser resumido em dois princípios fundamentais: a consideração do binómio intensidade/duração da dor, e não unicamente a intensidade da sensação de dor num determinado momento; e o estabelecimento de um plano analgésico para combater todas as facetas do fenómeno nociceptivo, estratégia que se designa por analgesia multimodal. A evolução da dor fisiológica para dor patológica não constitui um processo súbito, nem irreversível: vai progredindo ao longo do tempo. Assim, é necessário determinar o nível de dor, proceder ao seu tratamento e, de seguida, reavaliar periodicamente o estado do doente, ajustando o tratamento sempre que necessário. A analgesia multimodal ou balanceada baseia-se num conceito que também se utiliza em anestesia geral e na terapêutica oncológica. O princípio é simples: face a um processo complexo e multifatorial é possível melhorar o rácio benefício/risco recorrendo a uma combinação de diferentes abordagens. Os seus efeitos benéficos são cumulativos, o que permite uma utilização individual mais racional de forma a evitar os efeitos nocivos que os caracterizam. Durante muito tempo, os fármacos anti-inflamatórios não esteróides e os opióides foram utilizados separadamente, propondo-se a respetiva aplicação consoante a intensidade da dor. Atualmente, o problema já não se coloca nesses termos, uma vez que em qualquer situação clínica se utiliza uma associação de diversas moléculas, variando o protocolo analgésico em função do tipo de dor (Gogny, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma escala de três níveis para a dor (figura 11) e, por consequência, para os protocolos analgésicos, consoante a respetiva potência e rácio benefício/risco. Trata-se de uma graduação elaborada para o manejo da dor oncológica em medicina humana, posteriormente adaptada à Medicina Veterinária e com reconhecida relevância em cães e gatos (Gogny, 2006).

Figura 11 - Os três níveis de dor e correspondentes protocolos analgésicos, segundo a classificação da OMS (adaptado de Gogny, 2006).



Em Medicina Veterinária, a analgesia corresponde a uma das áreas de maior interesse e desenvolvimento. Verifica-se que por norma os gatos recebem menor cobertura analgésica, comparativamente com os doentes caninos (Wright, 2002), representando o manejo da dor felina vários desafios (Tabela 5).

Tabela 5 – Desafios do Maneio da Dor em Felinos (adaptada de: Robertson, 2009)

- Dificuldade no reconhecimento de dor
- Falta de informação espécie-específica
- Particularidades no metabolismo dos fármacos (ex.: défice na glucoronoconjugação)
- Risco de efeitos adversos (ex.: toxicidade do uso de AINEs por longos períodos)
- Escassez de fármacos com autorização de introdução no mercado
- Dificuldades de administração

Quando comparados com outros mamíferos, os felinos apresentam uma diminuição da capacidade de glucoronoconjugação hepática de fármacos, especialmente de AINEs. Pensa-se que este défice se deva ao facto de ser uma espécie cujos hábitos alimentares são estritamente carnívoros, logo, com pouca exposição e necessidade de metabolizar plantas contendo fitoalexinas (endoglicanases da parede vegetal). Estas diferenças metabólicas podem conduzir a toxicidade, caso as doses e as frequências de administração não sejam ajustadas. Por outro lado, se o fármaco tem que ser metabolizado para uma forma ativa pela via anteriormente mencionada pode tornar-se menos eficaz (Robertson, 2009). Estas particularidades serão posteriormente explanadas e desenvolvidas, à medida que forem apresentados os grupos de fármacos analgésicos.

Ir-se-ão abordar as 5 classes de fármacos analgésicos, sendo que cada uma modula o estímulo nociceptivo num ou vários locais de ação (Figura 12). Os opióides e os agonistas α_2 adrenérgicos alteram a perceção da dor, a nível central, e inibem a transmissão sináptica através do corno dorsal da medula espinhal. Os anestésicos dissociativos, como a quetamina, bloqueiam os recetores NMDA, a nível dos neurónios de projeção, inibindo o desenvolvimento de sensibilização central. Os bloqueios neuronais centrais e periféricos, através de anestésicos locais também inibem a sensibilização central. Já os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), ao inibirem as COX e reduzirem a inflamação, limitam o desenvolvimento de sensibilização periférica, mas, ao reduzirem a síntese de prostaglandinas a nível do corno dorsal da medula espinhal, inibem também o desenvolvimento de sensibilização central (Lamont & Mathews, 2010).

Figura 12 – Modos de ação dos 5 grupos de analgésicos
(Imagem adaptada de: http://norjalainenmetsakissa.fi/index_e.php)



2.5.1. Opióides

2.5.1.1. Recetores e Mecanismo de Ação

Um opióide pode ser definido como uma substância ativa natural ou sintética com atividade opiácea, purificada a partir do extrato – ópio – de uma espécie particular de papoila (*Papaverum somniferum*), exercendo a sua ação ao interagir com os recetores opióides das membranas celulares, mimetizando os opióides endógenos do organismo (Wagner, 2009; Lascelles & Gaynor, 2011). Estes fármacos constituem a base dos protocolos analgésicos na dor aguda (Wagner, 2009). Existem três grupos bem definidos de recetores, designados através de letras gregas - μ (mu), δ (delta) e κ (kappa) (Tabela 24, Anexo 2) (Robertson, 2009). Existe ainda um quarto tipo conhecido como recetor da nocicetina (NC ou recetor orfanina FQ) (Hellyer *et al.*, 2011). Em relação a este último vários estudos desvendaram novos efeitos a nível periférico e central da nocicetina, efeitos estes semelhantes ou opostos aos dos opióides, não revertidos pela naloxona ou por alguns outros antagonistas mais seletivos (Guerrini *et al.*, 1998). Kukanich e Papich (2009) consideram o antagonismo destes recetores uma ferramenta analgésica e Geppetti, Esterl & Regoli (1999) apontaram os antagonistas dos recetores da nocicetina como uma nova gama de fármacos a sintetizar e explorar na terapêutica analgésica.

A nível de SNC evidenciou-se a presença de mARN de recetores μ , δ e κ e/ou péptidos opióides com localização supraspinhal, incluindo a substância cinzenta periaquedutal e a formação reticular mesencefálicas, núcleos da medula oblongada rostral ventromedial e regiões do prosencéfalo (*nucleus accumbens*), e também a nível espinal, no próprio corno dorsal. A nível periférico, estudos recentes também evidenciam ocorrência de recetores opióides nos aparelhos gastro-intestinal e genito-urinário, no coração, nos adipócitos, entre outros tecidos (Azevedo, 2009; Lascelles & Gaynor, 2011).

Os opióides produzem analgesia sem implicar perda de proprioção ou consciência e são considerados os fármacos mais eficazes no controlo da dor aguda ou pós-cirúrgica (Wagner, 2009). Os efeitos analgésicos dos opióides derivam da sua capacidade de inibir diretamente a transmissão ascendente da informação nociceptiva ascendente, a partir do corno dorsal da medula espinal, e de ativar vias inibitórias descendentes, a partir do mesencéfalo, via medula oblongada para a medula espinal. Quando o opióide se liga ao recetor, induz alterações na conformação da proteína G, inibindo a adenilciclase, ativando as correntes de K^+ ligadas ao recetor e inibindo as correntes de Ca^{2+} , controladas por voltagem. Quando a ligação se efetua ao nível dos recetores pré-sinápticos, a diminuição do influxo de Ca^{2+} reduz a libertação de neurotransmissores como a substância P, ao nível das fibras aferentes primárias no corno dorsal da medula espinal, inibindo a transmissão sináptica do estímulo nociceptivo. A nível pós-sináptico, a abertura dos canais de K^+ provoca hiperpolarização dos neurónios de projeção, inibindo assim a propagação das vias nociceptivas ascendentes (Gonçalves, 2011; Lascelles & Gaynor, 2011).

Quanto aos felinos, tem-se vindo a tornar claro que não se deve esperar que todos os gatos respondam de igual forma a um determinado opióide, uma vez que há diferenças genéticas e individuais no metabolismo, número, tipo e distribuição dos recetores opióides (Robertson, 2009).

2.5.1.2. Classificação dos Opióides

Os opióides são classificados com base nas interações que estabelecem com os diferentes recetores. A maioria dos opióides utilizados na prática clínica produz efeitos analgésicos atuando como agonistas dos recetores μ . Contudo, um pequeno número atua como agonista dos recetores κ , tendendo a apresentar efeitos antagonistas ou parcialmente agonistas nos recetores μ e/ou δ , não sendo por isso classificados como agonistas totais ou puros (Lascelles & Gaynor, 2011).

2.5.1.2.1. Agonistas Totais

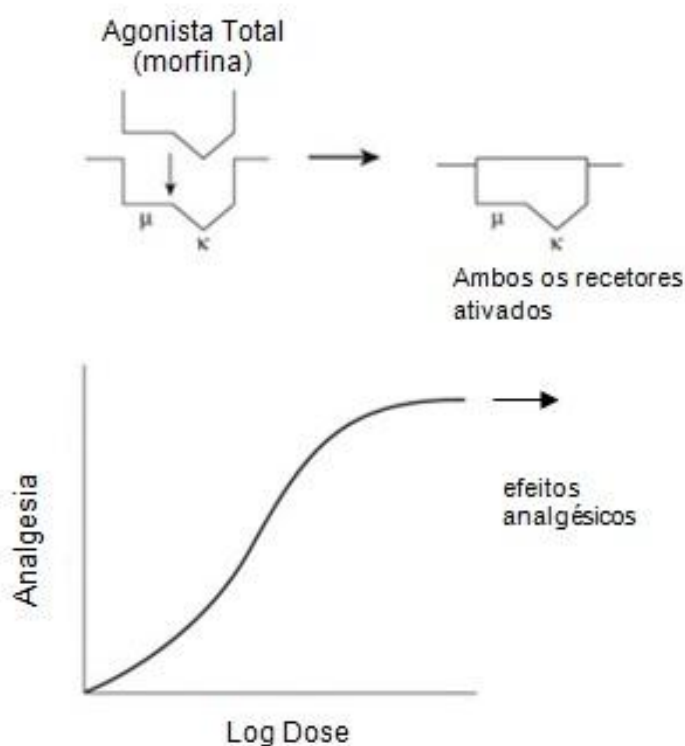
Os opióides agonistas totais produzem uma ativação máxima do recetor ao qual se ligam, desencadeando, conseqüentemente, um efeito analgésico máximo. Clinicamente, os

agonistas- μ totais são analgésicos superiores e escolhidos em situações de intensidade de dor moderada a grave (Lascelles & Gaynor, 2011).

Os agonistas totais referidos na bibliografia são a morfina, a oximorfona, a hidromorfona, a meperidina, a metadona, o fentanil, o alfentanil, o sufentanil e o remifentanil – estes últimos três derivados do fentanil (Wagner, 2009; Lascelles & Gaynor, 2011). Estes fármacos e as respectivas doses e vias de administração encontram-se na tabela 25 (Anexo 2). Para efeitos de descrição mais pormenorizada ir-se-á ter em consideração apenas a morfina e o fentanil, como moléculas representativas dos agonistas totais.

A morfina é o protótipo dos analgésicos opióides agonistas totais e atua não só nos recetores μ , mas também nos δ e κ (Figura 13) (Lascelles & Gaynor, 2011).

Figura 13 – Mecanismo de ação dos agonistas totais; exemplo da morfina (adaptado de: Lascelles & Gaynor, 2011)



Comparada com outros opióides agonistas sintéticos, a morfina é relativamente hidrofílica e atravessa a barreira hemato-encefálica mais lentamente, atrasando a ocorrência do efeito máximo. Clinicamente este retardamento de ação não é importante, na maioria das situações, surgindo efeitos analgésicos rapidamente e com duração de 3 a 4 horas. A nível de espaço epidural ou subaracnoideu, a fraca solubilidade lipídica da morfina traduz-se numa analgesia duradoura, de 12 a 24 horas (Lascelles & Gaynor, 2011).

Na maioria das espécies, a via de metabolização primária da morfina envolve a conjugação com o ácido glucorónico, levando à formação de dois metabolitos - morfina-6-glucuronido e morfina-3-glucuronido. O metabolito morfina-6-glucuronido é o que possui atividade

farmacológica, enquanto que o morfina-3-glucuronido aparenta ter pouca afinidade para os recetores opióides, embora possa contribuir para os efeitos excitatórios da morfina (Lascelles & Gaynor, 2011). Quanto à espécie felina, há que referir que possui uma capacidade diminuída de produzir o metabolito ativo (morfina-6-glucuronido). Assim, a morfina tornar-se-á menos eficaz nesta espécie que no cão (Wagner, 2009). Contudo, Lascelles & Gaynor (2011) referem que, apesar dos níveis reduzidos de glucoronil-transferase no gato, a farmacocinética da morfina parece ser comparável à que se verifica no cão e nos humanos, embora as taxas de excreção possam ser mais baixas. Segundo os estes autores, a morfina poderá sofrer uma conjugação hepática diferente no gato. Kukanich & Papich (2009) defendem que a conjugação com sulfato é a via primária de conjugação hepática da morfina, em gatos, e que estes a metabolizam de forma eficaz. Yeh, Chernov & Woods (1971) realizaram um estudo experimental acerca do metabolismo da morfina em gatos e concluíram que 48 horas após a administração SC de morfina, os gatos excretavam na urina $19,2 \pm 1,5\%$ de morfina livre e $48,4 \pm 2,4\%$ de morfina conjugada; durante 2 dias, a excreção fecal situava-se entre os 2 e os 20%; o metabolito conjugado de maior relevância foi isolado e caracterizado como morfina-3-etéreo-sulfato. Também se detetaram outros metabolitos menores como o morfina-3-glucuronido e a normorfina.

Os efeitos adversos associados à morfina são os típicos dos agonistas totais, ou seja, sedação, emése, hipotermia, obstipação, disforia, dor no local de administração, defecação, arfar, miose, depressão respiratória, diminuição da produção de urina (Kukanich & Papich, 2009). Neste caso particular, o facto de a morfina revelar uma incidência elevada de ocorrência de vômito e de ser uma causa potencial de libertação de histamina após administração EV – segundo Kukanich & Papich (2009), sem consequências clínicas relevantes – distingue a morfina dos outros agonistas totais (Lascelles & Gaynor, 2011).

A morfina é um analgésico clinicamente útil para o cão e o gato e tem vindo a ser amplamente usada no período peri-cirúrgico, com a vantagem de permitir a redução da dose de anestésico em 30 a 50%, tanto pela via inalatória como pela via EV, o que favorece a função cardiovascular (Lemke & Creighton, 2010; Lascelles & Gaynor, 2011). A administração de morfina no espaço epidural ou, mais raramente, no espaço subaracnoideu é uma técnica analgésica comum, em variadas situações clínicas. É particularmente eficaz em infusão contínua, aumentando a precisão da dosagem para que se atinja o máximo efeito analgésico. Em Medicina Veterinária, pondera-se a utilização de infusões SC de morfina e outros opióides como adjuvante no manejo da dor oncológica, à semelhança do que já se realiza em medicina humana. Mais recentemente, a descoberta de recetores μ periféricos levou a que a instilação de morfina em articulações inflamadas e a sua utilização tópica em lesões corneanas se tornasse prática clínica, como suplemento analgésico (Lascelles & Gaynor, 2011).

O fentanil é descrito como um opióide sintético μ -agonista total, altamente lipossolúvel, de curta-ação. A administração EV de fentanil tem um início de ação mais rápido e uma duração mais curta que a morfina. O efeito máximo ocorre em 5 minutos e tem uma duração cerca de 30 minutos, porque o fármaco se redistribui por tecidos como o adiposo e o músculo esquelético, levando a diminuições na concentração plasmática (Lascelles & Gaynor, 2011). Na comunidade científica, aceita-se que a potência do fentanil é cerca de 100 vezes a da morfina, embora a sua afinidade com os recetores μ seja apenas 1,7 vezes a desta última. A potência do fentanil tem sido relacionada com a sua natureza lipofílica, o que explica a facilidade a atravessar a barreira hemato-encefálica (Hofmeister & Egger, 2004). A sua utilização em Medicina Veterinária tem vindo a aumentar, através da administração pelas vias EV e transdérmica (Kukanich e Papich, 2009). Devido à sua curta ação, o fentanil é tipicamente administrado em infusão contínua, em doses relativamente baixas, como suplemento analgésico intra- e pós-cirúrgico. É também útil no manejo da dor não cirúrgica, como a associada a pancreatite (Lascelles & Gaynor, 2011). A administração pela via transcutânea, através do adesivo transdérmico (12, 25, 50, 75 e 100 μ g/h), apresenta uma biodisponibilidade de 63,8%, para o cão, e 35,9%, para o gato. Tem como vantagens a libertação contínua, que minimiza as variações a nível plasmático, o bypass à metabolização hepática, a reduzida frequência de administração e não ser uma via invasiva. Por outro lado, exige tricotomia da região onde se coloca o adesivo, o que pode ser responsável por algum grau de irritação cutânea. A absorção é variável e imprevisível (Hofmeister & Egger, 2004) e é influenciada pela temperatura corporal, segundo um estudo em gatos anestesiados com isoflurano (Pettifer & Hosgood, 2003). Porém, o início de ação através desta via é lento (12h), embora a ação analgésica se possa prolongar até às 72h (Lamont & Matthews, 2007) Gilberto, Motzel, Sherri, Das & Saroj (2003) referem que o fentanil continua a ter atividade mesmo 2 a 4 após remoção do adesivo, quando a administração do fármaco se faz por via trans-cutânea.

De forma semelhante a outros opióides, o fentanil tem efeitos cardiovasculares mínimos, em dosagens clinicamente relevantes e animais saudáveis, mas resulta em depressão respiratória dose-dependente (Grimm *et al.*, 2005). O fentanil é considerado uma substância com um perfil de segurança amplo, verificando-se que doses tão elevadas como 300 vezes a recomendada não são letais, em cães com respiração espontânea (Kukanich & Papich, 2009).

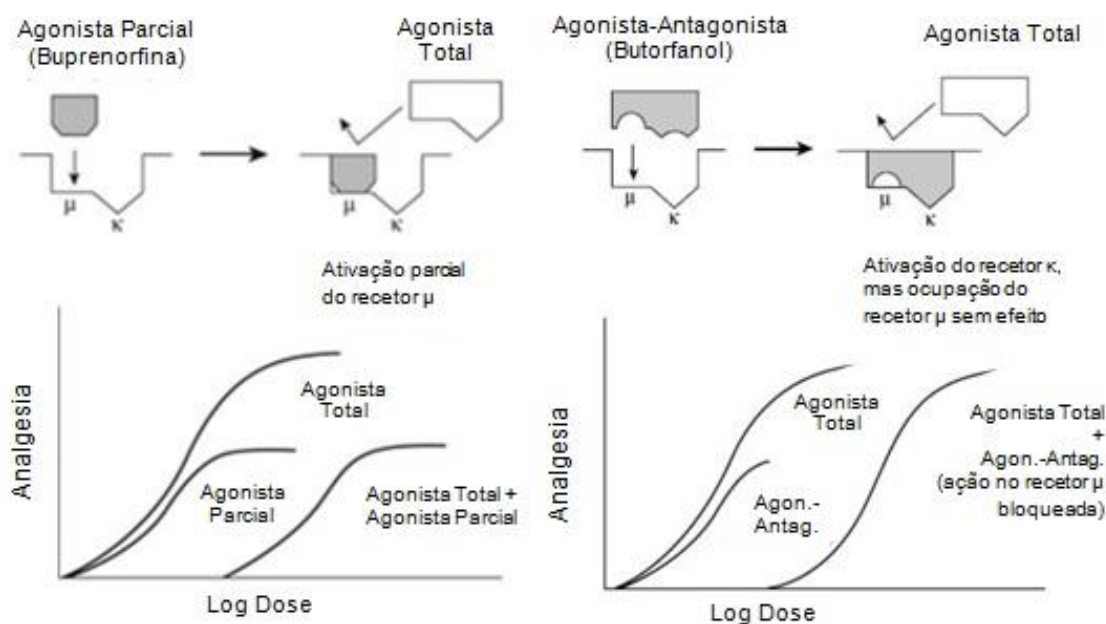
2.5.1.2.2. Agonistas Parciais e Agonistas-Antagonistas

Este tipo de opióides surgiu no sentido de criar analgésicos com menor risco de provocar depressão respiratória e adição. Este grupo inclui fármacos com vários perfis de ligação aos recetores opióides, mas com algo em comum: todos ocupam os recetores μ , mas sem daí advir uma resposta clínica máxima. A buprenorfina é classificada como agonista parcial uma

vez que se liga aos recetores μ , mas produz efeitos clínicos limitados (Figura 14). Fármacos como o butorfanol ou a nalbufina são classificados como agonistas-antagonistas, pois são antagonistas competitivos dos recetores μ e exercem o seu efeito analgésico atuando como agonistas dos recetores κ (Figura 15) (Lascelles & Gaynor, 2011).

