

Paulo Vinícius Mortensen Steagall

Efeitos do carprofeno e da buprenorfina no limiar  
nociceptivo mecânico com ou sem a presença de  
foco inflamatório em gatos

Botucatu - SP

2007

# Paulo Vinicius Mortensen Steagall

Efeitos do carprofeno e da buprenorfina no limiar nociceptivo mecânico com ou sem a presença de foco inflamatório em gatos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina da UNESP, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna

Botucatu – SP

2007

## Dedicatória

Aos meus pais, por toda a educação, amor, carinho, confiança, respeito, admiração, apoio e tudo que estava ao alcance para que eu sempre fosse feliz, dando condições físicas, psicológicas e financeiras para que eu pudesse chegar até aqui. À minha mãe Ilza, meu braço direito e ao meu pai Lincoln (*in memoriam*), sempre comigo no meu coração e nas minhas preces.

Aos meus irmãos Marcos, Carlos, Iracema, Jackie e Júnior.

Ao meu amor, Fê, por todo o amor, paciência, carinho e companheirismo na elaboração deste trabalho.

Aos gatos, muitas vezes mal-tratados e descuidados. O meu profundo amor, respeito e admiração.

Ao Azul e à Bella, meus companheiros.

## Agradecimentos

A todas as pessoas e espíritos que me ajudaram de alguma forma ao longo da minha vida.

Ao meu orientador e parceiro Prof. Stelio Pacca Loureiro Luna, por todo o apoio, conhecimento e amizade (e algumas cervejas) divididos desde a graduação e residência e agora caminhando para o doutorado. MUITÍSSIMO obrigado.

À Polly Taylor por toda a orientação, paciência e oportunidades durante estes dois anos de trabalho.

Ao engenheiro Mike Dixon pelo apoio em solucionar os problemas elétricos dos analgesiômetros e elucidar as dúvidas levantadas pelos revisores dos periódicos, em relação às propriedades físicas do modelo experimental.

Ao professor Francisco José Teixeira Neto, meu orientador durante a residência e pessoa que admiro pela perseverança, didática e amor ao estudo da Anestesiologia Veterinária.

À professora Mariângela Lozano Cruz, pelo ensino na graduação e na residência, pela ética e pela forma humana de trabalhar.

A todos os colegas da Anestesiologia Veterinária da FMVZ-UNESP Botucatu, principalmente os professores, residentes, alunos e estagiários que me possibilitaram o conhecimento da Anestesiologia Veterinária.

À FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelas bolsas concedidas de mestrado (04/13365-8) e pela futura de doutorado (processo 06/57201-4), além das três bolsas de iniciação científica (05/52561-0, 05/60277-0, 06/57679-1), que possibilitaram a criação de uma equipe de pesquisa e o envolvimento dos alunos de graduação com a pesquisa e bem-estar dos animais.

À minha mãe, por ler e reler a dissertação em busca de erros de ortografia e português, sempre com paciência e bom humor, e quase sempre não entendendo nada e achando tudo muito bonito.

Ao meu pai, que na infância me ensinou a amar os animais e a tratá-los com respeito, sempre “tratando eles como mais crianças do que crianças”.

Aos profissionais que auxiliaram na realização do trabalho Juliana Tabarelli Brondani e Tatiana Henriques Ferreira.

Aos alunos de iniciação científica, Paulo Carnicelli, Lisiane Rodrigues, Luciana Santana e Fernanda Mantovani que me ensinaram meus primeiros passos na orientação, não só científica, mas também na formação de um profissional para a vida. Obrigado por vocês agüentarem a minha chatice e minha cobrança. Sinto uma pequena parcela de contribuição na formação de vocês. Sucesso para todos.

Aos animais, seja lá o tamanho, espécie, raça, idade, classe social, por me proporcionarem momentos de aprendizado, reflexão, crescimento espiritual e principalmente me darem a oportunidade de exercer a profissão que escolhi. Em especial aos gatos Xerxes, Bibo, Janis, Bubha, Chatran, Tommy, Liz e Azul, aos cães Thor, Lady, Bella, Íris, Lana, Mary, Lorde, aos eqüinos Ventania e Xuxa, e ao cachoço Rosalvo. Animais que convivi e cresci junto e me inspiraram o desejo de fazer algo mais por eles.

À empresa Pfizer da Inglaterra pela doação de grande parte dos medicamentos utilizados nas pesquisas de mestrado e iniciação científica.

À empresa de bem-estar inglesa, Feline Advisory Bureau, pelo financiamento da pesquisa e da passagem aérea concedida, que possibilitaram a apresentação oral da primeira fase do estudo durante o Association of Veterinary Anaesthetists Autumn Meeting em Newmarket, em setembro de 2005.

À Association of Veterinary Anaesthetists pelo financiamento de grande parte da passagem aérea para Liverpool em abril de 2006.

À Nestlé S/A do Brasil pela doação da ração Catchow.

À empresa Merial Saúde Animal pela doação das vacinas Feline 4, Front line e do financiamento de outras pesquisas, incluindo a bolsa de iniciação científica da aluna Fernanda Brandão Mantovani, possibilitando a compra de brinquedos e manutenção do bem-estar animal no gatil.

Ao meu médico e amigo Dr. Mário Sposatti, pelo acompanhamento mental, físico e homeopático, sempre com muito amor e dedicação à profissão.

**À funcionária do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina - UNESP – Campus de Botucatu, Neli Aparecida Pavan, por todos seus favores e exímia competência durante seu trabalho.**

**Aos colegas do Serviço de Acupuntura Veterinária e Dor Crônica da FMVZ, em especial Jean Guilherme e Eduardo Lobo, por todos os conselhos e ensinamentos durante este período, assim como todos os cães e proprietários que possibilitaram um grande aprendizado na área da dor crônica durante as longas conversas semanais de sexta-feira.**

**Aos amigos das bandas Stoned Age e Empolgação e toda a galera que sempre nos acompanhou nas festas em Itatinga, Barra Bonita e Botucatu (Liga do Chopp, UpClub, Vila Tequila, Muro de Pedra, Repúblicas, Formaturas, Casa do Stelio, A.D., Congressos, Cursos e Festas da Veterinária), incluindo as Empolquetes. Aos amigos Marcio Teoro, Gustavo, Dalbelles, Júnião e John Ferreira que ajudaram a manter todos estes anos o rock n'roll vivo no meu coração e proporcionaram momentos inesquecíveis.**

**Ao cirurgião e amigo Bruno Minto (Crema), profissional de extrema competência e parceiro desde os tempos da residência, a quem confio qualquer um dos meus pacientes.**

**Aos meus amigos, por sempre estarem ao meu lado: Augusto, Anninha, Bujil, Claudinho, Carlão e família, Chicão, Carlucio, Carol, Du, Gosma, John, Julian, Juma, Kazu, Lessie, Marcio, Mussa, Paulinácio, Rob, Taizha, Tati, Tribu, Xavero, Xi e outros, que talvez tenha esquecido.**

**À Tatiana Ferreira por ajudar no trato freqüente com nossos gatos, com carinho e amor, além da ajuda na leitura e no desenvolvimento de minhas pesquisas durante o mestrado.**

**Ao Seu Luis, por cuidar diariamente dos animais do canil e gatil, durante férias, fins de semana, chuva, sol, Natal, etc.**

**Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela educação e gentileza no atendimento aos pós-graduandos.**

**Às funcionárias do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da FMVZ – UNESP Botucatu, Vanessa Vidotto Basseto e Ana Maria Fauer Pardevo.**

**Aos funcionários da Biblioteca da UNESP-Botucatu pelo pronto-atendimento e auxílio na elaboração da dissertação.**

**À Vanessa e Mariana, residentes no período da minha graduação e ex-pós-graduandas por iniciarem todo o trabalho de construção da área em que os gatos vivem hoje.**

**Esta dissertação de mestrado foi impressa em papel reciclado. 100 mil litros de água são utilizados para a fabricação de papel sulfite branco. A mesma quantidade de papel reciclável utiliza “apenas” dois mil litros. RECICLE.**

## Epígrafe

“A verdadeira bondade do homem só pode se manifestar com toda a pureza e com toda a liberdade em relação àqueles que não representam nenhuma força. O verdadeiro teste moral da humanidade (o mais radical, situado num nível tão profundo que escapa a nosso olhar) são as relações com aqueles que estão a nossa mercê: os animais. E foi aí que se produziu a falência fundamental do homem, tão fundamental que dela decorrem todas as outras”.

**Milan Kundera, A insustentável leveza do ser.**



**STEAGALL, P.V.M.** Efeitos do carprofeno e da buprenorfina no limiar nociceptivo mecânico com ou sem a presença de foco inflamatório em gatos.

**Botucatu. 2007. 75f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.**

### Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar e comparar um analgesiômetro de estimulação nociceptiva mecânica a um de estimulação nociceptiva térmica. Para tal, foi desenvolvido um modelo experimental de determinação do limiar nociceptivo mecânico (LNM), que envolveu a produção de um foco inflamatório para avaliar os efeitos analgésicos dos antiinflamatórios não esteróides (AINES) em gatos. Oito gatos adultos castrados, pesando entre  $3,4 \pm 0,6$ kg, foram utilizados num estudo cruzado e aleatório. O estímulo nociceptivo mecânico foi realizado por meio de um bracelete de plástico, adaptado de um manguito de pressão neonatal, colocado ao redor do antebraço e contendo três pinos de 2,4mm de diâmetro. O manguito foi inflado até a reação do animal, que foi considerado como o LNM. O estímulo nociceptivo térmico (LNT) foi realizado por meio de um dispositivo justaposto a um manguito de pressão neonatal, posicionado ao redor do tórax por uma cinta elástica. O elemento de calor era acionado e a temperatura elevada em  $0,6^{\circ}\text{C/s}$ . O estímulo foi interrompido assim que o animal reagiu. O estudo foi cego e dividido em duas fases. Na primeira, após quatro mensurações basais dos LNT e LNM, cada gato recebeu pela via SC, buprenorfina (0,01mg/kg), carprofeno (4mg/kg) ou solução fisiológica (0,3mL) em um estudo de três períodos, com uma semana de intervalo. As mensurações foram feitas aos 15, 30, 45min e 1,2,3,4,6,8 e 24h, após cada tratamento. Na segunda fase, os gatos foram anestesiados com isoflurano para a injeção intradérmica de kaolin no antebraço, para produção de um foco inflamatório. No dia 0, às -3hr, cada gato recebeu pela via subcutânea, 0,3 ml de solução fisiológica 0,9% (GS e GB) ou 4 mg/kg de carprofeno (GC). Às -1,5hr, -1,25hr e -1hr, três mensurações basais do LNM foram registradas, e logo em seguida, os gatos receberam pela via subcutânea 0,01mg/kg de buprenorfina (GB) ou 0,3ml de solução fisiológica (GS e GC). As mensurações do LNM foram feitas em intervalos

de 2-10h, por 52h. Os LNT e LNM, abaixo ou acima do intervalo de confiança de 95%, gerados pelos valores mensurados no GS, indicaram hiperalgesia ou hipoalgesia, respectivamente. Os dados foram analisados por ANOVA. Na primeira fase, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ao longo do tempo no GS e GC, quanto aos LNT e LNM. O LNT aumentou significativamente de 1h à 8h, após a administração de buprenorfina ( $p < 0,05$ ). O LNT aumentou significativamente no GB às 2h e 3h, em relação ao GS e GC, respectivamente. O maior aumento do LNT e do LNM, em relação às mensurações basais (deltaT e delta P máximo, respectivamente) foi de  $4,23 \pm 2,8^\circ\text{C}$  e  $162 \pm 189\text{mmHg}$  às 2h no GB. Na segunda fase, pode-se observar hiperalgesia no GS, por até 36h após a injeção de kaolin. A buprenorfina e o carprofeno não produziram hipoalgesia. Conclui-se que os LNM foram alterados pelo tratamento analgésico de maneira semelhante, porém mais discreta, do que os LNT. O analgesiômetro de mensuração do LNM é útil para estudos de dor e analgesia em gatos. O carprofeno e a buprenorfina, preveniram a hiperalgesia resultante da inflamação.

Palavras-chave: **Analgesia; Buprenorfina; Carprofeno; Dor; Gato; Limiar nociceptivo.**

## Abstract

The aim of this study was to evaluate a prototype pressure stimulus device for cats and to compare with a known thermal threshold device. An objective model of nociceptive threshold determination on a site of mild inflammation was developed for evaluation of NSAID analgesia in cats. Eight healthy adult cats weighing between 3.0 and 4.9 kg were used in a randomized crossover study. Pressure stimulation was performed via a plastic bracelet taped around the forearm. Three 2.4mm diameter ball-bearings, in a 10mm triangle, were advanced against the cranial surface of the antebrachium by manual inflation of a modified blood pressure bladder. Pressure in the cuff was recorded as threshold (PT) at the behavioral end point (lifting, turning towards, leg shake and head turn). Thermal threshold (TT) was tested as previously reported by Dixon et al. (2002). Stimuli were stopped if they reached 55°C or 650mmHg without response. The study was divided in two phases. In both phases, the investigator was blinded to the treatment. In the first phase, after four pressure and thermal threshold baseline measurements, each cat received SC buprenorphine 0.01mg/kg, carprofen 4 mg/kg or saline 0.3mL in a three period study with one week interval. Measurements were made at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 24h, after injection. In the second phase, cats were anaesthetized with isoflurane and at 0h, kaolin (0.15ml of 5% suspension at 5 sites) was injected intradermally at the testing site on the forelimb to produce mild inflammation. In control treatment (SG), at -3h, cats received physiological saline (0.3ml, SC) and three baseline pressure thresholds in the forearm were recorded before cats received another injection of a similar volume at -1h. In carprofen (CG) and buprenorphine (BG) treatments, the same protocol was repeated, except that the animals received carprofen (4mg/kg, SC) at -3h in CG and buprenorphine (0.01mg/kg, SC) at -1h in BG. PT were measured at 2-10h intervals for 52h. Hyperalgesia or hypoalgesia was indicated by PT and TT below the lower or above 95% confidence interval (CI) of baseline values, respectively. Data were analyzed by ANOVA. In the first phase, there were no significant changes in TT or PT after saline or carprofen, but TT increased from 1h until 8h in BG ( $p < 0.05$ ). The maximum increase in threshold from baseline ( $\Delta T_{max}$ ) was  $4.23 \pm 2.8^\circ\text{C}$  at 2h. PT increased in BG ( $p < 0.05$ ) above baseline ( $\Delta P_{max}$ ) at 2h ( $162 \pm 189\text{mmHg}$ ). TT after buprenorphine were significantly higher than after saline or carprofen at 2h and 3h, respectively. PT after buprenorphine were significantly higher

than after saline or carprofen at 2h. In the second phase, hyperalgesia was observed in CG for at least 36h after kaolin injection. Neither carprofen nor buprenorphine produced hypoalgesia. The pressure device produced similar but lesser degree of response than the thermal and were similarly affected by the analgesic treatment. Pressure stimulation may be a useful additional stimulus for analgesic studies in cats. Carprofen and buprenorphine, prevented inflammatory hyperalgesia.

**Key-words:** Analgesia; Buprenorphine; Carprofen; Cats; Nociceptive threshold; Pain.

## *Lista de ilustrações*

- Figura 1:** Figura ilustrativa do dispositivo quadrado contendo um elemento de calor e um sensor de temperatura, justapostos a um manguito de pressão neonatal modificado, fixado por meio de um velcro..... 366
- Figura 2:** Dispositivo para realização do estímulo nociceptivo térmico fixado ao redor do tórax do animal por meio de uma cinta elástica. Abaixo à direita, o bracelete de plástico posicionado no antebraço direito do gato para realização do estímulo nociceptivo mecânico, fixado por meio de fita adesiva..... 366
- Figura 3:** Bracelete de plástico adaptado de um manguito de pressão arterial neonatal número 2. Três pinos de 6 mm de comprimento com uma superfície chata de 2,4 mm de diâmetro, posicionados sob a forma de um triângulo de 10 mm de lado sob um pequeno pedaço de borracha, justaposto ao manguito por meio de um velcro. Os pinos foram rodeados por uma pequena almofada para que houvesse um contato adequado entre o bracelete e a pele. .... 377
- Figura 4:** Quadrado demarcando o local onde o bracelete era posicionado no antebraço do animal. Cinco injeções intradérmicas de kaolin foram realizadas, sendo uma em cada lateral do quadrado e uma no centro para produzir um foco inflamatório leve. Uma agulha 13 X 4,5 G acoplada a uma seringa de 1 ml foi utilizada para se ter maior precisão do volume injetado. .... 377
- Figura 5:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) em relação ao tempo (h), dos grupos tratados com buprenorfina, solução fisiológica e carprofeno..... 411
- Figura 6:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo (h), dos grupos tratados com buprenorfina, solução fisiológica e carprofeno..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 7:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo (h), do grupo tratado com solução fisiológica (controle) ..... 455
- Figura 8:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo (h), do grupo tratado com carprofeno. .... 466
- Figura 9:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo (h), do grupo tratado com buprenorfina. .... 477

## *Lista de tabelas*

- Tabela 1:** Média±desvio padrão dos valores absolutos e de delta T dos limiares nociceptivos térmicos (°C) dos animais tratados com buprenorfina (B), solução fisiológica (S) e carprofeno (C).....[43](#)
- Tabela 2:** Média±desvio padrão dos valores absolutos e de delta P dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina (B), solução fisiológica (S) e carprofeno (C).....[43](#)
- Tabela 3:** Média±desvio padrão dos valores absolutos e de delta P dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina (B), solução fisiológica (S) e carprofeno (C), após a injeção de kaolin. .... [48](#)