Devido a estas interações com os recetores, verifica-se que o aumento da dose não produz respostas analgésicas superiores – efeito teto (*plateau*). Em termos de reações adversas, revela-se uma vantagem; quanto a eficácia analgésica, esta é menor, bem como a capacidade de redução de necessidade em anestésicos (Lascelles & Gaynor, 2011).

Figura 14 e Figura 15 - Analogia com o modelo chave-fechadura para ilustrar as interações com os recetores opióides, com uma curva dose-resposta. Verifica-se que o agonista parcial (Buprenorfina) fracamente estimula os recetores μ , produzindo um efeito analgésico máximo reduzido, quando comparado com o agonista puro. Uma dose elevada de agonista parcial vai interferir com a ação, ao nível dos recetores, do agonista total, movendo a curva para a direita e diminuindo o efeito analgésico máximo. O agonista-antagonista (Butorfanol) tem atividade agonista nos recetores κ e antagonista nos μ . Na presença de um opióide agonista puro, tende a ter efeitos antagonistas, exigindo um aumento da dose do primeiro para que se atinja o efeito analgésico máximo (adaptado de Lascelles & Gaynor, 2011).



Como exemplos de agonista parcial e agonista-antagonista, ir-se-ão abordar mais pormenorizadamente a buprenorfina e o butorfanol, respetivamente.

A buprenorfina é um opióide semi-sintético, agonista parcial dos recetores μ e com atividade κ -antagonista (Leander, 1997), com potência 25 vezes superior à da morfina (Steagall *et al.*, 2013; Kukanich & Papich, 2009). Tem um início de ação retardado, propriedades analgésicas de longa duração e reduzidos efeitos adversos (Steagall *et al.*, 2013). É uma escolha popular na analgesia veterinária, uma vez que é versátil e tem um controlo de

administração menos exigente que nos agentes μ -agonistas totais. A buprenorfina liga-se aos recetores μ com uma afinidade superior à dos demais opióides. Devido a esta característica é utilizada em medicina humana nas situações de adição por opióides, uma vez que os remove dos recetores, mas exige doses superiores de antagonista, para reverter eventuais efeitos depressores respiratórios (Kukanich & Papich, 2009). A forte afinidade da buprenorfina para os recetores μ está relacionada com um controlo da dor mais duradouro. Contudo, alguns estudos em cão concluíram que a sua eficácia analgésica era semelhante à da morfina (Bradley, 1984; Brodbelt, Taylor, Stanway, 1997). Quanto ao gato, a conclusão foi diferente, surgindo a buprenorfina um fármaco melhor no manejo da dor pós-cirúrgica e com uma duração de ação superior, quando comparando com a morfina (Stanway, Taylor, Brodbelt, 2002). Contudo, a buprenorfina já mostrou produzir efeitos analgésicos variáveis nesta espécie, com alguns indivíduos a revelar-se confortáveis e outros com dor. Há que considerar também a via de administração escolhida, uma vez que influencia a farmacocinética e, conseqüentemente, os efeitos analgésicos (Giordano *et al.*, 2010).

Quanto a efeitos adversos, pode verificar-se sedação, midríase no gato, euforia e, mais raramente, náusea e vômitos. Em termos gerais, a buprenorfina é bem tolerada tanto pelo cão como pelo gato (Kukanich & Papich, 2009).

O butorfanol surgiu, inicialmente, como agente anti-tússico, sendo, nos dias de hoje, aprovado como analgésico para cão, gato e cavalo (Lascelles & Gaynor, 2011).

Apesar de ser 5 a 7 vezes mais potente que a morfina (Kukanich & Papich, 2009), em regime de fármaco único e administrado a cães e gatos no seu estado hígido, o butorfanol apenas produz uma sedação mínima e uma analgesia de curta duração. Contudo, o butorfanol é frequentemente utilizado em combinação com uma variedade de sedativos e tranquilizantes, como a acepromazina, a dexmedetomidina ou o midazolam, como protocolo de sedação e analgesia, para procedimentos minimamente invasivos (Lascelles & Gaynor, 2011).

Em termos de dor visceral, verifica-se que esta é mais responsiva aos opióides agonistas dos recetores κ , podendo, assim, o butorfanol mostrar-se mais eficaz que os agonistas clássicos dos recetores μ , como a morfina (Muir, 2009a). Embora aparente ser um bom analgésico a nível visceral, é considerado fraco como analgésico somático, podendo ser uma escolha correta para síndromes viscerais dolorosas, com é a cistite idiopática dos felinos (Robertson, 2009). Estudos clínicos e experimentais em gatos revelam que o butorfanol possui uma duração de ação curta (90 minutos) na maioria dos indivíduos, requerendo múltiplas administrações para que se obtenha o efeito analgésico desejado (Lascelles & Robertson, 2004); outros autores verificaram que a administração IM de butorfanol pode surtir efeitos analgésicos por períodos longos – 50 minutos a 8 horas (Johnson, Robertson & Pypendop, 2007). Estes resultados estarão provavelmente relacionados com a variedade genética de recetores opióides que esta espécie apresenta,

reforçando o princípio de que cada paciente deve ser avaliado individualmente para a dor (Robertson, 2009).

2.5.1.2.3. Antagonistas

A primeira indicação para administração de antagonistas opióides é a reversão de uma depressão respiratória grave, causada por uma sobredosagem de um agonista opióide. A duração do efeito antagonista é inferior à do fármaco agonista e, tipicamente, são necessárias administrações repetidas do primeiro (Kukanich & Papich, 2009). É importante reconhecer que os antagonistas revertem rapidamente os efeitos clínicos dos opióides, incluindo a analgesia (Lascelles & Gaynor, 2011). Assim, a sua administração deve ser cautelosa pois uma exacerbação aguda da dor pode levar a choque cardiovascular e, inclusivamente, morte (Kukanich & Papich, 2009). As substâncias comumente utilizadas para este propósito são a naltrexona, a naloxona, o nalmefene e a diprenorfina (Lamont & Mathews, 2007; Kukanich & Papich 2009). A naloxona é um dos antagonistas mais utilizados, e tem atividade superior nos recetores μ (Kukanich & Papich, 2009). Os seus efeitos são de curta duração, 30 a 60 minutos, na administração EV. A via sublingual é também utilizada no caso de recém-nascidos que exibam depressão respiratória, após cesariana, na qual a parturiente tenha sido submetida a administração de opióides (Lascelles & Gaynor, 2011).

2.5.2. Outros Analgésicos Centrais – Tramadol

A complexidade dos efeitos farmacológicos do tramadol é atribuída ao facto de atuar através de dois isómeros. O isómero positivo é um μ -agonista fraco e também inibe a recaptção de serotonina. O isómero negativo inibe a recaptção de norepinefrina e tem a capacidade de produzir analgesia via recetores α -2. O metabolito ativo, o-desmetiltramadol, é o μ -agonista, com uma potência superior 200 a 300 vezes a do tramadol. Tomando estes mecanismos em consideração, verifica-se que o tramadol cumpre uma analgesia multimodal (Kukanich & Papich, 2009).

O tramadol está recomendado para manejo de dor aguda e crónica, de intensidade moderada a grave (Lascelles & Gaynor, 2011). Num estudo em que se compararam os efeitos do tramadol e da morfina, no pós-cirúrgico de orquiectomia de cão, concluiu-se que o nível de analgesia foi semelhante para ambas as administrações (Kongara, Chambers, Johnson & Dukkipati, 2012). Assim, o tramadol é adequado para condições como osteoartrite, fibromialgia, neuropatia diabética, dor neuropática e até dor peri-cirúrgica em pacientes humanos (Lascelles & Gaynor, 2011). Em Medicina Veterinária, o tramadol é utilizado na clínica de animais de companhia para o manejo da dor crónica, como adjuvante de outros analgésicos, em situações de neoplasia ou osteoartrite, e para o manejo da dor aguda, resultante de traumas ou cirurgias. Algumas cirurgias onde a eficácia do tramadol

tem sido comprovada são a OVH e cirurgias que envolvam órgãos pélvicos e/ou membros pélvicos. Para além do seu efeito analgésico, o tramadol tem inúmeros outros efeitos nos vertebrados: anti-tússico, anti-depressivo, anti-inflamatório, imuno-estimulador, controlador da micção, depressor dos níveis de glucose em diabéticos, redutor da concentração alveolar mínima de isoflurano necessária para manter a anestesia geral e anestésico local (Braz, 2010).

2.5.3. Agonistas α_2 -Adrenérgicos

Os agonistas α_2 -adrenérgicos produzem os seus efeitos clínicos através da ativação de subtipos de recetores α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , α_{2D} , entre outros) (Muir, 2009a). A norepinefrina é o neurotransmissor dos recetores adrenérgicos, que se localizam primariamente no *locus coeruleus*, na ponte e no tronco cerebral. Os agonistas α_2 , ao se ligarem aos referidos recetores, impedem a libertação daquele neurotransmissor (Sinclair, 2003). Daqui advêm os seus efeitos como agentes sedativos, relaxantes musculares e potenciadores de outros fármacos analgésicos e anestésicos, quando em associação com os mesmos (Lemke & Creighton, 2010). Dentro deste grupo farmacológico encontram-se a clonidina, a romifidina, a detomidina, a medetomidina, a dexmedetomidina e a xilazina. As seletividades α_2/α_1 reportadas são as seguintes: medetomidina (1620:1), detomidina (260:1), clonidina (220:1) e xilazina (160:1). A seletividade da romifidina não está documentada, mas estima-se que se encontre entre a da xilazina e a da detomidina (Sinclair, 2003).

A dexmedetomidina é o isómero-dextro da medetomidina e tem, aproximadamente, o dobro da potência desta última, sendo os fármacos do grupo mais utilizados e ambos com duração de ação de cerca de uma hora (Sinclair, 2003; Lemke & Creighton, 2010). Para reversão dos seus efeitos (sedação, bradicardia, arritmias sinusais, hipotensão, bradipneia, vômito – em 90% dos gatos aos quais se administra medetomidina) existem, pelo menos, 4 antagonistas: ioimbina, idazoxan, tolazolina e atipamezol (Sinclair, 2003), sendo este último o mais utilizado ($\frac{1}{2}$ da dose de medetomidina) (Robertson, 2009).

2.5.4. Antagonistas dos Recetores NMDA

O glutamato, como já anteriormente referido, é o agonista NMDA endógeno espinhal e supraespinhal. O bloqueio dos recetores NMDA no corno dorsal da medula espinhal previne o fenómeno de *wind-up* e o desenvolvimento de sensibilização central. A quetamina (0,1-1mg/Kg EV ou 2 μ g/Kg/min CRI) é o antagonista NMDA mais utilizado em Medicina Veterinária (Lemke & Creighton, 2010). É amplamente utilizada em gatos, como agente anestésico dissociativo, embora haja poucos estudos acerca dos seus efeitos analgésicos (Robertson & Taylor, 2004). Sawyer, Rech & Durham (1993) realizaram um estudo onde concluíram que o efeito analgésico a nível visceral era fraco. Contudo, os protocolos anestésicos que incorporam a quetamina promovem uma analgesia pós-cirúrgica superior

aqueles que utilizam tiopentona e halotano, com ou sem butorfanol associado (Robertson, Richter & Martinez, 1995; Slingsby Lane, Mears, Shanson, Waterman-Pearson, 1998). Assim, a utilização de quetamina, como parte de um protocolo anestésico, pode promover analgesia preventiva (Robertson & Taylor, 2004).

Dentro do grupo dos antagonistas NMDA inclui-se ainda a amantidina, utilizada no manejo da dor crônica e como alternativa nos animais intolerantes a opióides (Lascelles *et al.*, 2008).

2.5.5. Anestésicos Locais

Os anestésicos locais têm a capacidade única de promover um bloqueio sensorial total das fibras nervosas, impedindo a sensibilização central, e são relativamente seguros. Atuam através do bloqueio da condução dos impulsos nervosos, pela inibição dos canais de sódio, dependentes da voltagem, nas fibras nervosas (Lemke & Creighton, 2010).

As amino-amidas – lidocaína, a mepivacaína e a bupivacaína – são os anestésicos locais mais utilizados em pequenos animais. A lidocaína tem um início de ação rápido (10 minutos) e uma curta duração de ação (1-2 horas), sendo utilizada para procedimentos cirúrgicos e de diagnóstico curtos, numa dose máxima de 8mg/Kg. É administrada a nível sistêmico, para manejo da dor, no íleo paralítico, após cirurgia abdominal, e das arritmias ventriculares. Administrada intracirurgicamente (a uma taxa de 3mg/Kg/h), reduz o consumo de anestésico em 20 a 30%. A mepivacaína é semelhante à lidocaína em termos de potência e início de ação, mas de duração mais prolongada (2-3 horas), causa menor irritação tecidual e tem um maior índice terapêutico. A bupivacaína é aproximadamente 4 vezes mais potente que as anteriores, com um início de ação lento (20 minutos) e uma longa duração de ação (4-6 horas), sendo usada para a maioria dos procedimentos cirúrgicos, na dose de 2mg/Kg. Os bloqueios neurais periféricos ou centrais devem ser incluídos nos planos de manejo da dor peri-cirúrgica, pois reduzem as necessidades em anestésicos, atenuam a resposta neuroendócrina ao trauma cirúrgico e contribuem para melhores resultados (Lemke & Creighton, 2010). Anexo 2, na tabela 26, apresentam-se os bloqueios anestésicos mais importantes em pequenos animais.

2.5.6. Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINEs)

Os AINEs foram os primeiros analgésicos a serem utilizados pelo Homem, pois já Hipócrates e Celso, na Grécia Antiga, utilizavam a casca do salgueiro (de onde se extrai o ácido acetil-salicílico) para combater sinais de inflamação. Hoje em dia, o grupo dos AINEs é o grupo farmacológico de maior importância em investigação e de maior utilização quer em Medicina Veterinária, quer em medicina humana. Este grupo engloba fármacos distintos, com propriedades analgésicas, anti-piréticas e anti-inflamatórias, que constituem um dos pilares básicos no manejo da dor (Cabezas, 2012).

Face aos fármacos opióides têm como vantagens o longo período de ação, promovendo analgesia por mais de 24h, e não estarem sujeitos às restrições legais de aquisição e armazenamento dos primeiros (Robertson, 2009).

2.5.6.1. Processo Inflamatório e Mecanismo de Ação dos AINEs

Os estímulos de natureza física, química ou mecânica podem iniciar processos inflamatórios, o que ativa uma série de mediadores químicos que têm a sua ação centrada em eventos vasculares ou celulares. Este processo classifica-se com base em parâmetros citológicos e sintomáticos que vão variando progressivamente (Tasaka, 2006).

Uma agressão que provoque dano na membrana de diferentes células do organismo será capaz de libertar frações fosfolipídicas denominadas de ácido araquidónico, através da ação enzimática da fosfolipase A_2 . O ácido araquidónico, quando libertado, não tem ação inflamatória, mas os produtos da sua degradação, formados através das enzimas cicloxigenase e lipoxigenase, são mediadores químicos fundamentais para o desenvolvimento do processo inflamatório. A quebra do ácido araquidónico pelas cicloxigenases origina as prostaglandinas (PGs) e os tromboxanos (TXs) e a ação das lipoxigenases origina aos leucotrienos (LTs). Inicialmente, a quebra do ácido araquidónico pelas cicloxigenases origina a PGG_2 e a PGH_2 . Posteriormente, estas PGs são degradadas em PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, prostaciclina (PGI_2), TXA_2 e TXB_2 . Outros eicosanóides importantes são os trienos conjugados, derivados da quebra do ácido araquidónico pela 5-lipoxigenase. Inicialmente, geram-se os ácidos hidroxi- e hidroperoxitetraenóicos (HETE e HPETE); estas substâncias que posteriormente darão origem aos LTs (LTA , LTB_4 , LTC_4 e LTD_4) e às lipoxinas (Tasaka, 2006).

O processo inflamatório inicia-se com a fase vascular, aquando da libertação de mediadores químicos, responsáveis pela vasodilatação e pelo aumento da permeabilidade à passagem de proteínas plasmáticas, que consigo arrastam água, originando o edema. Concomitantemente ocorre a fase celular caracterizada pela marginação leucocitária e pelo fenómeno de diapedese, auxiliado por moléculas de adesão intracelular, moléculas de adesão de células vasculares, integrinas e selectinas. Segue-se a fase de reparação, no caso de uma evolução favorável, com eliminação do agente causal, formação de tecido de granulação e cicatrização. Caso o processo não siga este sentido, poderá ocorrer supuração, dor (nociceptores) e de febre (causada pela libertação de pirogénios endógenos – citocinas – por parte dos leucócitos), ou evolução para a cronicidade. Se a inflamação for muito exacerbada, a estrutura afetada poderá ter a sua função comprometida (Tasaka, 2006).

Os AINEs têm maior efeito sobre a dor somática do que sobre a dor visceral. Porém, serão mais eficazes nas dores potencializadas pela presença de PGs, ou seja, associadas a processos inflamatórios. As ações terapêuticas dos AINEs podem ser de carácter periférico

– ações anti-inflamatórias, analgésicas, anti-trombóticas e anti-endotóxicas – ou podem reflectir-se a nível do SNC, promovendo ações anti-piréticas e também analgésicas. Estes mecanismos de ação decorrem, em grande parte, da ação inibitória sobre as cicloxigenases e lipoxigenases. A ação anti-trombótica está relacionada com a inibição da síntese de tromboxanos e a anti-endotóxica relaciona-se com a diminuição dos eicosanóides – como as prostaciclina e os tromboxanos, responsáveis por algumas das alterações cardiovasculares e metabólicas características do choque endotóxico (Tasaka, 2006).

2.5.6.2. Classificação dos AINEs

Dando especial destaque às COXs, há que referir que, atualmente, se reconhecem três isoformas com distintas funções no organismo, nas quais os AINEs exercem diferentes efeitos (Cabezas, 2012).

A COX-1 é conhecida como *constitutiva*. Expressa-se em quase todos os tecidos e é responsável pela produção de PG, com papel regulador da homeostase, em condições fisiológicas. Reveste-se de especial importância no aparelho digestivo – assegurando a integridade da barreira mucosa intestinal –, renal – ao manter a perfusão intrarrenal, sobretudo em situações de hipoperfusão – e no sistema de coagulação. Por outro lado, relativamente à COX-2, é já considerado que esta isoforma também se encontra fisiologicamente no organismo e que também possui um papel na homeostase, como por exemplo, a nível renal, onde controla a libertação de renina, na mácula densa. Denomina-se *induzível*, pois, mediante lesão tecidual, há uma sobre-expressão de COX-2 no local de inflamação, mas também a nível das zonas de processamento nociceptivo, como a medula espinhal, podendo esta ser uma explicação para o seu papel na sensibilização central e na hiperalgesia. Ambas estas isoformas – COX-1 e COX-2 – estão sobre-expressas em situações de inflamação. Inclusivamente, parece estar demonstrado que o efeito analgésico agudo dos AINEs se deve ao bloqueio da COX-2, mas também ao da COX-1. Esta poderá ser a razão pela qual fármacos altamente específicos para a inibição da COX-2 têm vindo a demonstrar um escasso perfil de segurança (Cabezas, 2012).