## *Lista de abreviaturas, símbolos e siglas*

$\alpha$  = alfa

$\mu$  = mu

$\beta$  = beta

$\Delta$  = delta

k = kappa

$^{\circ}\text{C}$  = grau Celsius

% = porcentagem

$\pm$  = mais ou menos

> = maior

< = menor

AINES = antiinflamatórios não esteróides

ANOVA = análise de variância

cm = centímetros

COX = cicloxigenase

G = gauge

g = gramas

h = hora

IM = intramuscular

IV = intravenosa

kg = quilograma

LNT = limiar nociceptivo térmico

LNM = limiar nociceptivo mecânico

mg = miligramas

ml = mililitros

mmHg = milímetros de mercúrio

mm = milímetros

mV = milivolts

min = minutos

ohm = ohms

OSH = ovariosalpingohisterectomia

p = nível de significância

s = segundos

SC = subcutâneo

V = volts

W = watts



## Sumário

**Resumo**

**Abstract**

**Lista de ilustrações**

**Lista de tabelas**

**Lista de abreviaturas, símbolos e siglas**

1. Introdução e justificativa .....	188
2. Revisão bibliográfica.....	222
2.1 DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA DA DOR .....	222
2.2 OPIÓIDES E BUPRENORFINA .....	233
2.3 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS - CARPROFENO .....	255
2.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ANALGESIA EM GATOS.....	277
3. Objetivo .....	311
4. Material e método .....	322
4.1 GATOS .....	322
4.2 ESTUDO EXPERIMENTAL .....	333
4.3 LIMIAR NOCICEPTIVO TÉRMICO .....	333
4.4 LIMIAR NOCICEPTIVO MECÂNICO .....	344
4.5 FASES DO ESTUDO .....	383
4.5.1 Primeira fase .....	388
4.5.2 Segunda fase .....	388
4.6 Análise estatística.....	399
5. Resultados.....	40
5.1 PRIMEIRA FASE .....	40
5.2 SEGUNDA FASE.....	444
6. Discussão .....	499
7. Conclusão.....	577
8. Referências bibliográficas.....	588

## **1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA**

O reconhecimento e o alívio da dor fazem parte das principais preocupações em Medicina Veterinária, tanto do ponto de vista ético como do tratamento e estudo de novas técnicas analgésicas. A dor pode causar estresse e aumento da atividade do sistema nervoso simpático, além de reduzir a ingestão de alimentos, alterar o metabolismo e o comportamento do animal (Dohoo & Dohoo, 1996; Lascelles & Waterman-Pearson, 1997). Animais que sofrem de dor estão sujeitos à alteração do equilíbrio ácido-básico, imunossupressão, sensibilização central e periférica, além da diminuição da capacidade respiratória (Lascelles & Waterman Pearson, 1997).

**Nos animais, a dor é subjetiva pelo fato de muitas vezes não se saber a extensão, localização e, portanto, o tratamento a ser instituído, nos quais em inúmeros casos ocorre negligência e o tratamento não é realizado de forma adequada (Dohoo & Dohoo, 1996; Mathews, 1996). Entretanto, um fato já está consolidado em Medicina Veterinária: ignorar a dor simplesmente por termos dificuldade em mensurá-la, condena o animal a sofrer e leva o organismo a uma série de efeitos deletérios, anteriormente descritos (Hellyer, 2002; Wright, 2002).**

**Estudos recentes demonstram que os felinos domésticos são os animais de companhia de maior número, na América do Norte e no Reino Unido (Lascelles et al., 1999; Ilkiw, 2004). Reconhecidamente, nessa espécie a dor é subestimada e uma quantidade menor de analgésicos é administrada ou receitada, principalmente quando os gatos são comparados aos cães (Hansen & Hardie, 1993; Dohoo & Dohoo, 1996; Lascelles et al., 1999). Isto se deve pela inabilidade no reconhecimento da dor nos gatos, devido ao comportamento diferenciado e poucas informações relativas à farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, que são extrapoladas a partir da espécie canina (Hansen & Hardie, 1993; Brearley, 1994; Lascelles et al., 1995a; Taylor et al., 2001; Wright, 2002; Robertson et al., 2003b; Hugonnard et al., 2004).**

**Por exemplo, numa pesquisa realizada no Canadá, 24,3% dos veterinários não utilizavam analgésicos em gatos submetidos às cirurgias ortopédicas, apesar de reconhecerem que tal procedimento resulta em dor moderada a severa (Dohoo & Dohoo, 1996). Em outro estudo realizado mais**

recentemente na Finlândia, de 40 a 60% dos veterinários não utilizavam analgésicos em gatos submetidos à ovariosalpingohisterectomia (OSH) e orquiectomia, respectivamente (Raekallio et al., 2003).

Existe uma preocupação quanto ao uso de opióides e AINES nos gatos, principalmente no que tange aos efeitos colaterais causados por estes grupos de analgésicos (Hansen & Hardie, 1993; Dohoo & Dohoo, 1996; Watson et al., 1996; Lascelles & Waterman-Pearson, 1997; Lascelles et al., 1999; Raekallio et al., 2003; Hugonnard et al., 2004; Williams et al., 2005). O uso de opióides ainda é restrito em felinos, devido à idéia de que causam excitação motora, bradicardia, depressão respiratória, alucinações e convulsões. Por anos, o termo “morfina-mania” foi usado para descrever os efeitos clínicos dos opióides em gatos, principalmente observados em casos de doses excessivas (Brearley, 1994; Dohoo & Dohoo, 1996). Entretanto, este conceito foi revisto na atualidade, já que os opióides raramente causam excitação quando associados aos fenotiazínicos ou quando utilizados em doses apropriadas (Brearley, 1994; Steagall et al., 2006). De forma semelhante, o uso de AINES em gatos preocupa devido à deficiência de enzimas hepáticas responsáveis pela glucuronização e metabolismo desta classe de analgésicos, podendo resultar em úlceras gastrintestinais e insuficiência renal aguda (Lascelles & Waterman-Pearson, 1997; Robertson & Taylor, 2004).

Quando se trata do estudo experimental da dor, a abordagem de maneira objetiva é fundamental. Os aparelhos ou sistemas devem ser específicos para a espécie, com peso e tamanho convenientes e designados para tal. Não devem causar lesão ou injúria ao animal e ter a capacidade de produzir dados repetíveis e reproduzíveis. A resposta evocada pelo estímulo nociceptivo deve ser natural e espontânea. Na espécie felina, modelos animais inapropriados e invasivos, a falta de métodos validados para o estudo da dose-resposta de analgésicos e a escassez de dados provenientes de pesquisas laboratoriais limitam o conhecimento farmacológico, principalmente dos AINES (Giraudel et al., 2005a).

Reconhecidamente, um modelo experimental com mais de um tipo de estímulo é necessário para o estudo da dor, visto que em animais provenientes de rotinas hospitalares, a dor é resultante da ativação de diversos e diferentes tipos de

nociceptores e os analgésicos utilizados para seu tratamento atuam por diferentes mecanismos de ação (Dixon et al., 2002).

De acordo com a literatura consultada, não há nenhum método de avaliação do limiar nociceptivo mecânico (LNM) desenvolvido e validado para gatos, que não necessite de intervenção cirúrgica ou anestesia, que os mantenham livres e que não provoquem injúrias aos animais durante a avaliação da analgesia. Um melhor entendimento dos efeitos dos analgésicos em gatos pode levar ao desenvolvimento de melhores protocolos analgésicos que auxiliariam no manejo da dor nesta espécie, tal como doses e vias de administração mais adequadas e um melhor conhecimento dos períodos de latência e de ação sobre condições experimentais.

A mensuração do limiar nociceptivo térmico (LNT) desenvolvido e validado por Dixon et al. (2002) já provou eficácia na avaliação analgésica dos opióides e outros analgésicos. Embora diversas pesquisas relatem os efeitos dos opióides sob condições experimentais, o estudo dos AINES sob tais condições ainda é escasso (Taylor et al., 2003). Os opióides são efetivamente estudados com analgesiômetros que forneçam um estímulo nociceptivo agudo, seja térmico, mecânico ou elétrico. Entretanto, esses tipos de sistemas não são apropriados para o estudo dos AINES, pois para tal é necessária presença de inflamação (Taylor et al., 2003).

Uma tentativa para o estudo experimental do cetoprofeno foi realizada por meio da utilização do aparelho para a mensuração do LNT associado à injeção de kaolin para produzir um foco inflamatório em gatos. Contudo, o estudo não detectou de maneira fidedigna a prevenção da hiperalgesia ou a presença de hipoalgesia. Assim, um aparelho para mensuração do LNM associado à injeção de kaolin foi sugerido como uma alternativa mais apropriada para uma melhor avaliação dos AINES (Taylor et al., 2003).

Resultados preliminares demonstraram que ocorreu uma redução significativa dos LNM por até 28 h em três gatos tratados com solução fisiológica, após a injeção de kaolin. O mesmo não foi observado em gatos que receberam carprofeno (Dixon et al., 2007). Portanto, para a consagração e melhor conhecimento deste modelo experimental, um estudo envolvendo um maior número de gatos, para a realização de uma análise estatística de maior confiabilidade, durante um período longo de tempo é necessário. Idealmente, dever-se-ia avaliar os efeitos antinociceptivos dos opióides e AINES, que são as classes mais utilizadas de

analgésicos em Medicina Veterinária, comparando-os com um grupo controle. A produção de um foco inflamatório é um componente essencial para o estudo da ação dos AINES e deve ser associada ao delineamento experimental em questão.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA DA DOR

Segundo a Associação Internacional para o estudo da dor (IASP), a dor é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a um dano tissular real ou potencial, descrita em termos de tal lesão. Perante essa definição, não apenas os componentes físico e químico envolvidos no evento doloroso são considerados, mas também os aspectos subjetivos e psicológicos, que são cruciais na compreensão do quadro de dor (Robertson & Taylor, 2004; Drummond, 2006). A dor é a consciência experimentada após a nocicepção, que é determinada por um estímulo ambiental, ativando vias aferentes neurais (Muir III, 2002).

Geralmente, o termo nocicepção descreve a resposta normal aos estímulos potencialmente lesivos ao organismo pelos nociceptores, estruturas celulares especializadas que servem de interface entre a energia física do estímulo e o sistema sensitivo, ou seja, estruturas capazes de transformarem estímulo físico em corrente despolarizante (Drummond, 2006).

Sucintamente, os nociceptores reconhecem e transformam (transdução) diversos estímulos (mecânicos, térmicos, químicos) em sinais elétricos, chamados de potenciais de ação, que são transmitidos (transmissão) ao corno dorsal da medula espinhal, onde são modulados (modulação) e retransmitidos (projeção) para o tronco cerebral e encéfalo. Neste local, os sinais são integrados, reconhecidos, identificados (percepção) e finalmente transformados (modulação secundária) em respostas motoras e outros fenômenos de auto-defesa (Muir III, 2002).

As terminações nervosas especializadas de baixo limiar, localizadas no músculo, pele, subcutâneo (SC), periósteo e articulações, são ativadas por estímulos mecânicos inócuos e primariamente afetados pelo toque, vibração, pressão, movimento e propriocepção. Geralmente, os sinais elétricos são conduzidos por fibras mielinizadas do tipo A $\alpha$  e A $\beta$ , responsáveis por informações sensoriais inócuas, mas que podem estar envolvidas em estados de dor crônica (Muir III, 2002).

Já as fibras do tipo A $\delta$  e C possuem terminações nervosas livres localizadas na pele, tecido SC, periósteo, articulações, músculos e vísceras, e respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos de baixa intensidade (não

dolorosos) e de alta intensidade (dolorosos). Estes neurônios sensitivos primários são essenciais para a transdução dos estímulos sensitivos periféricos, condução dos potenciais de ação ao sistema nervoso central e transmissão aos neurônios centrais. Estas funções são intermediadas por substâncias transdutoras, receptores, transmissores e canais iônicos, responsáveis por conduzirem os estímulos dolorosos até às vias superiores. Aproximadamente 75% das fibras A $\delta$  e 10 a 15% das fibras C, respondem a estímulos de baixa intensidade, enquanto as demais respondem a estímulos de alta intensidade, decorrentes de potenciais lesões ou injúrias teciduais, nas quais há a nocicepção e portanto, podem ser chamados de nociceptores. Os nociceptores podem ser subdivididos em mecânicos, termo-mecânicos, polimodais e específicos às temperaturas extremas (Muir III, 2002; Drummond, 2006).

As fibras mielinizadas A $\delta$  respondem em alta freqüência de descarga elétrica e maior velocidade do que as fibras amielinizadas C e são responsáveis pela sensação de “primeira dor”. O dano tecidual e a inflamação intensificam a sensação de dor, provocando a hiperalgesia, com ativação de parte das fibras A $\delta$  e C, conhecidas como receptores silenciosos ou dormentes que não seriam ativados em caso de injúria, mas em casos de inflamação e que são particularmente sensíveis aos estímulos nociceptivos mecânicos. Os receptores silenciosos são importantes no desenvolvimento da hiperalgesia (Muir III, 2002; Drummond, 2006).

Entende-se por limiar nociceptivo o mínimo estímulo necessário para evocar um sinal elétrico transmissível (potencial de ação) dos receptores periféricos para as vias superiores. Uma vez que o limiar é atingido, quanto maior a intensidade do estímulo, mais sinais elétricos são produzidos e maior a duração do estímulo, até que a resposta máxima seja produzida (Muir III, 2002).

Portanto, o limiar de dor é o ponto mínimo em que o estímulo gerado é suficientemente intenso para que ocorra a percepção da dor (Muir III, 2002). Propriamente definido, o limiar seria a experiência do paciente ou animal, enquanto que a medida de sua intensidade é considerada um evento externo. Todavia, o estímulo limiar pode ser reconhecido e medido (Drummond, 2006).

## **2.2 OPIÓIDES E BUPRENORFINA**

Opióides são fármacos que produzem analgesia sem a perda da propriocepção ou consciência e que se ligam aos receptores opióides no sistema nervoso. Inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios no encéfalo e

medula espinhal e previnem a dor sem interferir com a função motora. Apesar dos efeitos colaterais, tais como vômito, náusea, bradicardia, hipertermia, salivação e depressão respiratória, são os analgésicos que apresentam maior eficácia no pós-operatório imediato ou na dor aguda (Robertson & Taylor, 2004; Hugonnard et al., 2004; Robertson, 2005).

Historicamente, opióides não eram administrados em gatos pelo receio de produzirem excitação, entretanto estudos recentes demonstraram que quando doses apropriadas e intervalos adequados são respeitados, os opióides são efetivos no tratamento da dor, causam mínimos efeitos colaterais, e podem ser utilizados no período pré-operatório (Robertson & Taylor, 2004). Todavia, o uso da morfina em gatos é associado a vômitos e náuseas, enquanto que a disforia é relacionada ao uso do butorfanol em doses mais elevadas, principalmente em gatos com ausência de dor. A buprenorfina geralmente causa euforia, midríase, levando os gatos a ronronarem, afofarem com os membros anteriores e ficarem rolando, brincando e se esfregando em objetos (Wright, 2002; Robertson & Taylor, 2004; Robertson, 2005; Steagall et al., 2006).

A buprenorfina é um analgésico potente derivado da tebaína, opióide alcalóide, com propriedades altamente lipofílicas. Apresenta atividade agonista parcial de receptores opióides do tipo mu ( $\mu$  - OP3) e antagonista de receptores kappa ( $\kappa$  - OP1) (Cowan et al., 1977; Leander, 1988; Lizasoain et al., 1991). Um fármaco considerado como agonista parcial é definido como aquele que “mesmo com a saturação total dos seus respectivos receptores, seus efeitos continuarão sendo menores do que aqueles obtidos por agonistas totais” (Walsh et al., 1994). Após a administração oral, a buprenorfina apresenta quase 100% de biodisponibilidade, levando a um efeito similar à administração intravenosa (IV). Não há diferença no período de latência, pico de efeito ou duração de ação entre ambas as vias. Isto facilita o tratamento da dor nesta espécie, que é bastante prejudicada devido ao temperamento de alguns animais, o que constitui uma vantagem na clínica veterinária, além de facilitar o controle da dor pelos proprietários em casa (Robertson et al., 2003b; Robertson et al., 2005a).

Entre os opióides, a buprenorfina é o fármaco mais utilizado em pequenos animais no Reino Unido e popular em diversos países, como a França, Austrália, Finlândia, Nova Zelândia e África do Sul (Lascelles et al., 1999; Joubert, 2001; Raekallio et al., 2003; Hugonnard et al., 2004; Williams et al., 2005). Este opióide é



caracterizado por apresentar períodos de latência de 45 min a 1 h e de ação de 6 a 12 h, dependendo da via de administração no gato (Robertson et al. 2003a; Steagall et al., 2006).

Uma propriedade característica da buprenorfina é que esta possui grande afinidade por seus receptores, sendo de difícil antagonismo, com uma curva dose-resposta em forma de sino, resultando numa redução da analgesia em doses altas (Dum & Herz, 1981; Brearley, 1994; Lascelles & Waterman-Pearson, 1997). Entretanto, este fato é clinicamente irrelevante, quando doses terapêuticas são administradas (Robertson & Taylor, 2004), pois estas são menores das que as associadas ao efeito-teto (Cowan et al., 1977).

A buprenorfina é considerada um fármaco adequado para o uso pré-operatório em gatos com dor leve a moderada, devido à sua eficácia, fácil administração, longa duração de ação e ausência de efeitos colaterais (Lascelles & Waterman-Pearson, 1997; Robertson & Taylor 2004; Robertson, 2005).