Uma terceira isoforma, descoberta recentemente, é a COX-3, uma isoforma da COX-1, mas com expressão localizada no córtex cerebral e no coração. A inibição da COX-3 explicaria o efeito antipirético de muitos AINEs – principalmente do paracetamol, com um efeito analgésico e antipirético importante a nível central, mas com escasso efeito anti-inflamatório (Cabezas, 2012).

Para efeitos de classificação e de modo a explicar a atividade conjunta sobre as isoformas COX-1 e COX-2 estabeleceu-se um rácio de afinidade, através do qual se determina o quão específico é um AINE. Trata-se de um rácio entre a Concentração Inibitória 50% (CI_{50%}) da COX-1 pela CI_{50%} da COX-2 (rácio COX-1/COX-2 – tabela 6). Assim, um AINE seguro seria

aquele que apresentasse elevada $CI_{50\%}$ para a COX-1 e uma reduzida $CI_{50\%}$ para a COX-2 (Cabezas, 2012).

Tabela 6 – Seletividade COX-1/COX-2 dos AINEs (adaptado de: Cabezas, 2012).

| Rácio COX-1/COX-2 | Denominação | Exemplo |
|-------------------|------------------------|--|
| <1 | COX-1 seletivo | Ác. acetil-salicílico Indometacina Piroxicam |
| 1-100 | COX-2 preferencial | Carprofeno Mavacoxib Meloxicam |
| 101-1000 | COX-2 seletivo (coxib) | Cimicoxib Firocoxib Robenacoxib |
| >1000 | COX-2 específico | Sem interesse clínico, devido aos efeitos secundários. |

2.5.6.3. Efeitos Adversos e Contraindicações dos AINEs

Os efeitos adversos dos AINEs fazem-se sentir sobretudo a nível renal, hepático e gastrointestinal (Robertson, 2009).

A sua administração está contraindicada em pacientes com insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência hepática, desidratação, hipotensão ou condições associadas a redução do volume de circulação (insuficiência cardíaca congestiva, ascite), coagulopatias (trombocitopenia, doença de von Willebrand, défices em fatores de coagulação) ou evidência de ulceração gástrica (vômito, hematemesa, melena). A utilização de AINEs no período pós-cirúrgico deve ser ponderada com base na integridade do aparelho intestinal após a cirurgia. Como a COX-2 é importante no processo de cicatrização, logo, intuitivamente, estão contraindicados os AINEs que produzam uma potente inibição desta isoenzima, quando se verificar comprometimento do aparelho gastro-intestinal. É também uma contraindicação a utilização concomitante de AINEs e corticosteroides face à potenciação de efeitos secundários que poderão provocar.

Quanto aos AINEs COX-1-seletivos, estão contraindicados em pacientes com lesão espinal (incluindo hérnia discal), devido ao seu potencial para conduzir à ocorrência de hemorragia e deterioração neurológica (Lamont & Mathews, 2007).

2.5.6.4. Principais AINEs em Medicina Veterinária

O número de AINEs utilizados em Medicina Veterinária é vasto, sendo exemplos o carprofeno, o ácido tolfenâmico, o meloxicam, o ketoprofeno, o firocoxib, o robenacoxib, o mavacoxib, o cimicoxib, a fenilbutazona, a flunixinina meglumina, entre outros (Cabezas, 2012; Tasaka, 2006). Trata-se de uma classe que não era amplamente utilizada em gatos, devido aos riscos de toxicidade referidos, mas, como nos últimos anos, alguns novos AINEs

foram desenvolvidos para utilização nesta espécie, esse panorama tem vindo a mudar (Robertson, 2009).

Para efeitos de descrição mais pormenorizada, ir-se-ão mencionar três AINEs especialmente utilizados no ponto de vista da analgesia peri-cirúrgica – o carprofeno, o meloxicam e o robenacoxib.

O carprofeno é um AINE COX-2 preferencial, com indicação terapêutica para manuseio da dor peri-cirúrgica e crónica. No caso do gato está aprovado em regime de administração única, peri-cirúrgica (Lascelles & Gaynor, 2011). Acontece que a sua metabolização hepática faz-se por via da glucoronoconjugação, surgindo problemas em caso de administrações repetidas, pelo que estas estão desaconselhadas (Robertson, 2009).

Este fármaco promove analgesia por 12 a 18 horas após uma variedade de cirurgias ortopédicas, em cão e gato. Em gatas submetidas a OVH, verificou-se uma duração da analgesia pós-cirúrgica de 4 a 20 horas (Lamont & Mathews, 2007). Al-Gizawiy & Rude (2004), num estudo de avaliação de dor em gatas, concluíram que o carprofeno promove um controlo de dor superior ao do butorfanol, nas primeiras 24 horas após OVH.

O meloxicam é um AINE COX-2 preferencial, cuja formulação injetável se encontra autorizada para utilização pré-cirúrgica (0,3mg/Kg; SC). Este fármaco é clinicamente eficaz numa série de procedimentos cirúrgicos, como OVH, orquiectomia, cirurgia ortopédica. Trata-se de uma ferramenta analgésica muito utilizada em gato devido ao facto de o fármaco ser metabolizado através de vias oxidativas, o que explica o seu sucesso na terapêutica crónica nesta espécie (ex.: osteoartrite) (Robertson, 2009). A sua eficácia clínica foi demonstrada tanto para dor músculo-esquelética como a nível de cirurgia de tecidos moles (Lascelles, Henderson & Hackett, 2001). O meloxicam promove uma analgesia pós-cirúrgica semelhante ao carprofeno (Slingsby & Waterman-Pearson, 2002).

O robenacoxib encontra-se aprovado para utilização em cão e gato, sendo o único coxib de formulação injetável com autorização de utilização para a espécie felina. Cerca de 30-40 minutos após administração, atinge níveis plasmáticos elevados, tem um tempo de semi-vida curto (cerca de 2h) e acumula-se nas áreas inflamadas, onde permanece por 24h em concentrações eficazes. Esta característica favorece o perfil de segurança desta substância, uma vez que se encontra por mais tempo e em maiores concentrações nos tecidos lesados e menos nos outros órgãos – seletividade tecidular (Cabezas, 2012; Pelligand, King, Toutain, Elliott & Lees, 2011).

Além disto, uma administração pré-cirúrgica única de robenacoxib é bem tolerada e revela-se mais eficaz que o meloxicam na redução de dor pós-cirúrgica (Kamata, King, Seewald, Sakakibara, Yamashita & Nishimura, 2012).

Estudos em gato revelam que 12h após a administração da dose clinicamente efetiva para a espécie (2mg/Kg), a inibição da COX-1 é de 5% e a de COX-2 90%. Isto pode explicar a segurança da substância quando administrada em doses 5 a 10 vezes a recomendada

(Giraudel, King, Jeunesse, Lees & Toutain 2009). Outro estudo, em gatos jovens domésticos de pelo curto, revelou excelentes resultados sobre a segurança do robenacoxib por via oral na dose de 10mg/Kg por 28 dias e 20mg/Kg por 42 dias, sem quaisquer sinais de toxicidade (King *et al.*, 2011).

2.6. Estratégias Não-Farmacológicas na Analgesia

Segundo as normas de orientação para o manejo da dor em cães e gatos, uma utilização apropriada de terapêutica não farmacológica, como método complementar dos agentes farmacológicos, pode favorecer a prevenção, o manejo e o tratamento da dor. Estes métodos são tipicamente utilizados para dor crônica, mas podem também ser úteis na dor aguda (Hellyer *et al.*, 2007).

Métodos relacionados com o estilo de vida podem ser o exercício controlado e a perda de peso (manejo da dor articular), o enriquecimento ambiental, principalmente no que diz respeito aos felinos (fácil acesso aos *litters*, bons locais de repouso, comedouros e bebedouros elevados, superfícies/chão não escorregadio, acessos ao exterior modificados e de acordo com as estações do ano), e interação com o animal (Hellyer *et al.*, 2007).

Em termos de ambiente hospitalar, os cuidados devem incluir camas confortáveis, cobertores de ar, um manejo gentil e cuidadoso, redução da estimulação visual e auditiva e separação entre cães e gatos. Inclusivamente, gatos mais ansiosos devem ter um esconderijo na sua box (Hellyer *et al.*, 2007).

Os fatores de stresse provenientes do meio circundante ao indivíduo podem influenciar negativamente as suas capacidades físicas e/ou emocionais. Assim, surge o conceito de que a aprimoração do ambiente onde o animal se insere, associada ou não a outras abordagens terapêuticas, contribui para a obtenção de um funcionamento biológico ideal (Lopes, 2011).

Para o efeito, pode recorrer-se ao uso de diferentes estratégias de enriquecimento, categorizadas como sociais ou materiais. As primeiras compreendem um enriquecimento mediante estimulação social intra-específica, explorando a capacidade natural para o estabelecimento de relações preferências, ou inter-específicas (principalmente com humanos), servindo de exemplo as brincadeiras. As estratégias materiais, por sua vez, recorrem à utilização de fatores inanimados tais como brinquedos, métodos inovadores de disponibilização de alimento, estruturas físicas (prateleiras, arranhadores, locais de esconderijo) e estimulação sensorial (uso de feromonas) (Lopes, 2011).

No mercado está disponível um análogo sintético da fração F3 da feromona facial felina (FFF) desenvolvido com o intuito de diminuir o stresse e a ansiedade sentida pelos gatos em ambientes desconhecidos. Este produto – Feliway® (Ceva Animal Health) – está disponível sob a forma de difusor ou *spray* e mimetiza a FFF, despertando no gato uma falsa sensação de familiaridade e segurança relativamente ao ambiente que o rodeia (Alho, 2012).

O Feliway® é uma emulsão que contém cerca de 8% de ácidos gordos (ácido oleico, ácido azelaico e ácido palmítico) e 0,5% de um composto vegetal com efeitos atractivos para o gato (extracto de *Valeriana officinalis*) (Lopes, 2011). Está indicado no transporte e/ou hospitalização de gatos, bem como em situações de marcação de território, mudanças ambientais bruscas (exemplo: mudança de habitação, introdução de um novo animal de estimação, nascimento de uma criança) e outras que possam provocar stresse nos felinos (Alho, 2012).

Segundo o trabalho de Lopes (2011), sobre avaliação da influência do análogo sintético da FFF nos níveis de stresse pré-cirúrgico e de stresse e dor pós-ovariohisterectomia, os indivíduos expostos à FFF registaram menores pontuações de stresse (pré e pós-cirúrgico) e de dor, contudo, em nenhum dos casos essa diferença se mostrou estatisticamente significativa.

Gunn-Moore & Cameron (2004) avaliaram a eficácia da FFF no tratamento da cistite idiopática felina (FIC), com um grupo controlo e um grupo placebo. Apesar FIC das diferenças estatísticas não terem sido significativas (56% dos proprietários notaram melhorias e 44% não), observou-se uma tendência dos gatos expostos à FFF para uma diminuição do número de dias com sinais de FIC, assim como uma redução dos comportamentos de medo e agressividade.

Para o maneio não farmacológico da dor, encontram-se ainda disponíveis as denominadas medicinas complementares e alternativas, dentro das quais se encontram métodos ainda algo controversos pela falta de evidência científica. De entre todos os procedimentos englobados neste grupo, a acupunctura é a que apresenta maior suporte científico por detrás dos seus benefícios (Hellyer *et al.*, 2007).

A nutrição ocupa também um papel importante. Tem-se como exemplo os nutracêuticos, como a glucosamina e condroitina, utilizadas no tratamento e na prevenção da osteoartrite, tal como os ácidos gordos ómega-3 (Hellyer *et al.*, 2007).

Existem ainda técnicas de reabilitação física, como a crioterapia, a terapia pelo calor, as massagens, a hidroterapia, a utilização da esteira submersa, a flexibilidade passiva (*range of motion*), laser de baixo nível, ultrassons, estimulação eléctrica nervosa transcutânea (TENS). De referir que estão reportados casos de sucesso de clínicos veterinários que incorporaram estas terapêuticas, com base na extrapolação a partir da medicina humana. Contudo, as publicações científicas nesta área, para pequenos animais, ainda são insuficientes para que se aconselhem estes métodos com segurança (Hellyer *et al.*, 2007).

Conclui-se que as intervenções farmacológicas e não-farmacológicas podem ser aliadas no maneio da dor. Por exemplo, um gato com osteoartrite pode fazer terapêutica farmacológica e, concomitantemente, beneficiar de métodos não farmacológicos como uma dieta com redução calórica, acupunctura, massagens, reabilitação física, manipulação cuidadosa e enriquecimento ambiental, com as medidas *cat friendly* apresentadas (Hellyer *et al.*, 2007).

Capítulo III- Trabalho experimental

3.1. Introdução

A OVH é um dos procedimentos cirúrgicos mais realizados na gata (*Felis silvestris catus*). O estímulo doloroso induzido pode persistir no período pós-cirúrgico para além de 24 horas, contribuindo para alterar o comportamento das gatas intervencionadas. Pode dizer-se que há escassez de conhecimento relacionado com o comportamento manifestado perante a dor e o metabolismo de determinados fármacos, aspetos característicos da espécie em questão (Taylor & Robertson, 2004).

Os opióides devem constituir a base de um plano de analgesia multimodal, em dor aguda. A buprenorfina é um opióide potente, semi-sintético, altamente lipofílico, agonista parcial com atividade nos recetores μ , autorizado para utilização em gatos em vários países (Taylor & Robertson, 2004). É caracterizada por ter um início de ação retardado e uma longa ação analgésica, bem como escassos efeitos adversos (Giordano *et al.*, 2010). Nos gatos, mais comumente administrada pela via IM, a buprenorfina surge como um dos analgésicos mais eficazes pelas suas propriedades antinociceptivas e pelos reduzidos efeitos adversos (Robertson *et al.*, 2005). Contudo, um estudo recente concluiu que a via EV deve ser escolhida em detrimento da IM ou da SC, quando a buprenorfina é administrada em gatos (Steagall *et al.* 2013).

Os AINEs são os analgésicos mais utilizados, tanto em medicina humana como em Medicina Veterinária. Têm como alvo mediadores da nociceção do sistema nervoso periférico e central (Hinz & Brune, 2004). O robenacoxib é um AINE recente, COX-2 seletivo e o único coxib aprovado para utilização em felinos, com formulação injetável. Este fármaco possui ação analgésica, anti-inflamatória e antipirética (Giraudel *et al.*, 2009), bem como um bom índice de segurança em gatos, uma vez que é seletivo para os tecidos lesionados e inibe a cox-2 inflamatória, poupando a COX-1 citoprotetora. Um estudo recente comparou um dos AINEs mais utilizados em analgesia felina, o meloxicam, com o robenacoxib, tendo-se este mostrado superior (Kamata *et al.* 2012).

A estrutura social felina não facilita a avaliação da expressão do comportamento de dor, que é frequentemente subtil ou inexistente. Recentemente, foi desenvolvida e validada uma escala composta para avaliação de dor aguda pós-cirúrgica em gatos (Brondani *et al.*, 2011), a qual será utilizada neste trabalho.

Considerando a informação acima referida, é importante avaliar o efeito analgésico quando se utiliza o robenacoxib associado à buprenorfina ou cada um dos fármacos separadamente, como protocolo analgésico preventivo em gatas submetidas a OVH.

3.2. Objetivo

O objetivo principal deste estudo consistiu em comparar a eficácia dos seguintes protocolos analgésicos: a administração de robenacoxib (2mg/Kg, SC), de buprenorfina (0,02mg/Kg, EV), ou da associação de ambos os fármacos, pré-cirurgicamente, na OVH de gata. Para a avaliação de dor recorreu-se à “Escala Multidimensional Composta Para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gato” (Brondani *et al.*, 2011).

Para atingir o objetivo principal foram enunciados os seguintes objetivos específicos:

- a) Caracterizar a dor na amostra de gatas submetidas a OVH em função do protocolo terapêutico;
- b) Determinar se existem diferenças estatisticamente significativas entre as pontuações de dor dos três grupos de estudo;
- c) Caracterizar e determinar a existência de diferenças estatisticamente significativas na evolução da dor nos vários momentos temporais após recuperação anestésica (T1, T2, T3, T4, T24 e T48);
- d) Determinar a existência de diferenças estatisticamente significativas nas variáveis fisiológicas em função do protocolo terapêutico;
- e) Inferir sobre a eficácia da “Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos” na avaliação da dor apresentada pelos animais, no período pós-cirúrgico.

O protocolo experimental utilizado foi submetido e aprovado pelo Comité de Ética e Bem-Estar Animal da FMV-ULisboa.

3.3. Materiais e Métodos

3.3.1. Animais e Critérios de Inclusão

No estudo foram utilizadas trinta (n=30) gatas preferencialmente pré-púberes, em estado hígido, de raça não determinada, pertencentes ao gatil do Seixal, com OVH previamente agendada, realizada no Hospital Escolar da FMV-ULisboa. Os animais foram submetidos a um exame físico pré-cirúrgico completo. As gatas gestantes, lactantes, com sinais de doença (ex.: sinais clínicos de rinotraqueíte infecciosa felina), ou de manejo difícil, foram excluídas do estudo.

Após terem sido recebidos, os animais foram instalados individualmente em jaulas, num ambiente calmo, silencioso e com algumas medidas de enriquecimento ambiental (Figuras 16 e 17). Cada grupo era constituído, no mínimo por 2 e, no máximo, por 5 gatas. Todos os animais tiveram um período de habituação, no mesmo espaço, de pelo menos 12 horas e até 24 horas, antes da cirurgia.

Figura 16 e Figura 17 – Internamento dos animais do estudo (original da autora).



3.3.2. Grupos de Estudo

A amostra (n=30) foi dividida em 3 grupos, cada um com 10 gatas (n=10):

- Primeiro grupo: Grupo Robenacoxib (GR) – o fármaco foi administrado pré-cirurgicamente (cerca de 30-45min antes da cirurgia), 2mg/Kg, SC;
- Segundo grupo: Grupo Buprenorfina (GB) – o fármaco foi administrado pré-cirurgicamente (cerca de 30-45min antes da cirurgia), 0,02mg/Kg, EV;
- Terceiro grupo: Grupo Robenacoxib+Buprenorfina (GRB) – a combinação de ambos os fármacos foi administrada pré-cirurgicamente (cerca de 30-45min antes da cirurgia).

A seleção do protocolo analgésico foi feita de modo completamente aleatório através de 30 envelopes, dentro dos quais se encontrava inscrito um dos três protocolos acima descritos (10 envelopes GR, 10 envelopes GB e 10 envelopes GRB). Antes de cada cirurgia, o cirurgião retirava, de forma aleatória, um dos envelopes, administrando posteriormente os fármacos correspondentes.

3.3.3. Protocolos Terapêuticos

Os animais do grupo GR foram pré-medicados com 2mg/Kg de Robenacoxib (Onsior[®], Novartis Animal Health UK Ltd) administrado por via SC, os do grupo GB com 0,02mg/Kg de Buprenorfina (Bupaq[®], Richter Pharma AG) administrado por via EV, e os do grupo GRB foram pré-medicados com a combinação dos referidos fármacos, tendo sido estas administrações feitas cerca de 30min antes do início da cirurgia (logo após a sedação).

A sedação foi realizada com a associação quetamina (Imalgene[®], Merial Portuguesa Saúde Animal, Lda.) em dose baixa (2,5 mg/Kg) associada à dexmedetomidina (15 mcg/kg) (Dexdomitor[®], Orion Corporation), administrada por via IM. Seguidamente, administraram-se 8,75mg/Kg da associação amoxicilina-ác.clavulânico (Synulox[®], Laboratórios Pfizer, Lda.), por via SC.

No momento de intubação recorreu-se a uma pulverização de lidocaína em spray, a 10% (Xilonibisa[®], Inibsa), de forma a contrariar o espasmo laríngeo e a facilitar a introdução do tubo endotraqueal. A anestesia geral foi mantida com isoflurano a 2-3% (IsoVet[®], BBraun Medical Lda.).

A fluidoterapia foi realizada com um cristalóide – cloreto de sódio a 0,9% (Soro fisiológico BBraun Medical Lda.) – à taxa de manutenção (5mL/Kg/h).

No período de recuperação e se a avaliação de dor o justificasse – pontuação na escala de dor igual ou superior a 8, com avaliação clínica concordante – seria administrada buprenorfina (0,020 mg/kg), pela via IM, com posterior reavaliação de dor 30 e 60 minutos após a administração do fármaco de forma a confirmar a sua eficácia.

As gatas foram medicadas com a associação amoxicilina e ácido clavulânico na dose de 15mg/Kg, BID, PO, durante 8 dias. Os animais pertencentes ao grupo GR foram medicados com 1 comprimido de 6mg (gatos de 2,5 – <6Kg) de robenacoxib (Onsior[®], Novartis Animal Health UK Ltd), SID, PO, por 4 dias; o grupo GB foi medicado com buprenorfina por via oral transmucosa (OTM) (Bupaq[®], Richter Pharma AG; solução:0,3mg/mL; recipiente: 10mL; dose: 0,02mg/Kg), durante 4 dias; o grupo GRB foi medicado com a combinação destes fármacos. A alta hospitalar foi dada às 48 horas após a cirurgia.

3.3.4. Técnica Cirúrgica

O abdómen foi cirurgicamente preparado 4cm cranial ao apêndice xifóide e 4cm caudal ao bordo púbico, de forma a permitir a extensão necessária a uma incisão apropriada. O animal foi, seguidamente, posicionado em decúbito dorsal, de membros estendidos. Os panos de campo foram mantidos por meio de pinças *Backhaus*.

A celiotomia foi realizada na linha média ventral, abrangendo o terço caudal da distância entre a cicatriz umbilical e o púbis – caso das fêmeas pré-púberes.

Todas as suturas internas foram realizadas com recurso a gliconato monofilamentoso 2/0 (Monosyn[®], BBraun Medical Lda.).

Uma pinça hemostática foi colocada no pedículo ovárico e serviu para o marcar e manipular. O ovário foi apreendido com os dedos e aplicou-se tração moderada caudomedial ao ligamento suspensor, que foi digitalmente manipulado o mais crâniodorsal possível (perto do rim) de modo a que o ovário fosse exteriorizado a partir da cavidade abdominal. Uma ligadura simples foi realizada ventralmente à pinça hemostática. Uma segunda ligadura tansfixante foi posteriormente efetuada, a não ser que se tratasse de um pedículo de pequenas dimensões (caso em que se repete uma segunda ligadura simples). O pedículo ovárico foi, então, seccionado, com precaução de modo a evitar atingir o ovário. O corno uterino ipsilateral segue caudalmente à bifurcação uterina e o corno uterino contralateral foi identificado, num trajeto cranial ao ovário do lado oposto. O restante pedículo ovárico foi isolado, clampado, ligado e seccionado como atrás descrito.

Cerca de 10 mm caudalmente à bifurcação uterina, fez-se uma ligadura simples no útero. A segunda ligadura foi de transfixação. Se se verificasse que os vasos uterinos estavam engorgitados, estes eram individualmente ligados. O corpo uterino foi, posteriormente, seccionado cerca de 5mm cranialmente à ligadura mais cranial.

Seguidamente, verificou-se se havia hemorragia nos pedículos ováricos e uterino. Se não, a cavidade abdominal era encerrada, com o cuidado de não se incluir demasiada fáscia do músculo reto externo abdominal, limitando a inclusão de músculo a duas suturas independentes: uma simples contínua e uma com pontos simples em cruz. Uma aproximação do tecido subcutâneo foi realizada, por forma a reduzir o espaço vazio e a tensão do encerramento da pele. Finalmente realizou-se a sutura de pele intradérmica com gliconato monofilamentoso 3/0 (Monosyn[®], BBraun Medical Lda.).

As cirurgias foram sempre executadas pelo mesmo cirurgião.

3.3.5. Monitorizações Pré e Pós-Cirúrgicas

3.3.5.1. Parâmetros Fisiológicos

Os parâmetros fisiológicos como a coloração das mucosas, a frequência respiratória (ccp/min), a frequência cardíaca (bpm), a pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) foram continuamente monitorizados e registados a cada 5 minutos, desde o momento da sedação até ao final da cirurgia. A temperatura rectal (T , °C) foi medida no momento da sedação e, posteriormente, após a cirurgia. Para registo dos valores foi utilizada uma tabela idêntica à tabela 7.

Tabela 7 – Parâmetros fisiológicos monitorizados e registados da sedação ao fim da cirurgia.

| | Tempo (min) | FC (bpm) | FR (ccp) | PAS (mmHg) | T (°C) | Intervenção |
|---------|-------------|----------|----------|------------|----------|-------------|
| SEDAÇÃO | 0 | | | | | |
| | 5 | | | | | |
| | 10 | | | | | |
| | 15 | | | | | |
| | 20 | | | | | |
| | 25 | | | | | |
| | 30 | | | | | |
| | CIRURGIA | 0 | | | | |
| 5 | | | | | | |
| 10 | | | | | | |
| 15 | | | | | | |
| 20 | | | | | | |
| 25 | | | | | | |
| 30 | | | | | | |

Legenda:

FC – frequência cardíaca; FR – frequência respiratória; PAS – pressão arterial sistémica; T – temperatura

3.3.6. Avaliação da dor com a “Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos”

A “Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos” (Brondani *et al.*, 2011) foi a escala de avaliação de dor utilizada neste trabalho. A escolha desta escala em detrimento da Escala de Dor Aguda da Universidade do Colorado adveio do facto de a primeira ter sido construída e validada para aceder aos níveis de dor pós-cirúrgica, estando portanto indicada no pós-cirúrgico de OVH.

A dor foi avaliada pré-cirurgicamente (T0) e 1h (T1), 2h (T2), 3h (T3), 4h (T4), 24h (T24) e 48h (T48) após a recuperação anestésica. Esta operação foi efetuada sempre pela mesma pessoa, que desconhecia qual o protocolo analgésico administrado aos animais. Estes registos foram expressos numa tabela idêntica à tabela 8.

Tabela 8 – Momentos de avaliação de dor e respetiva pontuação.

| Momento da Avaliação de Dor | Pontuação na Escala de Dor |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| T0 | |
| T1 | |
| T2 | |
| T3 | |
| T4 | |
| T24 | |
| T48 | |

Seguindo as diretrizes para uma eficiente utilização da escala, inicialmente observou-se o comportamento da gata sem abrir a jaula. Verificou-se se estava em descanso (decúbito ou sentado) ou em movimento; interessada ou desinteressada no ambiente; em silêncio ou a vocalizar. Examinou-se a presença de comportamentos específicos (item “miscelânea de comportamentos”). Seguidamente, abriu-se a jaula e observou-se se o animal se movimentou prontamente no sentido de sair (Figura 18), ou se hesitou. Ao fazer a aproximação à gata, avaliou-se a sua reação: amigável, agressiva, assustada, indiferente ou a vocalizar. Posteriormente, tocou-se no animal e interagiu-se com ele, observando se estava recetivo (se gostava de ser acariciado e/ou demonstrava interesse por brincadeiras). Se hesitasse em sair da jaula, era incentivado a mover-se por meio de estímulos (chamando-o pelo nome e acariciando-o) e manipulação (alterando a sua posição corporal e/ou retirando-o da jaula). Observou-se ainda se, fora da jaula, a gata se movimentava espontaneamente, de forma reservada ou se estava relutante em se mover.

Figura 18 – Avaliação do comportamento fora da jaula e aproximação ao animal (original da autora).



No pós-cirúrgico imediato, ofereceu-se alimento palatável (CN Convalescence[®] – Purina Proplan) numa pequena quantidade e observou-se a resposta. Era espectável que maioria das gatas comesse normalmente, independentemente da presença ou ausência de dor. Aguardou-se um pequeno período, ofereceu-se alimento novamente e observou-se a reação do animal (Figura 19).

Figura 19 – Gata do grupo GR sem reação ao alimento húmido, às 3h após recuperação anestésica (à esquerda), e a comer alimento seco às 24h (à direita).



Para finalizar, colocou-se gentilmente a gata em decúbito lateral ou esternal e registou-se a pressão arterial. Observou-se a reação do animal quando o abdómen/flanco era inicialmente tocado (apenas com um deslize dos dedos sobre a área) e, na sequência, gentilmente pressionado (aplicação, com os dedos, de pressão diretamente sobre a área). Seguidamente, aguardaram-se alguns minutos e executou-se o mesmo procedimento para avaliação da reação da gata à palpação da ferida cirúrgica.

Tendo em conta os benefícios do enriquecimento ambiental atrás referidos, adaptou-se um espaço cedido pelo HEFMV-ULisboa com as medidas *cat friendly* possíveis de introduzir. Assim, o espaço consistiu de uma sala ampla, com luz natural, onde se instalaram 5 *boxs* ao nível do chão e um difusor Feliway® (Figura 20).

Figura 20 – Difusor Feliway® no internamento do estudo (original da autora).



Para além disto, disponibilizaram-se brinquedos para os animais e permitia-se a saída dos mesmos das *boxs* ou individualmente ou em grupo, conforme se mostrassem mais confortáveis (Figura 21). O número de gatas instaladas não excedeu as 5, para se evitar a sobrepopulação. Houve gatas que se mantiveram juntas (grupos de 2) durante o período de estudo por já estarem assim habituadas. No pós-cirúrgico não se colocou colar isabelino em nenhum dos animais, nem se fez penso com adesivo por se considerarem estas medidas desconfortáveis e, portanto, passíveis de interferir com a avaliação de dor.

Figura 21 – Gata do grupo GR, às 24h após a cirurgia, interagindo com os brinquedos (original da autora).



3.3.7 Monitorização pós-cirúrgica dos Animais

Os animais permaneceram no hospital até 48h após a cirurgia, para monitorização do processo de cicatrização e avaliações de dor às 24 (T24) e 48 horas (T48), estas últimas registadas na tabela 2.

3.3.8. Análise dos resultados

Na análise dos resultados foi realizada estatística descritiva que incluiu o cálculo da média e desvio-padrão, para os grupos de animais e variáveis em estudo, obtidos com o auxílio do programa Microsoft[®] Excel 2007 (Microsoft Office – Microsoft Corporation[®], USA).

A análise estatística inferencial foi realizada com recurso ao *software* SAS 9.3 (SAS Institute, 2004), utilizando um nível de significância estatística de 0,05, com um intervalo de confiança de 95%. Para análise da pontuação de dor pós-cirúrgica utilizou-se a análise de variância “One Way ANOVA”, considerando o efeito do tratamento em cada um dos tempos estudados, tendo sido obtidas médias ajustadas e o correspondente erro-padrão da média. No caso de haver significância estatística ($p < 0,05$) procedeu-se ao teste de comparação de médias utilizando um teste t.

A análise da ocorrência de analgesia de resgate nos diversos tratamentos foi realizada por tabela de contingência, tendo-se utilizado o teste de qui-quadrado.

4. Resultados

O estudo decorreu de acordo com o protocolo definido, tendo sido completado por todos os animais sem quaisquer complicações. Ao fim das 48h estipuladas todos os animais tiveram alta hospitalar.

4.1. Pesos dos Animais e Duração da Cirurgia e da Anestesia

A anestesia e a cirurgia decorreram dentro da normalidade para estes procedimentos, não tendo sido necessário proceder a anestesia/analgesia adicional. Na tabela 9 apresentam-se os resultados obtidos para estas variáveis (média \pm desvio padrão).

Tabela 9 – Médias e desvios-padrão dos pesos e da duração da cirurgia e da anestesia para os 3 grupos.

| | GR | GB | GRB |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Duração Cirurgia | 36,5 \pm 2,5 min | 35,4 \pm 2,4 min | 36 \pm 2,4 min |
| Duração Anestesia | 73,23 \pm 3,0 min | 72,48 \pm 2,3 min | 73,32 \pm 2,9 min |
| Pesos | 2,97 \pm 0,6Kg | 2,83 \pm 0,6Kg | 2,91Kg \pm 0,6Kg |

4.2. Parâmetros Fisiológicos

4.2.1. Temperaturas Inicial e Final

Os valores da temperatura rectal, antes e após a cirurgia, foram registados. Apresentam-se, na tabela 10, os resultados obtidos na análise descritiva sob a forma de média \pm desvio padrão, em cada um dos grupos.

Tabela 10 – Médias e desvios-padrão das temperaturas inicial e final, dos 3 grupos.

| | GR | GB | GRB |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Temperatura inicial | 38,45 \pm 0,49°C | 38,28 \pm 0,48°C | 38,25 \pm 0,47°C |
| Temperatura final | 37,42 \pm 0,51°C | 37,54 \pm 0,48°C | 37,44 \pm 0,44°C |

4.2.2. Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca foi registada nos momentos cirúrgicos já referidos e os resultados obtidos, expressos em média \pm desvio padrão, apresentam-se na tabela 11 e no gráfico 1. Foi testado o efeito dos protocolos analgésicos na frequência cardíaca, durante a anestesia/cirurgia e, pela análise estatística inferencial, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos.

Tabela 11 – Média ± desvio padrão da frequência cardíaca, em cada momento cirúrgico, por grupo.

| | GR (bpm) | GB (bpm) | GRB (bpm) |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Soro e intubação | 125,5 ± 10,2 | 133,9 ± 19,3 | 134,4 ± 17,9 |
| Lavagem abd. | 125,3 ± 11,8 | 126,0 ± 6,5 | 132,3 ± 20,8 |
| Mesa cirurg. 1 | 128,6 ± 9,8 | 128,4 ± 8,9 | 126,4 ± 19,2 |
| Mesa cirurg. 2 | 128,0 ± 16,3 | 125,1 ± 10,0 | 126,2 ± 27,7 |
| Mesa cirurg. 3 | 127,4 ± 13,6 | 125,0 ± 9,3 | 123,9 ± 26,5 |
| Incisão | 132,9 ± 20,7 | 134,4 ± 24,9 | 126,3 ± 22,1 |
| Laq. ovárica 1 | 141,9 ± 15,3 | 142,0 ± 29,7 | 141,4 ± 22,9 |
| Laq. ovárica 2 | 143,4 ± 14,7 | 140,9 ± 30,9 | 138,9 ± 16,6 |
| Laq. uterina 1 | 144,1 ± 18,8 | 138,3 ± 27,7 | 134,0 ± 19,1 |
| Laq. uterina 2 | 137,1 ± 18,6 | 137,5 ± 26,2 | 130,0 ± 21,5 |
| Sut. muscular | 124,9 ± 32,8 | 133,9 ± 24,7 | 124,0 ± 17,4 |
| Sut. SC | 132,3 ± 12,7 | 129,3 ± 26,2 | 123,2 ± 15,5 |
| Sut. ID | 131,7 ± 13,4 | 128,2 ± 25,0 | 119,3 ± 13,6 |

Legenda:

Soro e intubação – colocação a soro e posterior intubação (± minuto 5)

Lavagem abd. – lavagem abdominal (± minuto 10)

Mesa cirurg. 1 – entrada no bloco e permanência na mesa cirúrgica, sem qualquer intervenção (± minuto 15);

Mesa cirurg. 2 – permanência na mesa, sem qualquer intervenção (± minuto 20);

Mesa cirurg. 3 – permanência na mesa, sem qualquer intervenção (± minuto 25);

Incisão – início da cirurgia, com a incisão da cavidade abdominal (± minuto 30);

Laq. ovárica 1 – laqueação do primeiro pedículo ovárico (± minuto 35);

Laq. ovárica 2 – laqueação do segundo pedículo ovárico (± minuto 40);

Laq. uterina 1 – laqueação do útero através de ligadura simples (± minuto 45);

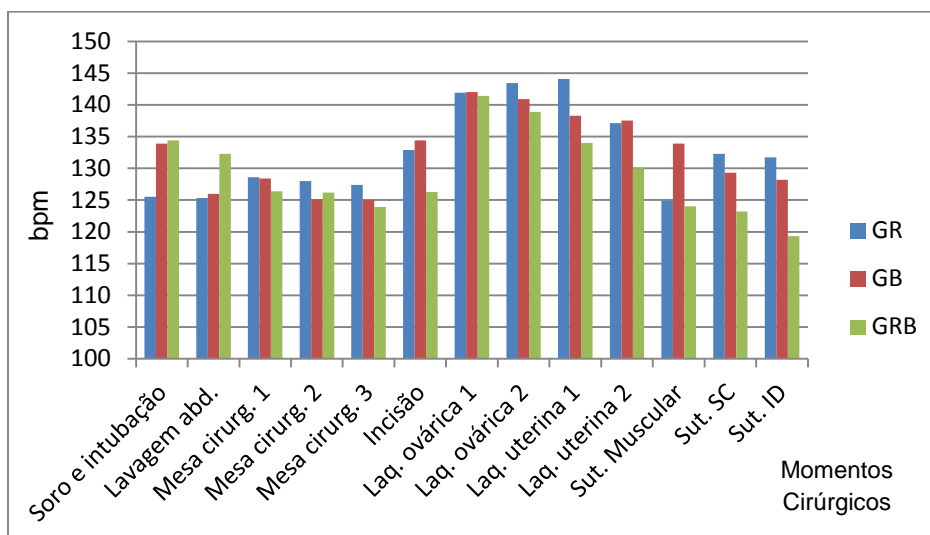
Laq. uterina 2 – laqueação do útero através de ligadura de transfixação (± minuto 50);

Sut. muscular – sutura muscular simples e pontos em cruz (± minuto 55);

Sut. SC – aproximação do tecido subcutâneo (± minuto 60);

Sut. ID – sutura de pele intradérmica (± minuto 65).

Gráfico 1 – Médias ajustadas das frequências cardíacas (bpm), por grupo.