Em estudos clínicos realizados em gatos, com doses não-equipotentes, a buprenorfina produziu uma analgesia mais efetiva do que a morfina (Stanway et al., 2002), meperidina (Slingsby et al., 1998), cetoprofeno e oximorfona (Dobbins et al., 2002), mas inferior ao meloxicam e ao carprofeno (Gassel et al. 2005; Mollenhoff et al., 2005).

### **2.3 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS - CARPROFENO**

A espécie felina possui uma deficiência de enzimas hepáticas que dificultam o metabolismo de diversos fármacos, principalmente para a realização da conjugação glucurônica, o que pode tornar diversos medicamentos tóxicos para a espécie. Por isto, há uma restrição do uso de alguns fármacos nesta espécie, principalmente dos AINES, pois o risco de hemorragia gastrointestinal, falência renal e outros efeitos colaterais são grandes. Mesmo assim, os AINES são os analgésicos não opióides de maior uso em felinos (Davis & Donnelly, 1968; Lascelles et al., 1995a; Dohoo & Dohoo, 1996; Hugonnard et al., 2004).

Os AINES atuam inibindo a cicloxigenase (COX), enzima que catalisa a incorporação de uma molécula de oxigênio ao ácido aracdônico, para a produção dos prostanóides, como as tromboxanas, prostaciclina e prostaglandinas. Estes componentes são mediadores da inflamação e amplificam a nocicepção por vias sensoriais aferentes (Mathews, 1996). Há pelo menos dois tipos de COX: a COX-1,

constitutiva, responsável pela manutenção das funções fisiológicas, tais como manutenção do fluxo renal, integridade da mucosa gastrintestinal e da coagulação e a COX-2, induzível, que é ativada em caso de lesão ou injúria tecidual com subsequente produção de prostaglandinas. Propõe-se que a COX-2 é responsável pela hiperalgesia e dor após a injúria, e portanto, os analgésicos mais seguros e com ações positivas seriam aqueles que inibissem principalmente esta última, visto que a inibição da COX-1 pode induzir efeitos colaterais renais, como a perda da manutenção do fluxo sanguíneo renal, principalmente em casos de hipovolemia e hipotensão induzida por anestesia (Mathews, 1996; Taylor, 1999; Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). Outras COX já foram descritas, bem como a importância da COX-2 nas funções hemostáticas (Taylor, 1999).

O carprofeno é um AINES derivado do ácido arilpropiônico comumente utilizado em gatos no Reino Unido, no período pré-operatório (Lascelles et al., 1995a; Taylor et al., 1996; Al-Gizawiy & Rudé, 2004). Possui propriedades analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias, com grande eficácia para procedimentos ortopédicos e de tecidos moles nesta espécie (Lascelles et al., 1995a; Taylor et al., 1996; Balmer et al., 1998; Slingsby & Waterman-Pearson, 2000).

Diversas pesquisas revelam que o carprofeno reduz o edema causado por substâncias irritantes utilizadas experimentalmente, como o caso da carragenina em animais de laboratório, eqüinos e gatos (Lees et al. 1987; Welsh & Nolan, 1994; Taylor et al. 1996).

O mecanismo de ação do carprofeno ainda é desconhecido, mas estudos sugerem que não há inibição da lipoxigenase e que, portanto, não afeta a síntese de mediadores inflamatórios derivados do leucotrieno (Taylor et al., 1996). Estudos, *ex vivo* e *in vivo*, demonstraram que há uma fraca inibição da COX em eqüinos, cães, bovinos e em gatos (McKellar et al., 1994; Delatour et al., 1996; Taylor et al., 1996; Lees & Landoni, 2002), o que torna seu mecanismo de ação analgésico peculiar (Lees et al., 1991; Lascelles et al., 1995a; Taylor et al., 1996; Balmer et al., 1998; Slingsby & Waterman-Pearson, 2000) e possibilita uma maior segurança terapêutica no uso clínico do que outros AINES, já que a gênese de úlceras gastrintestinais é correlacionada com a inibição da COX. Além disso, o metabolismo do carprofeno independe da conjugação glucurônica, que resulta na ação prolongada de diversos AINES e eleva a toxicidade desta classe de analgésicos, principalmente em gatos,

que possuem uma menor produção da enzima hepática glucuronidase (Lascelles et al., 1995a).

Quando administrado pela via SC, o carprofeno é rapidamente absorvido e sua biodisponibilidade é de 100%. Tanto esta via, como a via IV são indicadas para uso clínico (Taylor et al. 1996).

## **2.4 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA ANALGESIA EM GATOS**

Pesquisas recentes abordam a dor em felinos, entretanto em sua maioria, os resultados são provenientes de estudos clínicos subjetivos que utilizam escalas visuais e numéricas, nem sempre validadas para gatos (Lascelles et al., 1995; Balmer et al., 1998; Slingsby & Waterman-Pearson, 2000; Dobbins et al., 2002; Al-Gizawiy & Rudé, 2004; Gassel et al., 2005). Conseqüentemente, a mensuração da dor pode ser inadequada e inapropriada para esta espécie, com poucos trabalhos relatando o critério e aplicação das escalas visuais e numéricas no acesso da dor pós-operatória e do alívio desta por analgésicos opióides e AINES (Lascelles et al., 1995; Dobbins et al., 2002; Al-Gizawiy & Rudé, 2004; Gassel et al., 2005).

A maioria dos métodos para a avaliação da dor descritos na literatura objetiva a espécie canina e a dor aguda, com métodos sujeitos à variabilidade dos observadores e que não são designados para avaliar o estado mental ou psicológico do animal (Hellyer, 2002).

O desenvolvimento de métodos éticos e objetivos para acessar a dor em felinos deve levar em consideração o temperamento único da espécie. O animal deve ser avaliado em um ambiente familiar que não produza estresse, o qual possa alterar o limiar nociceptivo (Dixon et al., 2002).

Técnicas, como a latência da placa quente utilizada com ratos em estudos de analgesia, não são úteis para uso em felinos, devido ao tamanho e ao temperamento desta espécie (Ossipov et al., 1990; Dixon et al., 2002). Outras técnicas de estímulo nociceptivo supramáximo, como a aplicação da pinça hemostática na base da cauda para a determinação da concentração alveolar mínima, requerem anestesia geral e não avaliam apenas a ação de um analgésico, mas sim sua interação com um anestésico inalatório e o grau de hipnose (Ilkiw et al., 2002). A estimulação elétrica por meio de agulhas inseridas no SC dos membros anteriores ou na mucosa oral, também necessita de anestesia geral e não é útil para a avaliação clínica de um analgésico (Sawyer & Reich, 1987; Valverde et al., 2003).

O estímulo elétrico envolve a ativação de inúmeros nociceptores de baixo e alto limiar e de diversas fibras nervosas e, portanto, também não detecta consistentemente a ação de um analgésico (Casey & Morrow, 1983).

Sawyer & Reich (1987) utilizaram um modelo para estudo de analgesia visceral em felinos, por meio da mensuração da pressão dentro de um balão posicionado no reto do animal. O modelo, além de invasivo, requeria a contenção física do gato, o reposicionamento freqüente do balão e poderia ser utilizado apenas em pesquisas de poucas horas de duração.

Poucos modelos experimentais foram desenvolvidos para o estudo dos AINES em gatos. O modelo experimental com a injeção intradérmica de solução de carragenina no flanco, visando a formação de pústulas, permite apenas observar a ação antiedematosa do AINES, por meio da mensuração da temperatura local, da espessura da pele, e do diâmetro da lesão (Taylor et al., 1996; Lees et al., 2003). Além disso, o foco inflamatório produzido foi inconsistente e de curta duração para a determinação da relação entre a concentração do fármaco, efeito e tempo (Taylor et al., 1996; Lees et al., 2003). Outros modelos experimentais, como a injeção de altas concentrações de carragenina e a utilização tópica de forbol 12-miristato 13-acetato produziram um nódulo de consistência firme no local da injeção e uma lesão tecidual severa, respectivamente, para o gato e portanto, foram consideradas inaceitáveis (Taylor, 2007)<sup>1</sup>.

Um modelo de inflamação, relatado por Giraudel et al. (2005a,b), possibilita a avaliação dos AINES por meio de um modelo farmacocinético e farmacodinâmico, que relaciona os efeitos antiinflamatórios com a concentração do AINES durante todo seu período de ação. Entretanto, uma solução concentrada de kaolin (500 mg) é injetada, pela via subcutânea, na porção distal do membro anterior, causando claudicação. Apesar de ser um método promissor para o estudo de AINES, o foco inflamatório produzido causa um excessivo sofrimento para o animal, principalmente por não poder apoiar o membro, e muitas vezes, os sinais inflamatórios regredirem apenas dez dias após a injeção de kaolin, com relatos de necrose superficial da pele. Finalmente, o acesso à algesia ou analgesia foi baseado em escores de dor e claudicação, por meio de métodos subjetivos, como tempo em que o gato subia ou descia uma escada, e que mostraram pouca repetibilidade (Giraudel et al. 2005a).