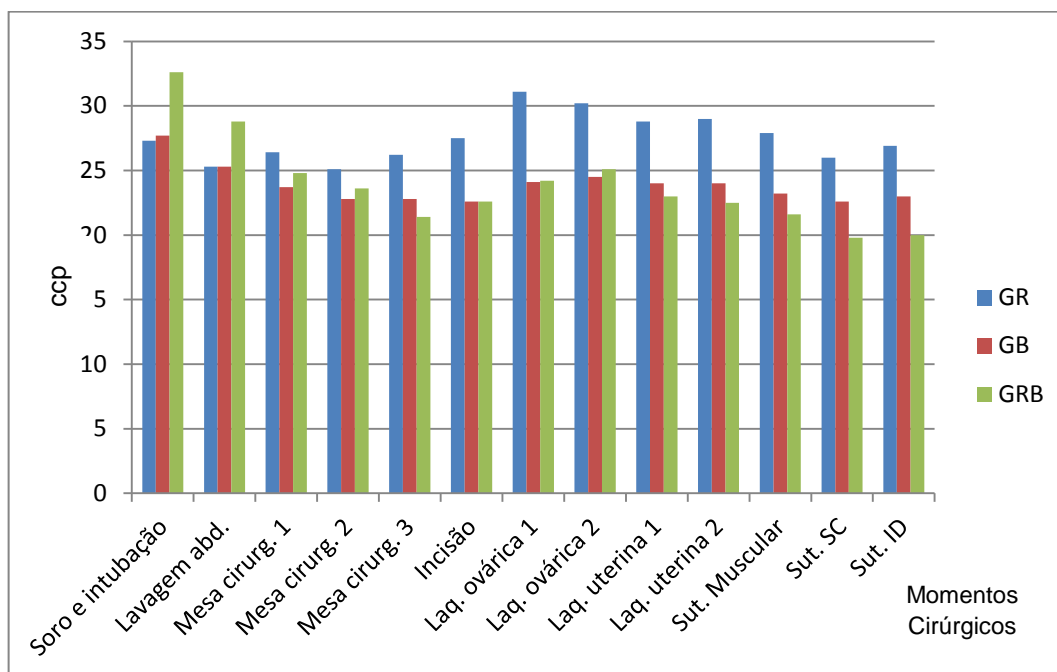
4.2.3. Frequência Respiratória

A frequência respiratória foi registada nos momentos cirúrgicos referidos e os resultados obtidos, expressos em média \pm desvio padrão, encontram-se na tabela 12 e no gráfico 2. Esta variável fisiológica foi alvo de análise estatística inferencial e verificou-se que as diferenças encontradas entre grupos não eram estatisticamente significativas.

Tabela 12 – Média \pm desvio padrão da frequência respiratória, em cada momento cirúrgico, por grupo.

| Momento cirúrgico | GR (ccp) | GB (ccp) | GRB (ccp) |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Soro e intubação | 27,3 \pm 16,0 | 27,7 \pm 13,8 | 32,6 \pm 12,4 |
| Lavagem abd. | 25,3 \pm 15,8 | 25,3 \pm 11,3 | 28,8 \pm 10,0 |
| Mesa cirurg. 1 | 26,4 \pm 14,1 | 23,7 \pm 9,8 | 24,8 \pm 10,2 |
| Mesa cirurg. 2 | 25,1 \pm 14,2 | 22,8 \pm 9,4 | 23,6 \pm 8,3 |
| Mesa cirurg. 3 | 26,2 \pm 12,3 | 22,8 \pm 9,8 | 21,4 \pm 7,1 |
| Incisão | 27,5 \pm 20,7 | 22,6 \pm 7,5 | 22,6 \pm 8,7 |
| Laq. ovárica 1 | 31,1 \pm 8,3 | 24,1 \pm 7,2 | 24,2 \pm 9,2 |
| Laq. ovárica 2 | 30,2 \pm 8,8 | 24,5 \pm 6,6 | 25,1 \pm 10,7 |
| Laq. uterina 1 | 28,8 \pm 9,2 | 24,0 \pm 6,3 | 23,0 \pm 9,7 |
| Laq. uterina 2 | 29,0 \pm 9,3 | 24,0 \pm 6,2 | 22,5 \pm 9,3 |
| Sut. Muscular | 27,9 \pm 10,0 | 23,2 \pm 6,7 | 21,6 \pm 8,7 |
| Sut. SC | 26,0 \pm 9,6 | 22,6 \pm 6,2 | 19,8 \pm 8,01 |
| Sut. ID | 26,9 \pm 9,5 | 23,0 \pm 5,9 | 20,0 \pm 7,9 |

Gráfico 2- Médias ajustadas da frequência respiratória (ccp), por grupo.



4.2.4. Pressão Arterial Sistólica Sistêmica

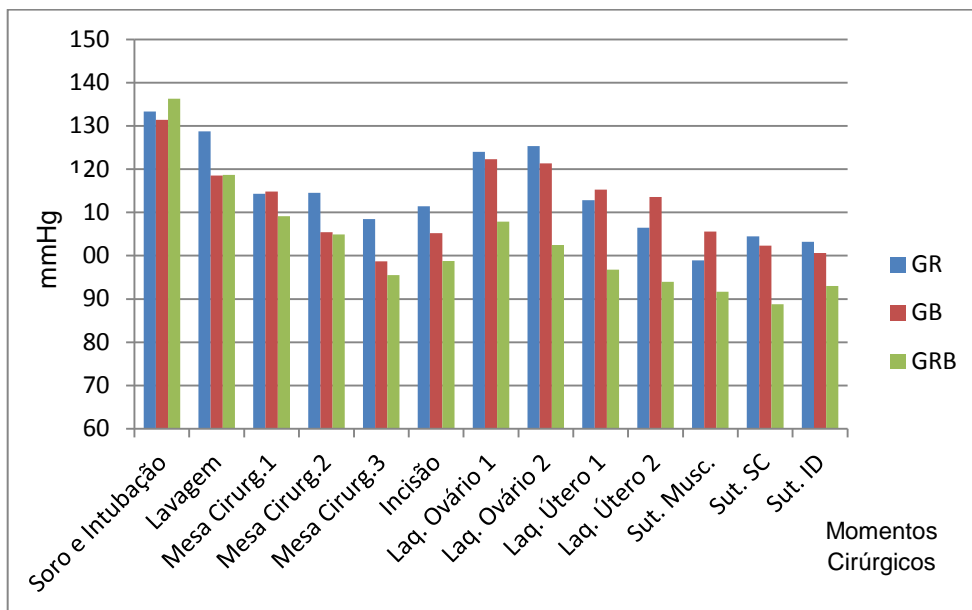
A pressão arterial sistólica sistêmica foi registada, ao longo dos momentos referidos, e alvo de análise estatística descritiva e inferencial (tabela 13 e gráfico 3) Assim, verificaram-se diferenças significativas entre grupos nos momentos cirúrgicos da 2ª laqueação ovárica, das laqueações uterinas e da sutura subcutânea de aproximação.

Tabela 13 – Médias ajustadas da pressão arterial sistólica, por grupo^{a,b}

| Intervenções | GR | GB | GRB | SE | p |
|-------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|------|-------|
| Soro e Intubação | 133,3 | 131,4 | 136,3 | 6,11 | 0,85 |
| Lavagem | 128,7 | 118,5 | 118,7 | 5,54 | 0,34 |
| Mesa Cirurg.1 | 114,3 | 114,8 | 109,1 | 5,30 | 0,70 |
| Mesa Cirurg.2 | 114,5 | 105,4 | 104,9 | 5,51 | 0,39 |
| Mesa Cirurg.3 | 108,5 | 98,7 | 95,5 | 4,01 | 0,09 |
| Incisão | 111,4 | 105,2 | 98,8 | 4,62 | 0,17 |
| Laq. Ovário 1 | 124,0 | 122,3 | 107,9 | 6,33 | 0,16 |
| Laq. Ovário 2 | 125,3 ^a | 121,3 ^a | 102,5 ^b | 6,37 | 0,04 |
| Laq. Útero 1 | 112,8 ^a | 115,3 ^a | 96,8 ^b | 4,90 | 0,03 |
| Laq. Útero 2 | 106,5 ^{ab} | 113,6 ^a | 94,0 ^b | 5,15 | 0,04 |
| Sut. Musc. | 98,9 ^{ab} | 105,6 ^a | 91,7 ^b | 3,88 | <0,1 |
| Sut. SC | 104,5 ^a | 102,3 ^a | 88,8 ^b | 3,56 | <0,01 |
| Sut. ID | 103,2 | 100,6 | 93,0 | 3,80 | 0,16 |

^{a,b} Médias com letra diferente diferem para p<0,05

Gráfico 3- Médias ajustadas da pressão arterial sistólica, por grupo.



4.3. Avaliação de Dor

4.3.1. Pontuação de Dor

As pontuações de dor obtidas em cada momento de avaliação, por cada grupo, foram analisadas estatisticamente. No gráfico 4 e na tabela 14 apresentam-se as médias ajustadas obtidas para as pontuações de dor, bem como o erro padrão da média.

Gráfico 4- Médias ajustadas da pontuação de dor, por grupo.

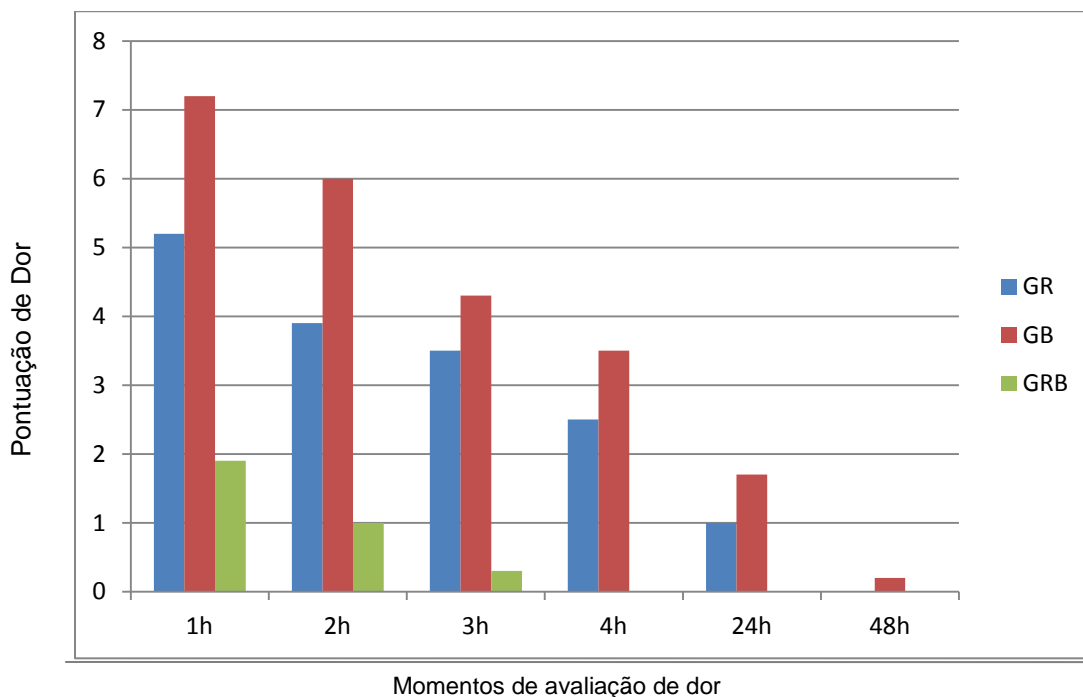


Tabela 14 – Médias ajustadas da pontuação de dor, por grupo^{a,b}

| Avaliação Dor | GR | GB | GRB | SE | p |
|---------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------|-------|
| T1 | 5,20 ^a | 7,20 ^a | 1,90 ^b | 1,015 | 0,004 |
| T2 | 3,90 ^a | 6,00 ^a | 1,10 ^b | 0,954 | 0,005 |
| T3 | 3,50 ^a | 4,30 ^a | 0,20 ^b | 0,857 | 0,005 |
| T4 | 2,50 ^{ab} | 3,50 ^a | 0 ^b | 0,937 | 0,04 |
| T24 | 1,00 ^{ab} | 1,70 ^a | 0 ^b | 0,538 | <0,1 |
| T48 | 0 | 0,20 | 0 | 0,115 | 0,38 |

^{a,b} Médias com letra diferente diferem para $p < 0,05$

Legenda: SE – erro-padrão da média; p – valor estatístico de p

Esta análise permitiu verificar que nas primeiras 3 horas de monitorização ($p_{T1}=0,004$, $p_{T2}=0,05$ e $p_{T3}=0,05$), não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos GR e GB. Já as diferenças encontradas entre estes dois grupos e o grupo GRB apresentam significado estatístico. À 4^a hora após recuperação anestésica, as diferenças entre o grupo GR e os restantes dois não têm significado, enquanto que as diferenças entre o grupo GB e o GRB continuam a ter. Isto significa que, a partir da 4^a hora após a recuperação anestésica, as diferenças entre o grupo GR e o grupo GRB não têm significado estatístico ($p_{T4}=0,04$). Às 24h, embora sem significância estatística ($p_{T24}<0,1$), pode sugerir-se alguma tendência para se observarem diferenças entre os grupos GB e GRB. A avaliação às 48h ($p_{T48}=0,38$) já não revela qualquer diferença entre os grupos.

4.3.2. Analgesia de Resgate

Também os resultados das analgesias de resgate realizadas foram alvo de estatística inferencial. Quanto à sua incidência (Tabela 15), ainda que não se tivesse encontrado diferença estatisticamente significativa entre os protocolos analgésicos ($\chi^2=3,36$; $p=0,186$), comparando dois a dois, observou-se alguma tendência para a significância estatística das diferenças encontradas entre o grupo GB e o grupo GRB ($\chi^2=3,53$; $p=0,06$). O mesmo não verificou para as diferenças entre os protocolos dos grupos GR e GRB ($\chi^2=2,22$; $p=0,136$). Quanto ao momento da administração da analgesia de resgate, foi semelhante entre os grupos (GB: 2-4,5h; GR: 2-3,5h).

Tabela 15 – Incidência de analgesias de resgate, por grupo.

| Grupo | Com Analgesia de Resgate | Sem Analgesia de Resgate |
|--------------|---------------------------------|---------------------------------|
| GR | 2 | 8 |
| GB | 3 | 7 |
| GRB | 0 | 10 |

Quando se analisa a necessidade de repetição da analgesia de resgate (Tabela 16), verifica-se que as 2 gatas do grupo GR não necessitaram de mais que uma administração do analgésico, ao contrário do que aconteceu com as 3 gatas do grupo GB, em que foi necessário proceder a duas administrações de analgésico em cada uma delas.

Tabela 16 – Número de analgesias de resgate efetuadas, por grupo.

| Grupo | Número de administrações de analgésico (resgate) |
|--------------|---|
| GR | 2 (2 animais x 1 administração) |
| GB | 6 (3 animais x 2 administrações) |
| GRB | 0 |

5. Discussão

5.1. Animais envolvidos no estudo e critérios de inclusão

Os animais incluídos neste estudo eram todos pertencentes à espécie *Felis silvestris catus*, fêmeas e provenientes da Associação Canil/Gatil do Seixal. Como tal, tratava-se de animais de rua, resgatados pelos voluntários, e, por isso, as idades corretas e algumas histórias pregressas eram desconhecidas. Pretendeu-se selecionar as gatas mais jovens (em torno dos 6 meses de idade) e às quais ainda não tivesse sido detetado nenhum cio. No momento de admissão no internamento e imediatamente antes da cirurgia os animais foram submetidos a exame físico.

A indicação cirúrgica para OVH prendia-se com o objetivo de controlar as populações de gatos errantes (caso as gatas voltassem para o meio onde tinham sido capturadas) e de tornar estes animais mais apelativos para adoção. Esta cirurgia foi também selecionada por promover dor moderada e, assim, permitir estudar a eficácia da analgesia, para além de que esta indicação terapêutica está autorizada para os medicamentos utilizados.

A espécie *Felis silvestris catus* foi escolhida pelo desafio que representa a avaliação de dor em gatos e com o intuito de contribuir para a evolução da analgesia nestes animais.

5.2. Tamanho da amostra

O curto período de tempo disponível para a realização do trabalho prático não tornou possível aumentar o tamanho da amostra. Face aos resultados obtidos, se o número de animais por grupo tivesse sido superior, a potência dos testes estatísticos utilizados para avaliar as diferenças poderia ser maior.

5.3. Grupos de Estudo

O facto de não ter sido incluído um grupo controlo (sem analgesia) justifica-se por motivos éticos e de bem-estar animal, já que se trata de uma cirurgia que promove dor e se partiu do princípio de que a administração de analgésicos está relacionada com a ausência de manifestações de dor (Slingsby, 2010). Assim, só se incluíram, neste trabalho prático, grupos de estudo aos quais foram administrados analgésicos.

5.3.1. Variáveis Fisiológicas

As diferenças encontradas entre os 3 grupos para as frequências cardíaca e respiratória não apresentaram significado estatístico. Smith, Allen, Quandt & Tackett (1996), num trabalho sobre indicadores de dor cirúrgica em gato, e Brondani, Luna, Beier, Minto & Padovani (2009), ao realizarem um estudo comparativo de eficácia analgésica semelhante ao aqui apresentado, obtiveram resultados semelhantes o que os levou a retirar as mesmas conclusões. Tal já era espectável, pois, de um modo geral, estudos que tentaram

correlacionar informação fisiológica objetiva, como a frequência cardíaca, a temperatura, a frequência respiratória, o cortisol sérico e as β -endorfinas, com a dor apresentada pelos animais em estudo, não foram bem-sucedidos, pois estas variáveis podem ser influenciadas por muitos outros fatores para além da dor (Robertson, 2009). Stilwell (2009) refere que as hormonas do stresse têm como inconvenientes a falta de especificidade para dor e o efeito teto que podem apresentar. McCarthy, Jeffcott e Clarke (1993) estudaram a relação entre a concentração das β -endorfinas, dor e stresse em cavalos e concluíram que não se tratava de um parâmetro específico clinicamente, ou útil. Já em carneiros submetidos a orquiectomia, os estudos realizados revelaram de facto aumento nos níveis de cortisol, mas sem a consistência necessária de modo a estabelecer um valor de referência (Kent, Molony, Robertson, 1993). Num outro estudo de Cambridge, Tobias, Newberry e Sarkar (2000) concluiu-se que não havia diferenças estatisticamente significativas entre gatos controlo e intervencionados cirurgicamente (tenectomia e oniquectomia), para o nível do cortisol sérico e da concentração de β -endorfinas. Ainda segundo Stilwell (2009), apesar da concentração sérica/plasmática de cortisol ser amplamente utilizada como indicador de stresse, a análise deste parâmetro deve ser cautelosa, uma vez que não ocorrem aumentos nos valores com qualquer tipo de lesão e porque são numerosos os eventos que podem ativar o eixo hipófise-adrenal. Contudo, a possibilidade de uma lesão tecidual, não associada a stresse, poder causar aumento dos valores de cortisol é a maior limitação para indicação de dor e sua intensidade no pós-cirúrgico. Além disto, a anestesia por si só poderá induzir uma resposta de stresse nos animais (Stilwell, 2009). No entanto, no presente estudo, não foi considerado pertinente o doseamento do cortisol.

A ineficácia das variáveis fisiológicas na correlação com as pontuações de dor já foi constatada em variados estudos (Holton *et al.*, 1998; Cambridge, Tobias, Newberry & Sarkar, 2000). Faz-se, no entanto, a ressalva da pressão arterial, em gatos, que, segundo um estudo de Smith, Allen, Quandt & Tackett (1996) é o melhor indicador fisiológico de dor pericirúrgica. Quanto aos dados da pressão arterial sistólica obtidos no nosso ensaio, há que referir que o “cuff” foi colocado sobre a artéria coccígea (medial caudal) e os valores foram registados através de um medidor portátil de pressão arterial (S+B medVET[®], Hifarmax), pois era o equipamento disponível para tal no HEFMV-ULisboa, tendo sido efetuadas 3 a 5 leituras para obtenção da sua média aritmética. O trabalho de Arvela (2013), sobre medição da pressão arterial em canídeos e felinos, refere que a colocação do “cuff” sobre a artéria mediana (membro anterior) dos felinos fornece uma correlação mais forte entre a pressão arterial sistémica e a pressão arterial intra-arterial obtida em radiotelemetria, em gatos conscientes. Contudo, a mesma autora refere que é importante padronizar o local onde se coloca o “cuff” para minimizar variações. No nosso estudo, optou-se pela artéria coccígea, para todos os animais, pela maior facilidade de obtenção de valores. Estudos sobre dor em gato também consideraram esta variável (Smith, Allen & Quandt, 1999;

Brondani *et al.*, 2008), embora a tenham registado com recurso a doppler ultrassónico (*Model 811-B, Parks Medical Electronics*). Assim, quanto aos valores obtidos, verifica-se que houve momentos da cirurgia em que as diferenças obtidas entre os grupos foram significativas.