---

<sup>1</sup> Taylor, P.M. (Taylor Monroe, Little Downham, Ely, United Kingdom). Comunicação pessoal, 2007.

O modelo de produção de inflamação com a injeção de kaolin foi utilizado recentemente por Taylor et al. (2003) e, uma concentração menor (25 mg) do que a utilizada por Giraudel et al. (2005a,b) foi suficiente para o desenvolvimento de um foco inflamatório. Todavia, o analgesiômetro utilizado para mensuração do LNT não obteve êxito em detectar a ação do cetoprofeno, neste estudo (Taylor et al., 2003).

Testes de LNM são amplamente utilizados, tanto em experimentos clínicos como laboratoriais em roedores, cães, ovinos, bovinos, eqüinos e humanos (Slingsby et al., 2001). Tais testes devem incorporar uma maneira rápida de evocar um estímulo nociceptivo e que este seja suprimido de forma eficaz após a detecção de resposta, de maneira que não ocorra nenhuma lesão tecidual (Dixon et al., 2002). Além disso, a mensuração do LNM pode servir para acessar a efetividade de um regime analgésico, monitorar o efeito de um tratamento em condições de dor crônica, mapear o grau de hiperalgesia e definir a dose de um analgésico para determinada espécie (Ley et al., 1989; Slingsby et al., 2001).

Um aparelho de mensuração do LNT, desenvolvido e validado para gatos, tem sido utilizado em diversos estudos de opióides, anestésicos locais e agonistas de receptores adrenérgicos do tipo alfa-2 (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003a; Lascelles & Robertson, 2004a, b; Wegner et al., 2004; Robertson et al., 2005a, b; Steagall et al., 2005, 2006; Pypendop et al., 2006; Slingsby et al. 2006a,b). O aparelho foi baseado no sistema desenvolvido e validado por Nolan et al. (1987) para a espécie ovina, considerando que, a quantificação em °C e a resposta ao estímulo térmico fornecido de forma crescente, seriam mais acuradas do que se medir a latência da resposta, em segundos (Nolan et al., 1987). O estímulo nociceptivo térmico é útil no acesso à dor somática e é considerado adequado para avaliar a eficácia clínica de um analgésico (Nolan et al., 1987).

Recentemente, um aparelho de LNM foi desenvolvido com a mesma finalidade, mas também como uma alternativa viável para o estudo dos AINES. Este aparelho tem a vantagem de não precisar da contenção física dos gatos, fato importante quando o estresse de uma contenção poderia afetar o comportamento do animal e assim a veracidade dos resultados experimentais (Dixon et al., 2002; Robertson et al., 2003a). Há ainda um sistema de desligamento automático quando se detecta o LNM do gato, o que previne a lesão tecidual, principalmente quando analgésicos são utilizados. O dispositivo é capaz de detectar a ação analgésica de opióides e possivelmente de AINES, quando um foco inflamatório é produzido,

tornando possível uma avaliação mais objetiva da dor aguda pelo fato de haver uma relação da intensidade do estímulo, facilmente aplicado, com a dor experimentada, facilmente identificada (Dixon et al., 2007).

Os aparelhos de mensuração dos LNT e LNM demonstraram reprodutibilidade e repetibilidade, sem falsos positivo ou negativo, durante pesquisas com gatos (Dixon et al., 2002, 2007). Um aumento significativo nos limiares, em resposta ao estímulo nociceptivo, tem indicado uma correlação direta dos efeitos analgésicos obtidos de forma experimental com a eficácia clínica destes fármacos. As pesquisas experimentais têm auxiliado o desenvolvimento de protocolos analgésicos mais racionais para felinos domésticos. Os analgesiômetros permitem comparar os períodos de latência e ação, além da intensidade de efeito dos analgésicos, sob condições laboratoriais (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003a; Lascelles & Robertson, 2004a, b; Wegner et al., 2004; Robertson et al., 2005a, b; Steagall et al., 2005, 2006; Pypendop et al., 2006; Slingsby et al., 2006a,b).

### **3. OBJETIVO**

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do carprofeno e da buprenorfina no LNM de gatos com ou sem a presença de um foco inflamatório, produzido pela injeção intradérmica de kaolin. Num primeiro momento, os efeitos antinociceptivos mensurados pelo analgesiômetro de estimulação térmica, desenvolvido por Dixon et al. (2002), foram comparados aos mensurados pelo de estimulação mecânica, visando observar a possível similaridade entre os resultados.

A hipótese assumida foi a que os analgesiômetros produziram resultados semelhantes e os analgésicos utilizados seriam capazes de prevenir a hiperalgesia, observada por meio da mensuração do LNM na presença do modelo inflamatório.

## 4. MATERIAL E MÉTODO

Anteriormente a sua realização, o presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em pesquisa Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu com o número de protocolo 434.

### 4.1 GATOS

Seis gatas e dois gatos domésticos adultos castrados (*Felis catus*) sem raça definida, de peso médio  $3,4\pm 0,6$  kg, provenientes do gatil experimental da Anestesiologia Veterinária da FMVZ – UNESP Botucatu, foram utilizados neste estudo. Os animais foram alimentados com ração comercial seca<sup>2</sup> para gatos e água fornecida à vontade.

Três meses antes do início da fase experimental, todos os gatos foram vacinados<sup>3</sup> contra *Chlamydia psittacii*, panleucopenia, calicivirose e rinotraqueíte felinas, vermifugados<sup>4</sup> com praziquantel e pamoato de pirantel e receberam ectoparasiticidas<sup>5</sup> (fipronil) periodicamente. Foram realizados hemograma completo e exames complementares anteriormente ao início do estudo e entre as fases experimentais, além dos exames físicos periódicos que foram realizados durante toda a pesquisa e em visitas ao gatil. Caso fosse detectada qualquer alteração no estado de saúde do gato, o animal era isolado e submetido ao tratamento devido, ou se fosse o caso, excluído do estudo. Além disso, todos os animais apresentaram reação em cadeia pela polimerase negativa para imunodeficiência e leucemia felina, emitido pelo Laboratório de diagnóstico molecular do Instituto de Biociências do Campus de Botucatu. Os animais foram visitados quase que diariamente pelos pesquisadores, que realizavam inspeção das condições gerais do ambiente e do comportamento dos animais.

Exclusivamente durante os dias de estudo, os gatos permaneceram em gaiolas individuais de 80 cm de altura, 60 cm de comprimento e 60 cm de largura, equipadas com espelhos, brinquedos, camas, local para defecação e micção, afiadores de unhas, num ambiente silencioso, limpo e confortável. Durante o estudo,

---

<sup>2</sup> Cat Chow, Ralston Purina do Brasil Ltda., Ribeirão Preto, S.P., Brasil.

<sup>3</sup> Feline 4, Merial Saúde Animal Ltda., Campinas, S.P., Brasil.

<sup>4</sup> Drontal® Gatos, Bayer S.A., Campinas, S.P., Brasil.

<sup>5</sup> Frontline® Plus, Merial Saúde Animal Ltda, Campinas, S.P., Brasil.



os gatos foram alimentados com a mesma ração seca, água à vontade e também ração úmida<sup>6</sup>.

## 4.2 ESTUDO EXPERIMENTAL

O estudo foi dividido em duas fases. Três meses antes do início do estudo, o pesquisador e os gatos foram treinados e familiarizados com o protótipo descrito a seguir, juntamente com os autores que o desenvolveram (Dixon et al., 2002, 2007). Além disso, os gatos foram aclimatizados nas gaiolas e às cintas torácicas e aos braceletes um mês antes.

No dia anterior ao experimento, os gatos eram levados à sala de experimentação, onde a tricotomia era realizada ao redor do tórax (primeira fase) e do antebraço (primeira e segunda fase). Durante todo o experimento, o observador desconheceu o tratamento (placebo, buprenorfina ou carprofeno) administrado aos felinos.

**Os LNT e LNM foram avaliados respectivamente, por meio da aplicação de um estímulo nociceptivo térmico e mecânico. O estímulo não era realizado durante a defecação, micção ou alimentação do animal ou mesmo quando este estava brincando ou dormindo. Nestes casos, o observador esperava por um curto período de tempo, ou chamava a atenção do animal, caso este tivesse dormindo ou brincando, para que depois o estímulo fosse feito. Dois ou três gatos foram avaliados no mesmo dia, separados em gaiolas individuais, sempre pelo mesmo observador.**

A via de administração subcutânea (SC) foi escolhida por causar menor desconforto ao gato durante a aplicação e ser de mais fácil administração do que as outras vias.

## 4.3 LIMIAR NOCICEPTIVO TÉRMICO

Os LNT foram mensurados por meio de um sistema desenvolvido especificamente para gatos por Dixon et al., (2002), e que não há a necessidade de contenção física dos animais. Um pequeno dispositivo quadrado de 10 mm de lado e 5 mm de profundidade e de 390 ohm e 0,25 W, contendo um elemento de calor e um

---

<sup>6</sup> Whiskas, Masterfoods Brasil Alimentos Ltda., Mogi Mirim, S.P., Brasil

sensor de temperatura (10 mV/C), justapostos a um manguito de pressão neonatal modificado (figura 1), foi posicionado ao redor do tórax, por meio de uma cinta elástica (figura 2). O manguito era inflado até 100 mmHg para assegurar o contato consistente entre a pele e o dispositivo. Antes da realização dos estímulos nociceptivos, o dispositivo era conectado a uma unidade de controle por meio de um cabo de borracha leve e flexível, permitindo que os gatos circulassem livremente durante o teste.

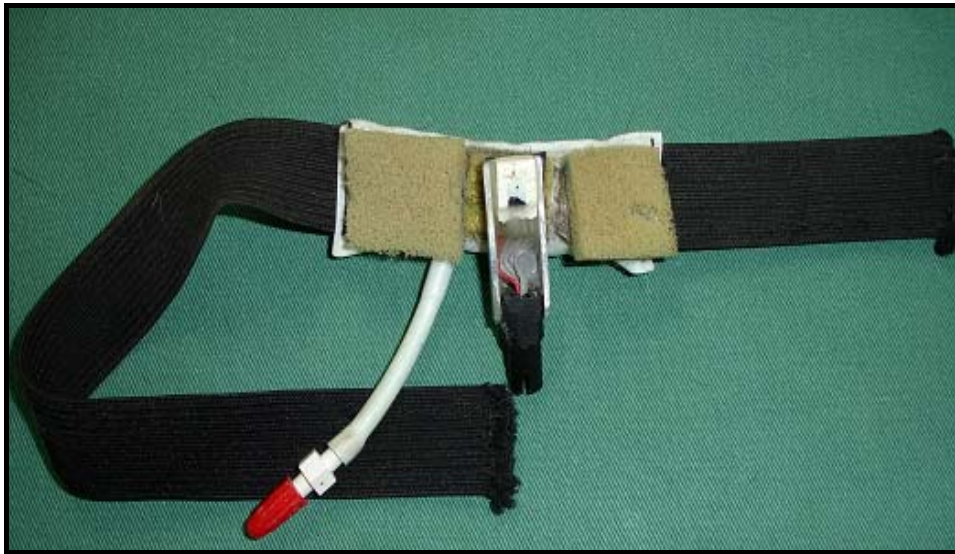
Um período de 20 min era respeitado até que o dispositivo atingisse a temperatura basal da pele, que era mensurada e registrada antes da aplicação do estímulo. Em seguida, o elemento de calor era acionado por meio de um botão em uma das mãos do observador, elevando-se a temperatura em 0,6 °C por segundo. O estímulo era imediatamente interrompido, pressionando-se o mesmo botão quando o animal apresentasse tremores de pele, pulasse à frente, tentasse morder o cabo ou miasse. A temperatura (°C), na qual o gato reagisse, era lida num voltímetro digital, localizado na mão oposta ao do botão e registrada como o LNT daquele momento. Caso o animal não apresentasse nenhuma reação, um desligamento automático do sistema ocorria ao se atingir a temperatura máxima de 55°C. A calibração do aparelho foi realizada antes de cada fase experimental, como descrito por Dixon et al., (2002). Antes da administração de qualquer tratamento, quatro mensurações foram realizadas, com intervalo de 15 min entre cada uma, e a média delas foi considerada como LNT basal.

#### 4.4 LIMIAR NOCICEPTIVO MECÂNICO

O estímulo nociceptivo mecânico foi realizado por meio de um leve bracelete plástico (5g) colocado em volta do antebraço no local da tricotomia e fixado por meio de uma fita adesiva (figura 2) (Dixon et al., 2007). Três pinos de 6 mm de comprimento com uma superfície chata de 2,4 mm de diâmetro, posicionados sob a forma de um triângulo de 10 mm de lado, foram pressionados contra a superfície craniolateral do antebraço, por meio de um manguito de pressão arterial neonatal número 2 modificado (figura 3). Os pinos foram rodeados por uma pequena almofada para que houvesse um contato maior entre o bracelete e a pele. O manguito era conectado por meio de um tubo extensor de plástico, não complacente, a uma torneira de três vias e uma seringa de 30 mL, que eram

conectados a um transdutor de pressão. O transdutor de pressão era calibrado usando uma coluna de mercúrio, antes de cada tratamento, conforme descrito por Dixon et al. (2007). O bracelete era colocado 30 min antes da aplicação do estímulo nociceptivo mecânico, sempre pelo mesmo observador.

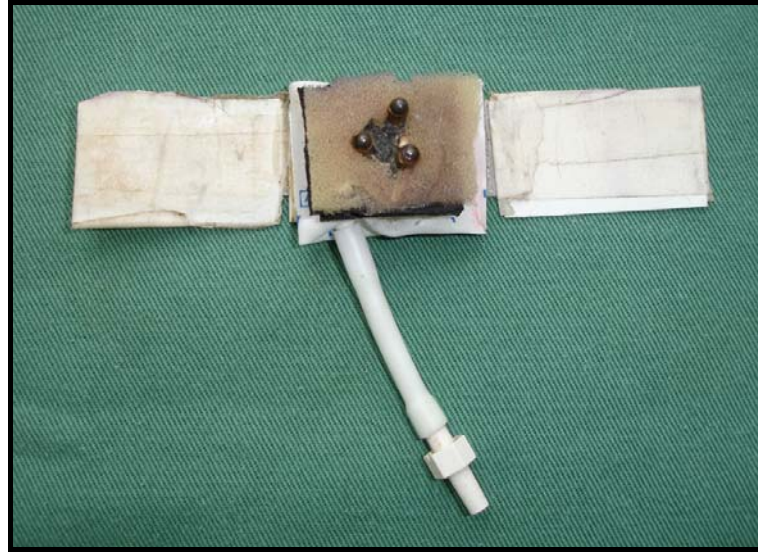
O êmbolo da seringa, em uma das mãos do observador, era empurrado manualmente (1,5 ml/segundo) até que o animal apresentasse alguma reação, tal como puxar o membro anterior contra o corpo ou vocalizar, conforme descrito por Dixon et al., (2007). Em seguida, a pressão era registrada em volts por um voltímetro digital na mão oposta a da seringa, e a pressão no manguito, imediatamente liberada. Caso não ocorresse a reação do animal, um sistema de segurança, para prevenir injúria da pele, ocorria automaticamente quando a seringa estivesse totalmente vazia, numa pressão máxima de 650 mmHg. Caso esta pressão fosse atingida, a pressão no manguito era imediatamente liberada, da mesma forma. Antes da administração de qualquer tratamento, quatro mensurações foram realizadas com intervalo de 15 min entre cada uma, e a média delas foi considerada como LNM basal.



**Figura 1:** Figura ilustrativa do dispositivo quadrado contendo um elemento de calor e um sensor de temperatura, justapostos a um manguito de pressão neonatal modificado, fixado por meio de um velcro.



**Figura 2:** Dispositivo para realização do estímulo nociceptivo térmico fixado ao redor do tórax do animal por meio de uma cinta elástica. Abaixo à direita, o bracelete de plástico posicionado no antebraço direito do gato para realização do estímulo nociceptivo mecânico, fixado por meio de fita adesiva



**Figura 3:** Bracelete de plástico adaptado de um manguito de pressão arterial neonatal número 2. Três pinos de 6 mm de comprimento com uma superfície chata de 2,4 mm de diâmetro, posicionados sob a forma de um triângulo de 10 mm de lado sob um pequeno pedaço de borracha, justaposto ao manguito por meio de um velcro. Os pinos foram rodeados por uma pequena almofada para que houvesse um contato adequado entre o bracelete e a pele.



**Figura 4:** Quadrado demarcando o local onde o bracelete era posicionado no antebraço do animal. Cinco injeções intradérmicas de kaolin foram realizadas, sendo uma em cada lateral do quadrado e uma no centro para produzir um foco inflamatório leve. Uma agulha 13 X 4,5 G acoplada a uma seringa de 1 ml foi utilizada para se ter maior precisão do volume injetado.

## 4.5 FASES DO ESTUDO

### 4.5.1 Primeira fase

Após as mensurações basais, cada gato recebeu, pela via subcutânea, 0,01 mg/kg de buprenorfina<sup>7</sup> (grupo buprenorfina), 4 mg/kg de carprofeno<sup>8</sup> (grupo carprofeno) ou 0,3 ml de solução fisiológica<sup>9</sup> (grupo controle), num estudo aleatório cruzado de três partes, com uma semana de intervalo entre cada um. Os LNT e LNM foram mensurados após 15, 30, 45 min e 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 24 h após a injeção dos tratamentos.