Relacionando os resultados das variáveis fisiológicas com as alterações hemodinâmicas promovidas pela sedação/anestesia, há que tecer algumas considerações.

Pypendop & Verstegen (1998) descreveram que o grupo de fármacos sedativos agonistas α_2 , nomeadamente a medetomidina administrada por via EV a cães, promove efeitos profundos a nível cardiovascular, como uma diminuição da frequência cardíaca e do volume sistólico, uma redução marcada do débito cardíaco e um aumento da resistência vascular periférica. Carter, Campbell, Posner & Swanson (2010), num estudo no qual se administrou medetomidina em infusão contínua (CRI) a cães, verificaram uma diminuição da pressão arterial sistémica e atribuíram-na à diminuição do débito cardíaco, apesar do aumento da resistência vascular periférica. Enouri, Kerr, McDonell, O'Sullivan & Teixeira Neto, (2008) referem ainda que a ativação dos recetores α_2 resulta numa marcada vasoconstrição periférica e num aumento da pressão arterial sistémica, o que se repercute numa indução vagal, com conseqüente diminuição da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da distribuição de oxigénio aos tecidos. Adicionalmente, a ativação central dos recetores α_2 resulta numa diminuição do tónus simpático, de onde advêm as mesmas conseqüências (Enouri *et al.*, 2008). Pypendop & Verstegen (1998) apontam ainda as diferenças entre os efeitos periféricos precoces de aumento da resistência vascular total, por via da vasoconstrição, e, posteriormente, os efeitos centrais, que promovem vasodilatação, como causas por detrás dos fenómenos observados na pressão arterial sistémica aquando da administração de agonistas α_2 . Um estudo de Daqing *et al.* (2004), sobre os efeitos da dexmedetomidina nos adrenorecetores α_2 , caracteriza-os quanto à sua localização e efeitos observados. Assim, os três tipos de recetores α_2 estão amplamente distribuídos no SN, embora os subtipos α_{2A} e α_{2C} predominem no SNC, enquanto que o subtipo α_{2B} se destaca nos tecidos periféricos. Atribuem-se, então, os efeitos de sedação, analgesia, hipotensão e hipertermia ao subtipo α_{2A} , ao subtipo α_{2C} a resposta de stresse, o reflexo de fuga/sobressalto e a locomoção. Já o efeito hipertensivo dos agonistas α_2 , bem como a hiperalgesia periférica, é mediado pelo subtipo α_{2B} (Daqing *et al.*, 2004).

Quanto aos efeitos da quetamina, um estudo de Costa-Farré, García, Andaluz, Torres & Mora (2005), em gatos anestesiados com sevoflurano, concluiu que a administração deste anestésico dissociativo induz a libertação de histamina e, conseqüentemente, depressão cardiovascular. Estes autores referem ainda que, quando este fármaco é administrado concomitantemente com uma anestesia volátil, promove uma diminuição substancial na pressão arterial sistémica e no débito cardíaco (Costa-Farré *et al.*, 2005).

Em relação ao presente trabalho, poder-se-á então sugerir que os valores mais elevados, para a pressão arterial sistólica, registados para os momentos cirúrgicos das laqueações ováricas e uterinas e da sutura subcutânea de aproximação, poder-se-ão prender com o possível desvanecer dos efeitos sedativo e analgésico da dexmedetomidina e da quetamina (Polson, Taylor & Yates, 2012), uma vez que se tratam de intervenções que ocorrem cerca de 45-60 minutos após a indução da anestesia. Os resultados estatisticamente significativos obtidos nesses momentos cirúrgicos revelam que o grupo GRB apresenta valores mais reduzidos de pressão sistólica, seguido dos grupos GR e GB. Verifica-se também que as diferenças GR e GB tendem a não ter significado estatístico, ao contrário do que acontece com as diferenças entre os grupos GB e GRB.

O robenacoxib, ao inibir a COX, promove a retenção de sódio e a diminuição da filtração glomerular, o que favorece o estado hipertensivo. Por outro lado, o sistema TXA2/PGI2, que mantém o balanço homeostático, pode ser perturbado pelos inibidores seletivos da COX-2 e potencialmente conduzir a um aumento da pressão sanguínea, através da remoção da influência vasodilatadora da PGI2. A buprenorfina não induz efeitos clínicos importantes no sistema cardiovascular, mas pode promover um aumento da resistência periférica total e, conseqüentemente, um aumento da pressão arterial (Kukanich & Papich, 2009).

O trabalho de Smith *et al.* (1996) correlacionou as concentrações de cortisol dos gatos intervencionados para OVH com a pressão arterial sistólica, tendo concluído que esta variável fisiológica era preditiva da primeira e que os valores mais elevados se observaram nos animais que não receberam analgesia. Estabelecer-se-ia assim uma relação entre a analgesia e a pressão arterial. Contudo, posteriormente, os mesmos autores e num estudo semelhante, em 1999, não puderam retirar as mesmas conclusões, afirmando que não houve correlação entre as concentrações de cortisol e a pressão sistólica. Já Brondani *et al.* (2009) concluíram que houve uma correlação moderada entre estas duas variáveis fisiológicas, com o grupo placebo a apresentar os valores mais elevados, seguido do grupo ao qual foi administrado o AINE e, em último lugar, com os valores mais reduzidos, o grupo que foi alvo de analgesia multimodal (AINE associado a opióide). Tal vai de encontro aos resultados obtidos no presente trabalho prático, embora não se tenha correlacionado a pressão sistólica com outras variáveis.

No que diz respeito à temperatura rectal, a sua monitorização não esteve relacionada com a avaliação de dor propriamente dita, mas foi utilizada como indicador de bem-estar. As limitações processuais não permitiram que se monitorizasse a temperatura a cada momento cirúrgico, com o intuito de relacionar esta variável com dor, como já realizado noutros trabalhos (Brondani *et al.*, 2009). Contudo, os gatos podem desenvolver hipertermia após administração de opióides μ -agonistas, inclusivamente em doses terapêuticas (Robertson, 2005; Niedfeldt & Robertson, 2006). Tal poderia comprometer a significância estatística dos resultados, tendendo a observar-se temperaturas superiores nos grupos com buprenorfina

(GB e GRB). Assim, as medições da temperatura rectal, através de termómetro digital, no início e no final do procedimento tiveram como objetivo comprovar que os animais não estiveram hipotérmicos, logo, não se pôs em causa o seu bem-estar por esta via.

Embora no nosso estudo não tenha sido uma variável considerada para avaliação uma vez que a escala utilizada não a considera, o diâmetro pupilar é também uma variável fisiológica passível de ser avaliada em estudos de dor e que pode, tal como a temperatura rectal, sobrevalorizar as pontuações de dor obtidas em gatos submetidos a opióides (promoção de midríase). O já referido trabalho de Brondani *et al.* (2009), sobre comparação de eficácia de protocolos analgésicos, refere inclusivamente que não foi administrada analgesia de resgate a gatos que atingiram pontuações que a justificassem, quando estas duas variáveis (temperatura e diâmetro pupilar) foram consideradas na pontuação de dor.

5.3.2. Protocolos Analgésicos

A análise estatística inferencial realizada às pontuações de dor permite discutir alguns resultados. Verificou-se que até às 3h do pós-cirúrgico, o robenacoxib não mostrou superioridade analgésica, face à buprenorfina. A partir da 4ª hora, a situação já é diferente, revelando-se o robenacoxib superior à buprenorfina e de eficácia idêntica à associação robenacoxib-buprenorfina.

As pontuações de dor são mais baixas e a necessidade de analgesia de resgate é mais reduzida nas gatas dos grupos GR e GRB, o que demonstra a eficácia do robenacoxib no manejo da dor pós-cirúrgica, no caso da OVH eletiva. Verifica-se também que as menores pontuações de dor pertencem ao grupo GRB, que mais rapidamente se aproxima do valor 0. Quanto ao robenacoxib, foi o AINE escolhido para este estudo, não só por ser um coxib com seletividade tecidual e com um perfil de segurança favorável, mas também para estudar na prática os seus efeitos analgésicos no gato, tema ainda pouco desenvolvido. É relevante salientar que de entre os AINEs mais populares em manejo pericirúrgico da dor felina, a nível mundial, encontra-se o meloxicam (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). No entanto, decidiu-se optar pelo robenacoxib pelo facto de estudos recentes terem evidenciado uma eficácia analgésica superior à do primeiro (Kamata *et al.*, 2012). Pelligand *et al.* (2011) concluíram que as administrações EV, SC e oral de robenacoxib (2mg/Kg), num modelo de inflamação aguda com exsudado contendo PGE₂ e TXB₂ sérico, refletiram-se em curtos tempos médios de permanência da substância no sangue (0,4, 1,9 e 3,3h respetivamente), mas que o fármaco persistiu no exsudado cerca de 24h, independentemente da via de administração. Esta informação enfatiza a seletividade enzimática e tecidual do robenacoxib e apoia a recomendação atual de uma administração única por dia (Pelligand *et al.*, 2011), tal como foi efetuado no trabalho experimental.

Um estudo, semelhante ao do presente trabalho, comparou o efeito analgésico do robenacoxib, da buprenorfina e da sua associação, nas 24h do pós-cirúrgico de OVH de

gata, embora a buprenorfina tenha sido administrada por via SC e a escala de dor escolhida ter sido a simples descritiva (pontuações de 0-4) (Staffieri, Centonze, Gigante, De Pietro & Crovace, 2012). De forma concordante com o obtido no presente trabalho, este estudo concluiu que as pontuações de dor mais elevadas se registaram no grupo GB. Contudo, neste grupo foram realizadas 9 (em 10) analgesias de resgate, enquanto que nos grupos GR e GRB não foi necessário realizar nenhuma (0 em 10 para ambos) (Staffieri *et al.*, 2012). Focando a questão da via de administração da buprenorfina, opióide de eleição em gato, vários estudos nesta espécie compararam os efeitos dos opióides, administrados pelas diferentes vias e confirmaram que a via de administração influencia a farmacocinética e os efeitos analgésicos (Robertson *et al.* 2005; Giordano *et al.* 2010).

Os efeitos anti-nociceptivos dos opióides têm sido estudados com recurso a limiares térmicos desenvolvidos e validados para gato (Dixon, Robertson & Taylor, 2002). A administração SC de buprenorfina no gato resulta numa antinociceção térmica de estabelecimento lento e de curta duração, com um aumento ligeiro do limiar nociceptivo térmico (TT – *thermal threshold*) (Steagall *et al.*, 2007). Em contrapartida, quando o mesmo fármaco é administrado pela via endovenosa (EV), intramuscular (IM) e oral (transmucosa), o incremento no TT é muito superior (Robertson, Taylor, Lascelles & Dixon, 2003; Johnson, Robertson & Pypendop, 2007).

Um estudo de Steagall *et al.* (2013) sobre a farmacocinética da buprenorfina, administrada pelas vias EV, IM e SC, em gatos (grupos EV, IM e SC) retirou conclusões sobre as alterações dos TTs, consoante a via de administração. Constatou-se que, no grupo EV (n=6), o TT registou aumentos entre os 15 e os 480 minutos, após administração ($p < 0,05$). Os aumentos registados para o TT, no grupo IM (n=6), situam-se entre os 30 e os 60 minutos ($p < 0,05$). Comparando estes dois grupos, verifica-se que o TT foi superior aos 15, 60, 120 e 180 minutos, após administração, no grupo EV ($p < 0,05$). Quando se comparou esta via com a SC, verificou-se que aos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos, após administração, o TT foi significativamente superior para o grupo EV ($p < 0,05$). Relacionando os grupos IM e SC, as diferenças encontradas não apresentaram significado estatístico ($p > 0,05$) (gráfico 10, Anexo 2) (Steagall *et al.*, 2013). Neste estudo, a administração SC de buprenorfina não promoveu uma antinociceção significativa, produzindo um aumento máximo do TT de $1,9 \pm 1,9^{\circ}\text{C}$, aos 60 minutos, contrastando com as vias EV ($9,3 \pm 4,9^{\circ}\text{C}$, aos 60 minutos) e IM ($4,6 \pm 2,8^{\circ}\text{C}$, aos 45 minutos) (Steagall *et al.*, 2013).

Giordano *et al.* (2010), num estudo sobre analgesia no peri-cirúrgico de OVH de gata (n=100), concluíram que os animais aos quais foi administrada buprenorfina (0,01mg/Kg) pelas vias SC e OTM foram os que apresentaram maiores insucessos terapêuticos, com pontuações de dor mais elevadas e maior necessidade de analgesia de resgate. Em concordância com o estudo de Steagall *et al.* (2013), os melhores resultados foram obtidos nos grupos EV (n=25) e IM (n=25), contrastando com os grupos SC (n=25) e OTM (n=25).

De acrescentar que as diferenças encontradas nas pontuações de dor (escala visual analógica, 0-10mm) entre os grupos EV e IM e os SC e OTM não foram significativas ($p > 0,05$). Já as pontuações de dor após administração OTM, às 1, 3, 4, 6, 8 e 12h, são significativamente superiores às registadas para as administrações IM e EV ($p < 0,05$), tal como acontece com as pontuações de dor obtidas após administração SC às 2, 3, 4, 8, 12 e 24h ($p < 0,05$) (gráfico 11, Anexo 2) (Giordano *et al.*, 2010).

Com base no estudo das concentrações plasmáticas, Steagall *et al.* (2013) concluíram que a via EV deve ser escolhida em detrimento das IM e SC, quando se administra buprenorfina a gatos. A administração EV resultou num início de ação rápido, com uma antinocicepção de maior magnitude e duração, quando comparando com as vias IM e SC. A absorção e as concentrações plasmáticas de buprenorfina após administração SC foram muito baixas, quando se comparou com as vias IM e EV (gráfico 12, Anexo 2) (Steagall *et al.*, 2013).

As concentrações plasmáticas após administração SC estavam bastante abaixo da constante de dissociação (K_D), o que está de acordo com os fracos efeitos associados a esta via. A baixa concentração observada não permite que se atinjam concentrações eficazes na biofase, levando a que poucos recetores opióides sejam ocupados, a nível de SNC. Após administração IM ou EV, as concentrações plasmáticas são mais elevadas, permitindo uma ocupação superior de recetores opióides, o que se revela num efeito antinociceptivo superior (Steagall *et al.*, 2013).

Outros estudos retiraram conclusões semelhantes após administração SC de hidromorfona, que também resultou numa antinocicepção de curta duração e de menor intensidade, quando comparada com as vias IM e EV (Lascelles & Robertson, 2004; Wegner & Robertson, 2007; Robertson *et al.* 2009).

A propósito da duração de ação da buprenorfina, verificou-se que as analgesias de resgate do grupo GB tiveram lugar cerca das 2 a 4,5 após recuperação anestésica. Este período corresponde a cerca de 3 a 5,5h após a pré-medicação da substância e corresponderá, aproximadamente, ao momento em que o efeito analgésico começa a desvanecer, de acordo com o anteriormente referido.

No nosso estudo, o número de animais submetidos a analgesia de resgate foi superior no grupo GB (3/10), seguido do grupo GR (2/10) e, por último e sem qualquer analgesia de resgate, do grupo GRB (0/10). Além disso, apenas as gatas do grupo GB necessitaram de mais do que uma administração de buprenorfina IM, como analgesia de resgate. Este facto pode ter por base o mecanismo de sensibilização central. Se o estímulo doloroso produzir memória de dor, então as terapêuticas que previnem a sensibilização central e as alterações neuroplásticas são benéficas no sentido de manter ou restaurar a normal sensibilidade à dor. Uma vez estabelecida a hiperexcitabilidade (sensibilização central), são necessárias doses superiores de analgésicos, ou até se pode verificar ineficácia da terapêutica (Muir, 2009a). Através das analgesias de resgate, apesar da superioridade demonstrada pelo

grupo GR face ao GB, não se pôde concluir que esta diferença de eficácia entre os protocolos terapêuticos tem significado estatístico, pois obteve-se um $p=0,06$ ($p>0,05$).

Ao contrário de estudos consultados, que apenas consideram as primeiras 24h após a recuperação anestésica, para efeitos de avaliação de dor (Staffieri et al., 2013), este trabalho considerou as 48h do pós-cirúrgico. Nas primeiras 24h as vias inflamatórias periféricas são as mais importantes e, portanto, os efeitos analgésicos do AINE poderiam predominar em detrimento dos efeitos centrais do opióide. Verificou-se que, às 48h do pós-cirúrgico, já não havia significado estatístico nas diferenças encontradas nas pontuações de dor, embora ainda houvesse animais com pontuações superiores a 0 no grupo GB.

6. Conclusões e Perspetivas Futuras

Este trabalho permitiu-nos concluir que os três protocolos analgésicos são eficazes no controlo da dor neste procedimento cirúrgico. Contudo, nas condições de trabalho apresentadas, a analgesia multimodal, com recurso à associação da buprenorfina com o robenacoxib, apresenta uma eficácia analgésica superior face aos protocolos de fármaco único. A combinação de um opióide com um AINE, como protocolo analgésico no pericirúrgico de OVH de gata, já se tinha revelado eficaz em estudos anteriores (Steagall *et al.*, 2009; Polson *et al.*, 2012).

Os resultados deste estudo demonstram ainda que o robenacoxib, associado à buprenorfina ou em regime de fármaco único, promove uma analgesia pós-cirúrgica superior à que se obtém aquando da administração isolada de buprenorfina, em gatas submetidas a OVH eletiva, anestesiadas com quetamina, dexmedetomidina e isoflurano. Verificou-se ainda que a administração EV de buprenorfina se revela mais eficaz, face aos resultados do estudo de Staffieri *et al.* (2012), onde a administração é feita por via SC.

Torna-se pertinente considerar vantajoso o recurso a um protocolo analgésico constituído por um AINE, nomeadamente o robenacoxib, devido ao facto de apresentar um longo período de ação, promovendo analgesia por mais de 24h, e de não estar sujeito às restrições legais de aquisição e armazenamento dos opióides (Robertson, 2009).

As conclusões acima referidas foram retiradas em concordância com as pontuações de dor apresentadas pelos animais, através de uma escala de dor validada para gatos – a “Escala Multidimensional Composta para Avaliação de Dor Aguda Pós-Cirúrgica em Gatos”, de Brondani *et al.* (2011). Assim, foi possível inferir que se trata de uma ferramenta eficaz para o efeito a que se propõe, já que apresenta os itens numa forma discriminatória, tornando-se de fácil utilização e possibilitando uma extração fidedigna das pontuações de dor.

Em termos de perspetivas futuras, na prática clínica, situação da qual se aproxima este trabalho, seria interessante promover condições ideais de receção e internamento dos felinos, como sejam as jaulas adaptadas para a espécie, e, no bloco cirúrgico, promover uma monitorização da temperatura, através de um termómetro esofágico, e da pressão arterial, recorrendo ao doppler ultrassónico. Também seria desafiante utilizar um modelo cirúrgico que induzisse um nível de dor superior, como por exemplo a mastectomia. A nível de investigação, seria pertinente incluir num trabalho deste género o estudo dos limiares térmicos nociceptivos e doseamentos de cortisol e outros marcadores de inflamação com interesse para esta espécie, como as proteínas de fase aguda – a proteína amiloide sérica A, a haptoglobina e a glicoproteína ácida- α 1.

Bibliografia

Al-Gizawiy, M., Rude, E., (2004). Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*; 31:164–174.

Alho, A. M. (2012). O enriquecimento ambiental como estratégia de tratamento e prevenção da cistite idiopática felina. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Anónimo (2013). Computer technology to help detect pain in cats. *Veterinary Record*. Acedido a 24.11.2013 e disponível em <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/173/17/415.1.extract>.

Arvela, S. (2013). Medição da pressão arterial em canídeos e felinos. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Azevedo, P. (2009). A problemática da dor no período peri-operatório em canídeos. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Bradley, J.P. (1984). A comparison of morphine and buprenorphine for analgesia after abdominal surgery. *Anaesthesia and Intensive Care*;12(4):303-10.

Braz, M., (2010). O efeito do tramadol na dor da descorna com pasta cáustica em vitelos. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Brodgelt, D.C., Taylor, P.M., Stanway, G.W. (1997). A comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia for arthrotomy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; 20:284-289.

Brondani, J., Luna, S., Padovani, C., (2011). Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. *American Journal of Veterinary Research*;72(2):174–183.

Brondani, J., Luna, S., Beier, S., Minto, B., Padovani, C., (2009). Analgesic Efficacy Of Perioperative Use Of Vedaprofen, Tramadol Or Their Combination In Cats Undergoing Ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*; 11:420-429.

Brondani, J., Luna, S., Minto, B., Santos, B., S., Beier, Matsubara, L., Padovani, C., (2013). Reliability and cut-off point related to the analgesic intervention of a multidimensional composite scale to assess postoperative pain in cats. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*; 65(1):153-162.

Cabezas, M., (2012). Papel de los AINEs frente al dolor. Ed. *Novartis, Animal Health*.

Cambridge, A., Tobias, K., Newberry, R., Sarkar, D., (2000). Subjective And Objective Measurement Of Postoperative Pain In Cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 217:685–690.

Carroll, G., Simonson, S., (2005). Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*; 41(6):347-54.

Carter, J., Campbell, N., Posner, L., Swanson, C., (2010). The hemodynamic effects of medetomidine continuous rate infusions in the dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*; 37:197–206.

Costa-Farré, C., García, F., Andaluz, A., Torres, R., Mora, F., (2005). Effect of H1- and H2-receptor antagonists on the hemodynamic changes induced by the intravenous administration of ketamine in sevoflurane-anesthetized cats. *Inflammation Research*; 54:256–260.

Coutinho, A. F. (2012). Subjetividade na avaliação da dor animal. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Daqing, M., Hossain, M., Rajakumaraswamy, N., Arshad, M., Sanders, R., Franks, N., Maze, M., (2004). Dexmedetomidine produces its neuroprotective effect via the α_2A -adrenoceptor subtype. *European Journal of Pharmacology*; 502:87– 97.

Desborough. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia* , 85(1): 109-17.

Dixon, M., Robertson, S., Taylor, P., (2002). A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Research in Veterinary Science*; 72(3):205-10.

Enouri, S., Kerr, S., McDonell, W., O’Sullivan, M., Teixeira Neto, F., (2008). Effects of a peripheral α_2 adrenergic-receptor antagonist on the hemodynamic changes induced by medetomidine administration in conscious dogs. *American Journal of Veterinary Research*; 69:728–736.

Gaynor, J., Muir, W., (2009). Definitions of Terms Describing Pain. In J. Gaynor, & W. Muir, *Handbook of veterinary pain management* (2nd ed.).(pp.57-59). Missouri: Mosby.

Geppetti, P., Esterl, W., Regoli, D. (1999). Peptidergic G Protein Coupled Receptors: From Basic Research to Clinical Applications – chapter: Pharmacology of Nociceptin Receptors; IOS Press, Amsterdam, pp.11-28.

Gilberto, D., Motzel, S., Das, S., R., (2003). Postoperative Pain Management Using Fentanyl Patches in Dogs. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*; 42(4):21-26.

Giordano, T., Steagall, P., Ferreira, T., Minto, B., de Sá Lorena, S., Brondani, J., Luna, S., (2010). Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*;37(4):357-66.

Giraudel, J., M., King, J., N., Jeunesse, E., C., Lees, P., Toutain, (2009). Use of a pharmacokinetic/pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; 32:18–30.

Gogny, M., (2006). Maneio da dor nos pacientes críticos. *Waltham Focus*;16(3):1-7.

Gonçalves, M.,L., (2011). Comparação Entre Dois Protocolos Analgésicos Em Cadelas Submetidas A Mastectomia. Dissertação De Mestrado Integrado Em Medicina Veterinária Faculdade De Medicina Veterinária – Universidade Técnica De Lisboa.

Grimm, K., Tranquilli, W., Gross, D., Sisson, D., Barret, B., Benson, J., Greene, S., Martin-Jimenez, T., (2005) Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *American Journal of Veterinary Research*; 66:1222-26.

Guerrini, R., Caló, G., Rizzi, A., Bigoni, R., Bianchi, C., Salvadori, S., Regoli, D., (1998). A new selective antagonist of the nociceptin receptor. *British Journal of Pharmacology*; 123(2):163–65.

Gunn-Moore, D., Cameron, M., (2004). A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*; 6:133-138.

Hellyer, P., Robertson, S., Fails, A., Lamont, L., Mathews, K., Skarda, R., Glowaski, M., Dunning, D., Lascelles, D., (2011). Pain physiology, pharmacology, and management. In Grimm, K., Tranquilli, W., Lamont, L., *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia* (2nd ed.).(pp.193-315). Wiley-Blackwell.

Hellyer, P., Rodan, I., Downing, R., Hagedorn, J., & Robertson, S. (2007). AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs & Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*; 43:235-48.

Hinz, B., Brune, K., (2004). Pain and osteoarthritis: New drugs and mechanisms. *Current Opinion in Rheumatology*; 16:628–633.

Hofmeister, E., Egger, C., (2004) Transdermal Fentanyl Patches in Small Animals. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 40:468-478.

Holton, L., Pawson, P., Nolan, A., Reid, J., Scott, E., M., (2001). Development Of A Behaviour-Based Scale To Measure Acute Pain In Dogs. *Veterinary Record. Papers & Articles*. 525-531.

Holton, L., Scott, E., M., Nolan, A., Reid, J., Welsh, E., Flaherty, D., (1998). Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal Of The American Veterinary Medical Association*; 212(1):61-66.

IASP (2011). IASP Taxonomy. Acedido a 20.04.2013 e disponível em <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>.

Ilkiw, J., Pascoe, P., Tripp, L., (2002). Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 63(8):1198-1202.

Johnson, J., Robertson, S., Pypendop, B., (2007). Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats. *American Journal of Veterinary Research*. 68(7):699-703.

Kamata, M., King, J., Seewald, W., Sakakibara, N., Yamashita, K., Nishimura, R., (2012). Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for peri-operative use in cats: Results of a randomised clinical trial. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 35(1):19-32.

Kent, J., Molony, V., Robertson, S., (1993). Changes in plasma cortisol concentration in lambs of three ages after three methods of castration and tail docking. *Research in Veterinary Sciences*; 55:246-251.

- King, J., Hotz, R., Reagan, E., Roth, D., Seewald, W., Lees, P., (2011). Safety of oral robenacoxib in the cat. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 35:290–300.
- Klaumann, P.; Wouk, Sillas, T., (2008). Pathophysiology of pain. *Archives of veterinary science*; 13(1):1-12.
- Kongara, K., Chambers, J., Johnson, C., Dukkipati, S., (2012). Effects of tramadol or morphine in dogs undergoing castration on intra-operative electroencephalogram responses and post-operative pain. *New Zealand Veterinary Journal*.
- Kukanich, B., Papich, M. (2009). Opioids Analgesics Drugs. In J. Riviere, & M. Papich, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (9th ed.). (pp. 301-330) Wiley Blackwell.
- Lamont, L., Mathews, K. (2007). Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, Analgesic Adjuvants. In W. Tranquilli, J. Thurmon, & K. Grimm, *Lumb and Jone's Veterinary anesthesia and analgesia* (4th ed.).(pp. 242-265). Iowa: Wiley-Blackwell
- Lamont, L., Tranquilli, W., Grimm, K., (2000). Physiology of pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 30:703-728.
- Lascelles, D., Gaynor, J., (2011). Chronic pain management. In. *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia*. Wiley-Blackwell, Second Edition, pp.327-47.
- Lascelles, D., Gaynor, J., Smith, S., Roe, S., Marcellin-Little, D., Davidson, G., Boland, E., Carr, J. (2008). Amantidine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 53 – 59.
- Lascelles, D.; Henderson, A. J.; Hackett, I. J., (2001). Evaluation Of The Clinical Efficacy Of Meloxicam In Cats With Painful Locomotor Disorders. *Journal Of Small Animal Practice*. 42(12);587–593.
- Lascelles, D., Robertson, S., (2004). Antinociceptive Effects of Hydromorphone, Butorphanol, or the Combination in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*;18(2):190-195.
- Leander, J., (1987). Buprenorphine has potent kappa opioid receptor antagonist activity. *Neuropharmacology*; 26(9):1445-1447.
- Lee, D., Papich, M., Hardie, E., (2000). Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *American Journal of Veterinary Research*; 61(6):672-77.
- Lemke, K., (2004). Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *The Canadian Veterinary Journal*; 45:405–13.
- Lemke, K., Creighton, C., (2010). *Analgesia for Anesthetized Patients*. *Topics in Companion Animal Medicine*; 25:70-81.
- Lopes, R. (2011). Caracterização preliminar da influência do análogo sintético da fracção F3 da feromona facial felina nos níveis de stresse pré-cirúrgico e de stresse e dor pós-ovariohisterectomia. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.
- Luna, S., Brondani, J., (2012a). Dor em Animais. Acedido a 10.05.2013 e disponível em <http://www.animalpain.com.br/>.

- Luna, S., Brondani, J., (2012b). Escalas Unidimensionais. Acedido a 10.05.2013 e disponível em <http://www.animalpain.com.br/pt-br/escalas-unidimensionais.php>.
- Luna, S., Brondani, J., (2012c). Avaliação de Dor em Gatos. Acedido a 10.05.2013 e disponível em <http://www.animalpain.com.br/pt-br/avaliacao-da-dor-em-gatos.php>.
- McCarthy, R., Jeffcott, B., Clarke, I., (1993). Preliminary studies on the use of plasma β -endorphin in horses as an indicator of stress and pain. *Journal of Equine Veterinary Science*;13: 216–219.
- Mitch, P., Hellyer, P. (2009). Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In J. Gaynor, & W. Muir, *Handbook of veterinary pain management* (2nd ed.).(pp.78-109). Missouri: Mosby.
- Muir, W., W. III, Gaynor, J., S., (2009). *Pain Behaviors*. In. Gaynor, J., Muir WW III, *Handbook of veterinary pain management* (2nd ed.).(pp. 62-79). Mosby: Missouri.
- Muir, W., W. III, (2008a). Pain and Stress. In. Gaynor, J., Muir WW III, (2nded). *Handbook of veterinary pain management*. Mosby: 42- 55.
- Muir, W., W. III, (2008b). Physiology and patophysiology of pain. In. Gaynor, J., Muir WW III, (2nded). *Handbook of veterinary pain management*. Mosby: 13-39.
- Niedfeldt, R., Robertson S., (2006). Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*; 33:381-9.
- Pelligand, L., King, J., Toutain, P., Elliott, J., Lees, P., (2011). Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of robenacoxib in a feline tissue cage model of inflammation. *Blackwell Publishing Ltd*.
- Pettifer, O., Hosgood, G., (2003). The effect of rectal temperature on perianesthetic serum concentrations of transdermally administered fentanyl in cats anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research*; 64:1557-61.
- Polson, S., Taylor, P., Yates, D., (2012). Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofeno or meloxicam: a prospective, randomised clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*; 14(8) 553– 559.
- Pypendop, B., Verstegen, J., (1998). Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog: A Dose Titration Study. *Veterinary Surgery*; 27:612-622.
- Robertson, S., (2005). Managing pain in feline patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 35: 129-46.
- Robertson, S., (2009). Pain management in the cat. In W. Muir, & J. Gaynor, *Handbook of veterinary pain management* (2nd ed.).(pp. 415-36). Missouri: Mosby.
- Robertson, S., Lascelles, B., Taylor, P., Sear, J., (2005). PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 28:453–60.
- Robertson, S., A., Richter, M., Martinez, S., (1995). Comparison Of Two Injectable Anesthetic Regimens For Onychectomy In Cats. *Annual Meeting Of The American College Of Veterinary Anesthesiologists, Atlanta, Georgia*.

- Robertson, S.,A., Taylor, P., M., (2004). Pain Management In Cats--Past, Present And Future. Part 2. Treatment Of Pain – Clinical Pharmacology. *Journal Of Feline Medicine And Surgery*; 6: 321-333.
- Sawyer, D., Rech, R., Durham, R., (1993). Does ketamine provide adequate visceral analgesia when used alone or in combination with acepromazine, diazepam, or butorphanol in cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia and Analgesia*;18:381.
- Sinclair, M., (2003). A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Canadian Veterinary Medical Association, The Canadian Veterinary Journal*; 44(11): 885-897.
- Slingsby, L., Lane, E., Mears, E., Shanson, M., Waterman-Pearson, A., (1998) Postoperative Pain After Ovariohysterectomy In The Cat: A Comparison Of Two Anaesthetic Regimes. *Veterinary Record*; 143:589-90.
- Slingsby, L., S., Watterman-Pearson, A., E., (2002). Comparison Between Meloxicam And Carprofen For Postoperative Analgesia After Feline Ovariohysterectomy. *Journal Of Small Animal Practice*; 43(7):286–89.
- Slingsby, L.S., Waterman-Pearson, A.E.,(2000). Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenâmico acid. *Journal of Small Animal Practice*; 41; 447–450.
- Slingsby, L., (2010). Considerations for prospective studies in animal analgesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 37:303–305.
- Smith, J., Allen, S., Quandt, J., Tackett, R., (1996). Indicators Of Postoperative Pain In Cats And Correlation With Clinical Criteria. *American Journal Of Veterinary Research*. 57(11):1674-1678.
- Smith, J., Allen, S., Quandt, J., (1999) Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *American Journal Of Veterinary Research*; 60: 432-6.
- Staffieri, F.; Centonze, P.; Gigante, G.; De Pietro, L.; Crovace, A. (2013). Comparison of the analgesic effects of robenacoxib, buprenorphine and their combination in cats after ovariohysterectomy, *The Veterinary Journal*; 197(2): 363-367.
- Stanway, G., Taylor, P., Brodbelt, D., (2002). A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*; 29:29-35.
- Steagall, P., Pelligand, L., Giordano, T., Auberger, C., Sear, J., Luna, S., Taylor, P., (2013). Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia and Analgesia*; 40:83–95.
- Steagall, P., Taylor, P., Brondani, J., Luna, S., Dixon, M., Ferreira, T., (2007). Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia and Analgesia*; 34(5):344-50.
- Steagall, P., Taylor, P., Rodrigues, L., Ferreira, T., Minto, B., Aguiar, A., (2009). Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination. *The Veterinary Record*; 164: 359–363.

Stilwell, G.T. (2009). Pain evaluation and control after routine interventions in cattle. Tese de Doutoramento em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa.

Tasaka, C., (2006). Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. Anti-inflamatórios não esteroides. Helenice Spinosa, Silvana Gorniak, Maria Bernardi. Guanabara Koogan (4ªEdição).

Taylor, P., Houlton, J., (1984). Post-operative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *Journal of small animal practice*; 25:437-45.

Robertson, S.A., Taylor, P.M., (2004). Pain management in cats – Past, present and future. Part 2. Treatment of pain – Clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*; 6:321–333.

Taylor, P., Robertson, S., Dixon, M., Ruprah, M., Sear, J., Lascelles, B., Waters, C., Bloomfield, M., (2002). Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; 24(6):391-8.

Tranquili, W., Thurmon, J., Grimm, K., (2009). *Lumb and Jones' Veterinary anesthesia and analgesia*. Iowa: Wiley-Blackwell; (4th ed.).

Wagner, A. (2009). Opioids. In. Gaynor, J., Muir WW III, (2nded). *Handbook of veterinary pain management*. Mosby: 163-82.

Wright, B., (2002). Clinical pain management techniques for cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 17(4):151-157.

Wolf, C., (2004). Pain: Moving from Symptom Control Toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Annals of Internal Medicine*; 140:441-451.

Yeh, S., Chernov, H., Woods, L.(1971). Metabolism of morphine by cats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 60(3):469-71.

Anexo 1

Gráfico 5 – Percentagens de tempo despendido em cada área clínica.

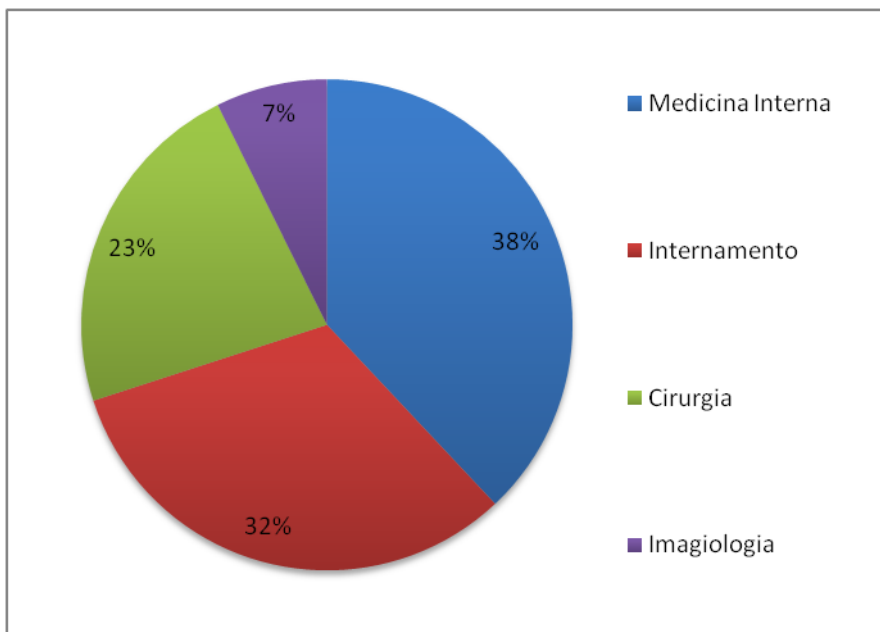
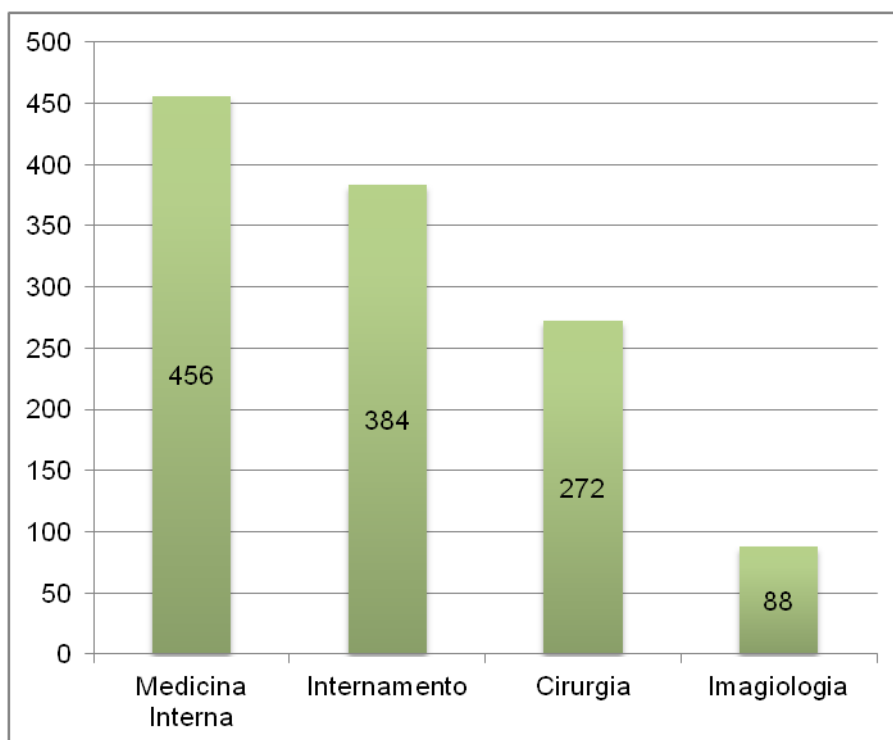


Gráfico 6 – Número de horas dedicadas a cada área clínica.



Anexo 2

Tabela 17- Consequências patofisiológicas da dor (adaptado de: Muir, 2009).

| Sede de Dor | Sinais Clínicos |
|-------------------------------------|--|
| Sistema Cardiovascular | - Taquicárdia, hipertensão, vasoconstrição, aumento do consumo de oxigênio |
| Aparelho Respiratório | - Hipóxia, hipercapnia, atelectasia, incompatibilidade ventilação/perfusão, predisposição para infecção |
| Aparelho Gastrointestinal | - Náusea, vômitos, íleo paralítico |
| Aparelho Renal | - Oligúria, retenção urinária |
| Aparelho músculo-esquelético | - Dor muscular, mobilidade limitada, tromboembolismo |
| Sistema Endócrino | - Inibição vagal, aumento da atividade adrenérgica, aumento do metabolismo, aumento do consumo de oxigênio |
| SNC | - Ansiedade, medo, fadiga |
| Sistema Imunitário | - Comprometimento da imunidade |

Tabela 18 – Causas de dor frequentemente subestimadas (adaptado de: Hellyer, Rodan, Downing, Hagedorn, & Robertson, 2007; AAHA/AAFP *Pain Management Guidelines for Dogs & Cats*, 2007)

| Tipo de Dor | Causa |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cardiopulmonar | <p>- Insuficiência cardíaca congestiva (edema pulmonar e derrame pleural), pleuresia, acidente vascular cerebral, tromboembolismo.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Oncológica | <p>- Qualquer tipo de neoplasia.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dermatológica | <p>- Otite, prurido grave, queimaduras, feridas crônicas, abscessos, celulite, abrasões por tricotomia, queimaduras pela urina, acne juvenil felino grave.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Dentária | <p>- Tumores orais, lesões orais felinas, fraturas no geral, abscessos dentários, úlceras, estomatites.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal | <p>- Obstipação, obstrução, megacólon, impactação gl.anal, gastroenterite hemorrágica, pancreatite, dilatação/volvo gástrico, corpo estranho.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Muscoloesquelético | <p>- Bastante subestimado em Gatos; lesões musculares, artrite, doença degenerativa articular, lesões de tendões ou ligamentos, luxações, doença do disco intervertebral, espondilose, osteodistrofia.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ocular | <p>- Doenças da córnea e úlceras, glaucoma, uveíte.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Urogenital | <p>- Urolitíase, ureterolitíase, consequências do parto, doenças do aparelho urinário distal dos felinos (FLUTD)/cistite idiopática felina, insuficiência renal aguda, renomegália (edema da cápsula), infecções do aparelho urinário distal, obstrução urinária, vaginite (especialmente em gatas obesas).</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos Hospitalares | <p>- Contenção (exame físico, colheita de amostras – sangue, urina –, radiografias e ecografias; até o manuseamento cuidadoso e superfícies duras pode provocar mais dor num animal já por si doloroso), cateterização (EV, urinária), pensos, cirurgia, toracocentese, colocação de drenos, abdominocentese, extração manual de fezes e esvaziamento dos sacos anais (especialmente em gatos).</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Procedimentos Cirúrgicos | <p>- Ovariohisterectomia, orquiectomia, oniquectomia (causa sempre mais dor que os dois anteriormente enumerados), todos os outros procedimentos cirúrgicos.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • Neurológica | <p>- Neuropatia diabética.</p> |

Tabela 19 - Classificação das fibras nervosas (adaptado de: Muir, 2009).

| Grupo | Inervação | Mielinização | Velocidade (m/s) |
|-----------------------------|--|-------------------------|-------------------------|
| Aα | Motora do m.esquelético | Mielinizados | 70-120 |
| Aβ | Sensorial: toque, vibração, pressão, proprioção | Mielinizados | 30-70 |
| Aγ | Motora dos fusos musculares | Mielinizados | 15-30 |
| Aδ | Recetores mecânicos, térmicos, nociceptores | Fracamente mielinizados | 12-30 |
| B | Simpática, pré-ganglionar | Desmielinizados | 3-15 |
| C | Recetores mecânicos e térmicos, nociceptores simpáticos pós-ganglionares | Desmielinizados | 0,5-3 |

Tabela 20 – Moduladores excitatórios ou inibitórios da transmissão sináptica (adaptado de: Muir, 2009)

| MODULADORES | EFEITO |
|--|---------------|
| Excitatórios | |
| GABA | Inibição |
| Opióides | Inibição |
| Serotonina | |
| - 5-hidroxitriptamina ₁ | Inibição |
| - 5-hidroxitriptamina ₂ | Facilitação |
| Norepinefrina | Inibição |
| ATP | Facilitação |
| Taquicinina | |
| - Substância P | Facilitação |
| - Neurocinina A | Facilitação |
| Prostanóides | Facilitação |
| Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) | Facilitação |
| Cainato | Inibição |
| Inibitórios | |
| Serotonina | Facilitação |
| Norepinefrina | Facilitação |
| Acetilcolina | Facilitação |
| Adenosina | Inibição |

Tabela 19 – Dor Exagerada e Prolongada (adaptada de: Muir, 2009)

- 2. Sensibilização periférica (“sopa inflamatória”)**
- 3. “Wind-up” (sobreposição temporal dos estímulos sensoriais)**
- 4. Sensibilização central**
- 5. Aumento da inervação simpática e excitação dos gânglios da raiz dorsal**
- 6. Desinibição da modulação inibitória dos estímulos sensoriais**
- 7. Redistribuição dos estímulos A β das lâminas III e IV para a lâmina II**
- 8. Padrões anormais de comunicação entre interneurónios da medula espinhal**
- 9. Alterações fenotípicas das fibras nervosas sensoriais danificadas**
- 10. Padrões anormais de regeneração dos nervos periféricos após trauma**

Tabela 20 - Escala da Universidade de Melbourne (adaptado de: Mich & Hellyer, 2008)

| Categoria | Descrição | Valor |
|--|--|----------------------------|
| 1. <u>Parâmetros Fisiológicos</u> | | |
| a. | Fisiologicamente Normal | 0 |
| b. | Pupilas Dilatadas | 2 |
| c. Escolha apenas uma | % de aumento da FC comparada com anterior ao procedimento: >20% >50% >100% | 1 2 3 |
| d. Escolha apenas uma | % de aumento da FR comparada com anterior ao procedimento: >20% >50% >100% | 1 2 3 |
| e. | Temperatura retal acima do valor de referência | 1 |
| f. | Salivação | 2 |
| 2. <u>Resposta à Palpação</u> | Comportamento idêntico ao anterior ao procedimento Defesa/Reação* aquando da palpação Defesa/Reação* antes da palpação | 0 2 3 |
| 3. <u>Atividade</u> | | |
| a. Escolha apenas uma | Em repouso: Dorme Em repouso: Semiconsciente Em repouso: Alerta Come Deprimido <i>Rolling</i> | 0 0 1 0 2 3 |
| 4. <u>Estado Mental †</u> | | |
| a. Escolha apenas uma | Submisso Amigável Desconfiado Agressivo | 0 1 2 3 |
| 5. <u>Postura</u> | | |
| a. | Defende e protege a área afetada (incluindo a posição fetal) | 2 |
| b. Escolha apenas uma | Decúbito lateral Decúbito Esternal Sentado e estático, Cabeça levantada Estático, Cabeça pendente Em movimento Postura anormal (ex. posição de oração ou curvado) | 0 1 1 2 1 2 |
| 6. <u>Vocalização ‡</u> | | |
| a. Escolha apenas uma | Não vocaliza Vocalização quando manipulado Vocalização intermitente Vocalização constante | 0 2 2 3 |

Esta escala de dor inclui seis categorias, cada uma contendo descrições de vários comportamentos, aos quais são atribuídos valores numéricos. O avaliador consulta as descrições em cada categoria e escolhe a que mais se aproxima do comportamento do cão. O valor da descrição selecionada é adicionado à pontuação de dor. As descrições mutuamente exclusivas estão agrupadas com a nota "escolha apenas uma". A mínima pontuação de dor possível é 0 e a máxima pontuação de dor possível é 27.

* Inclui virar a cabeça para o lado da zona afetada; morder, lambe ou arranhar a ferida; tentar morder o avaliador; músculos tensos e posição protetora.

† Nesta categoria é necessário ter em conta a avaliação pré-cirúrgica, para determinar um comportamento de dominância/agressividade normal para o cão. A pontuação adquirida nesta categoria é a diferença absoluta entre as pontuações pré- e pós-cirúrgica.

‡ Não inclui ladrar de alerta.

Tabela 21 - Forma simplificada da Escala de Dor Composta de Glasgow (adaptado de: Mich &

| | | | |
|---|---|---|---|
| A. Observe o cão no canil. Ele está: | | | |
| (i) | | (ii) | |
| Sossegado | 0 | A ignorar qualquer ferida ou área dolorosa | 0 |
| A chorar ou choramingar | 1 | A olhar para a ferida ou área dolorosa | 1 |
| Gemer | 2 | Lamber a ferida ou área dolorosa | 2 |
| Ganir | 3 | Esfregar ou coçar a ferida ou área dolorosa | 3 |
| | | Morder a ferida ou área dolorosa | 4 |
| B. Coloque uma trela no cão e conduza-o para fora do canil. Quando o cão se levanta/anda, está: | | | |
| (iii) | | | |
| Normal | | | 0 |
| A claudicar | | | 1 |
| Lento ou relutante | | | 2 |
| Com andar rígido | | | 3 |
| A recusar-se a mover-se | | | 4 |
| C. Se tem uma ferida ou área dolorosa (incluindo abdómen) aplique ligeira pressão, 5cm em torno do local. Ele: | | | |
| (iv) | | | |
| Não faz nada | | | 0 |
| Olha para o local | | | 1 |
| Encolhe-se, retira-se | | | 2 |
| Rosna e protege o local | | | 3 |
| Tenta morder | | | 4 |
| Gane | | | 5 |
| D. Geral | | | |
| (v) O cão está: | | (vi) O cão está: | |
| Contente | 0 | Confortável | 0 |
| Sossegado | 1 | Desconfortável | 1 |
| Indiferente ou não responsivo ao ambiente | 2 | Irrequieto, agitado | 2 |
| Nervoso, ansioso ou medroso | 3 | Cifose/lordose ou tenso | 3 |
| Deprimido ou não responsivo a estímulos | 4 | Rígido (posição fixa) | 4 |
| Pontuação total = (i+ii+iii+iv+v+vi) | | | |

Tabela 23 – Doses e vias de administração de opióides agonistas totais (adaptado de: Tranquili *et al.*, 2009)

| Opióide | Cão | Gato |
|--------------|---|---|
| Morfina | 0.3–2.0 IM, SC 0.1–0.5 IV 0.1–0.3/h IV CRI 0.1–0.2 epidural 1.5–3 PO | 0.05–0.2 IM, SC 0.1–0.2 epidural |
| Oximorfona | 0.05–2.0 IV, IM, SC | 0.05–0.1 IV, IM, SC |
| Hidromorfona | 0.05–2.0 IV, IM, SC | 0.05–0.1 IV, IM, SC |
| Meperidina | 3–5 IM, SC | 3–5 IM, SC |
| Fentanil | 0.002–0.01 IV 0.002–0.03c/h IV CRI 0.001–0.005/h epidural CRI 0.002–0.005/h transdérmica | 0.001–0.005 IV 0.002–0.03 ^c /h IV CRI 0.001–0.005/h epidural CRI 0.002–0.005/h transdérmica |
| Alfentanil | ? | ? |
| Sulfentanil | 0.001–0.005 IV dose inicial 0.001–0.01 /h IV CRI | ? |
| Remifentanil | 0.004–0.01 IV dose inicial 0.004–0.06 /h IV CRI | ? |
| Metadona | 0.05–0.2 PO, IM, SC | 0.05–0.2 PO, IM, SC |
| Codeína | 1–2 PO | 0.1–1.0 PO |

Tabela 24 – Bloqueios anestésicos em pequenos animais (adaptado de: Gonçalves, 2011)

| CABEÇA | APLICAÇÃO CIRÚRGICA |
|--|---|
| Maxila | |
| Nervo infraorbitário: arcada dentária superior, lábio superior, focinho, palato mole e duro, pele adjacente ao forâmen infraorbitário; | Extração ou reparação dentária na arcada superior. |
| Nervo maxilar: Maxila, lábio superior, focinho, arcada dentária superior. | |
| Mandíbula | |
| Nervo mandíbulo-alveolar: arcada dentária inferior, ramo horizontal da mandíbula, língua; | Extração ou reparação dentária na arcada inferior. |
| Nervo mentoniano: pele cranial ao forâmen mentoniano, dentes incisivos, caninos, pré-molares inferiores | |
| Ouvido Externo | |
| Nervo aurículo-temporal: área auricular | Cirurgia do canal auditivo; Osteotomia da bula. |
| Olho e Órbita | |
| Nervo lacrimal, zigomático e oftálmico: anestesia peri-bulbar para bloqueio do nervo oftálmico; | Cirurgias do globo ocular; |
| Anestesia retrobulbar para bloqueio do nervo oftálmico. | Enucleação. |
| TÓRAX | |
| APLICAÇÃO CIRÚRGICA | |
| Membro Torácico | |
| Plexo braquial: membro torácico até à articulação rádio-úmero-ulnar; | Resolução de fraturas do membro torácico; |
| Nervo mediano, ulnar, musculocutâneo e radial: membro torácico desde a articulação rádio-úmero-ulnar; | Resolução de fraturas radiais, ulnares ou dos metacarpos. |
| Anestesia regional intravenosa. | |
| Parede Torácica | |
| Nervos intercostais; | Fraturas de costelas, lesões, pleurais e toracotomias; |
| Anestesia intrapleural. | Colocação de drenos torácicos; Pós-cirúrgico de toracotomias. |
| REGIÃO LOMBOSSAGRADA | |
| APLICAÇÃO CIRÚRGICA | |
| Região Perineal e Pélvica | |
| | Cesariana; |
| Epidural lombossagrada | Cirurgias ortopédicas do membro pélvico; Cirurgias do períneo. |
| Membro Pélvico | |
| Nervo tibial, peroneal e safeno | Resolução de fracturas tibiais, fibulares ou metatarsiais; |
| Anestesia regional intravenosa | |
| Intrarticular | Cirurgias da articulação femuro-tíbio-patelar. |

Gráfico 10 – Limiares nociceptivos térmicos (TT) após administração de 0,02mg/Kg de buprenorfina, pelas vias EV (n=6), IM (n=6) ou SC (n=5), a gatos conscientes (adaptado de Steagall *et al.*, 2013).

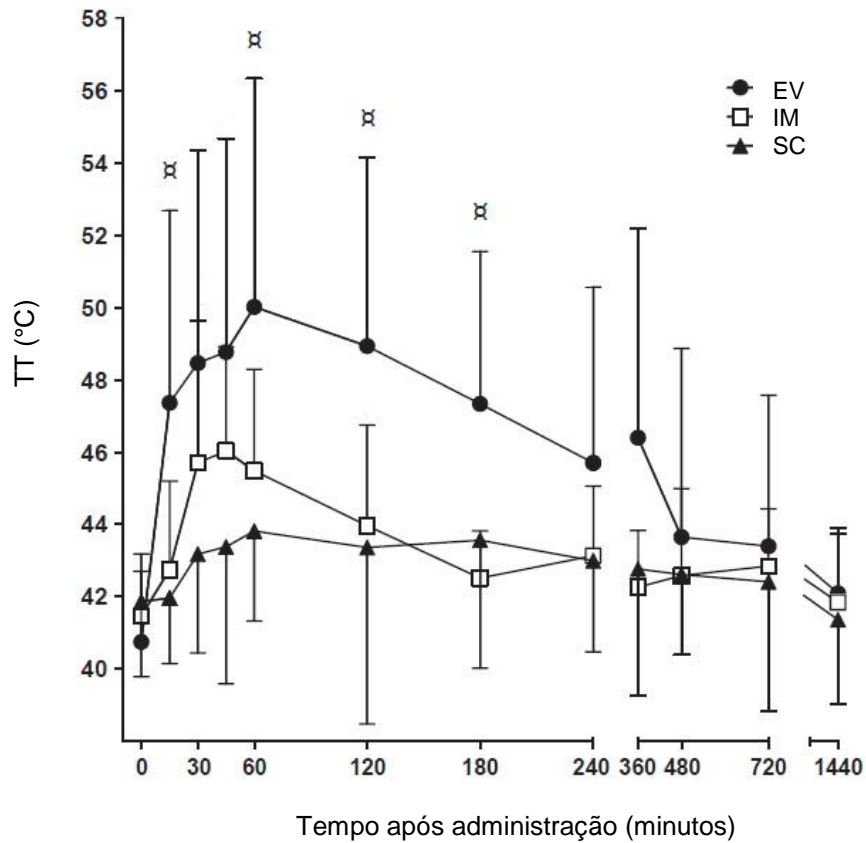


Gráfico 11 – Média ± desvio padrão das pontuações de dor, obtidas através da escala visual analógica, de gatas (n=100) submetidas a OVH e com administração de buprenorfina (0,01mg/Kg) EV (n=25), IM (n=25), SC (n=25) e OTM (n=25) (Adaptado de: Giordano *et al.*, 2010).

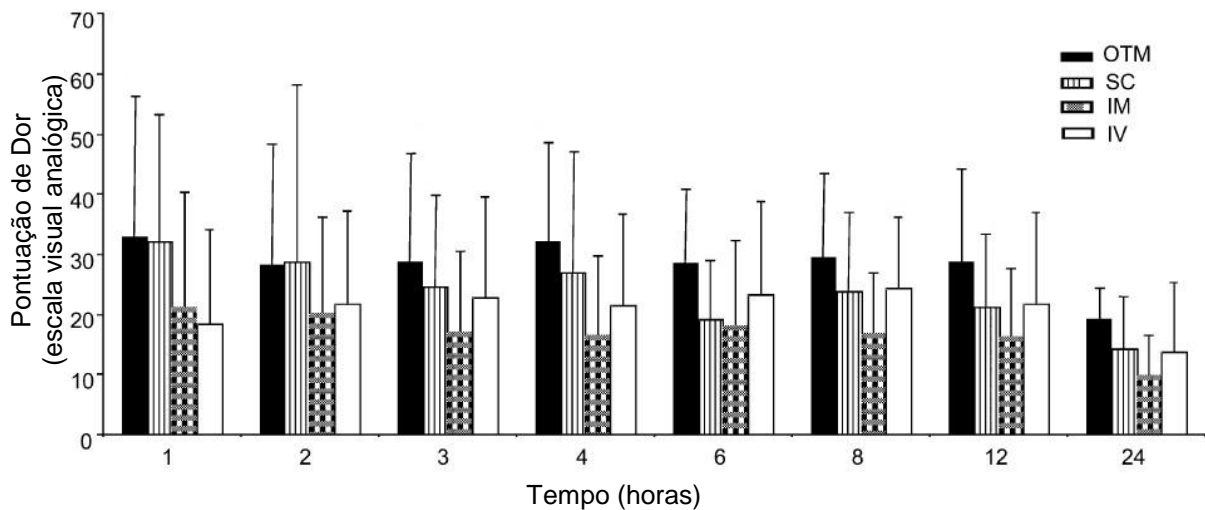


Gráfico 12 – Concentração plasmática (ng/mL) (média \pm desvio-padrão) após administração de 0,02mg/Kg de buprenorfina, pelas vias EV (n=6), IM (n=6) ou SC (n=5), a gatos conscientes (adaptado de Steagall *et al.*, 2013).