### 4.5.2 Segunda fase

Na segunda fase do experimento, os membros anteriores foram utilizados alternativamente para injeção de kaolin, de forma que o mesmo membro não foi utilizado mais do que uma vez por mês, permitindo a completa cicatrização do local. A injeção de kaolin permitiu o desenvolvimento de um discreto foco inflamatório na pele do animal.

No dia 0, às -3hr, cada gato recebeu pela via subcutânea, 0,3 ml de solução fisiológica (grupos controle e buprenorfina) ou 4 mg/kg de carprofeno (grupo carprofeno). Às -1,5 hr, -1,25 hr e -1hr, três mensurações basais do LNM foram registradas, e logo em seguida, os gatos receberam pela via subcutânea 0,01 mg/kg de buprenorfina (grupo buprenorfina) ou 0,3 ml de solução fisiológica (grupos controle e carprofeno), num estudo aleatório cruzado de três partes com, no mínimo, duas semanas de intervalo entre cada um.

Após as mensurações dos LNM basais e tratamentos terem sido feitos, cada gato foi anestesiado em um câmara de indução anestésica de acrílico com isoflurano<sup>10</sup>. A manutenção anestésica foi realizada com o uso de uma máscara facial acoplada a um circuito de Bain. Durante a anestesia, um quadrado de 2 cm de lado foi desenhado com caneta de retroprojeter no local onde o bracelete normalmente era posicionado e cinco injeções intradérmicas com 7,5 mg de kaolin em 0,15 ml de solução fisiológica foram realizadas, sendo uma em cada lateral do quadrado e uma bem ao centro (figura 4) para produzir um foco inflamatório leve, de

<sup>7</sup> Temgesic, Ind e Farm Química Schering Plough, Rio de Janeiro, R.J., Brasil.

<sup>8</sup> Rimadil Small Animal Injection, Pfizer Animal Health, Sandwich, Kent, Inglaterra.

<sup>9</sup> Cloreto de Sódio 0,9%, Aster Produtos Médicos Ltda., São Paulo, S.P., Brasil.

<sup>10</sup> Isothane, Baxter Health Care, Guayama, Porto Rico, EUA.

acordo com Dixon et al., (2007). Uma agulha 13 X 4,5 G acoplada a uma seringa de 1 ml foi utilizada para se ter maior precisão do volume injetado. Antes de cada injeção o conteúdo da seringa era homogeneizado para que não ocorresse a decantação do kaolin. A anestesia era interrompida e os animais permaneciam sob oxigenação até a recuperação dos reflexos protetores e movimentos espontâneos, para então serem levados às suas gaiolas.

Os LNM foram mensurados 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 36, 46, 48 e 52 h após a injeção do kaolin. Os braceletes foram removidos após a 8<sup>o</sup> h e recolocados novamente na 22<sup>o</sup> h e 46<sup>o</sup> h para as demais leituras. Apenas durante a 12<sup>o</sup> h e a 36<sup>o</sup> h, os braceletes foram recolocados e removidos para a mensuração dos LNM, devido ao longo intervalo entre as mensurações (4 e 10 h), para evitar que o gato brincasse, retirasse ou perfurasse o bracelete. Os LNM foram mensurados em volts e convertidos para mmHg (1V = 75mmHg).

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados pela ANOVA para medidas repetidas, seguido do teste de Dunnet para comparações das alterações ao longo do tempo, dentro do mesmo grupo. As diferenças entre os grupos foram avaliadas pela ANOVA de duas vias, seguida do teste de Bonferroni ( $p < 0,05$ ) (Petrie & Watson, 1999).

As comparações entre os grupos foram realizadas por meio da avaliação das médias dos limiares de delta T e delta P. O delta T e o delta P foram obtidos, respectivamente, da subtração dos LNT ou LNM depois do tratamento pelo LNT ou LNM antes do tratamento (Robertson et al., 2003a; Dixon et al., 2002, 2007; Slingsby et al., 2006a,b; Steagall et al., 2006).

As médias de todos os LNM e LNT durante o período de teste após a injeção de solução fisiológica foram utilizadas como médias gerais e desvios-padrão, para gerar intervalos de confiança (IC) de 95%. As médias dos LNT e LNM dos gatos tratados com buprenorfina e carprofeno, com valores abaixo ou acima do IC de 95% foram consideradas como hiperalgesia ou hipoalgesia, respectivamente (Robertson et al., 2003a; Dixon et al., 2002, 2007; Steagall et al., 2006).

## 5. RESULTADOS

Em ambas as fases, o apetite e o comportamento dos gatos se mantiveram normais, com os felinos urinando, defecando, brincando e interagindo normalmente com o observador, durante o período de avaliação.

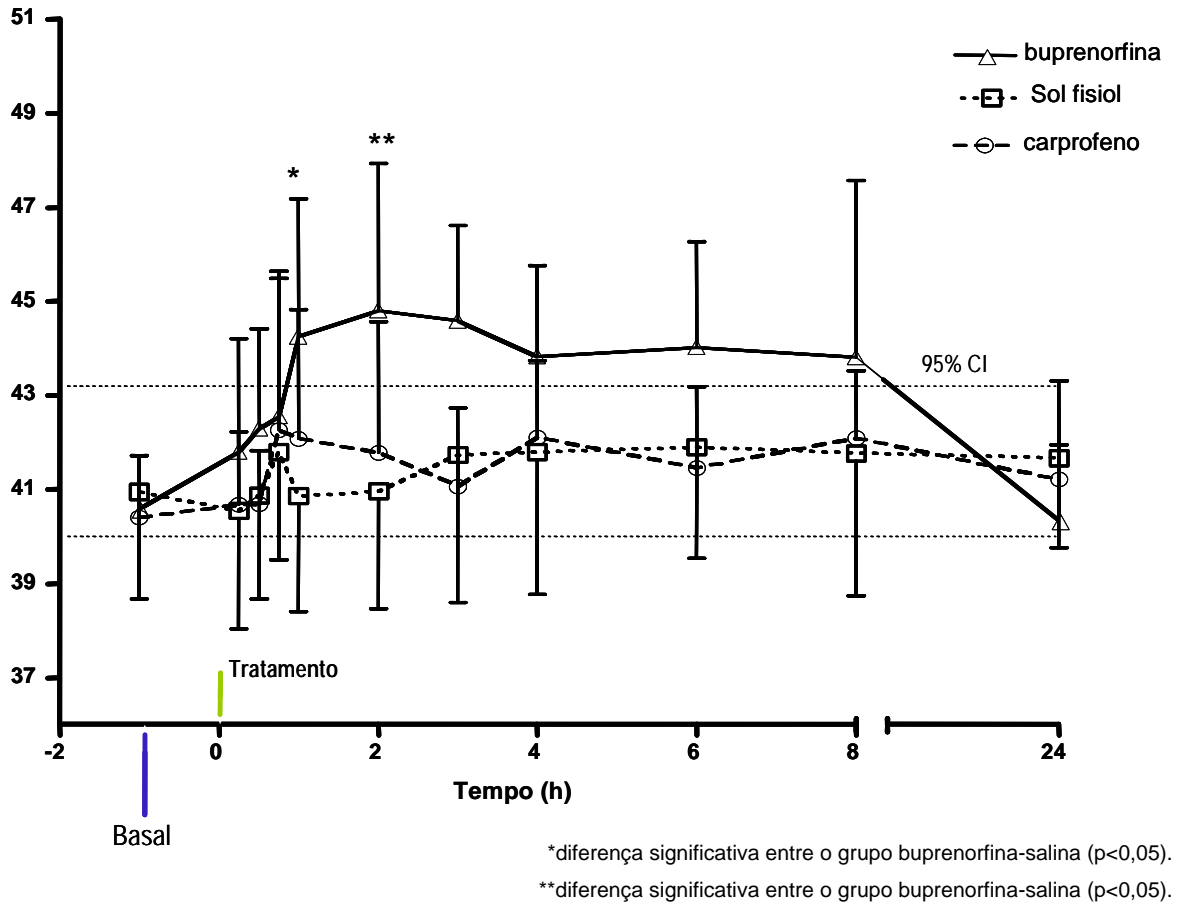
### 5.1 Primeira Fase

Não foram observadas diferenças significantes ao longo do tempo nos grupos controle ou carprofeno ou entre estes grupos em cada momento, quanto aos LNT e LNM (tabela 1 e 2). Os LNT aumentaram significativamente da 1 h às 8h no grupo buprenorfina (figura 5). Os valores dos LNT, após a administração de buprenorfina, foram significativamente maiores às 2 e 3 h do que nos grupos controle e carprofeno, respectivamente (figura 5 e tabela 1). O delta T máximo foi de  $4,23 \pm 2,8^{\circ}\text{C}$  às duas horas no grupo buprenorfina (tabela 1). O LNT ficou acima do IC de 95% de 1 h às 8 h após a administração de buprenorfina ( $p < 0,05$ ), indicando hipoalgesia (figura 6).

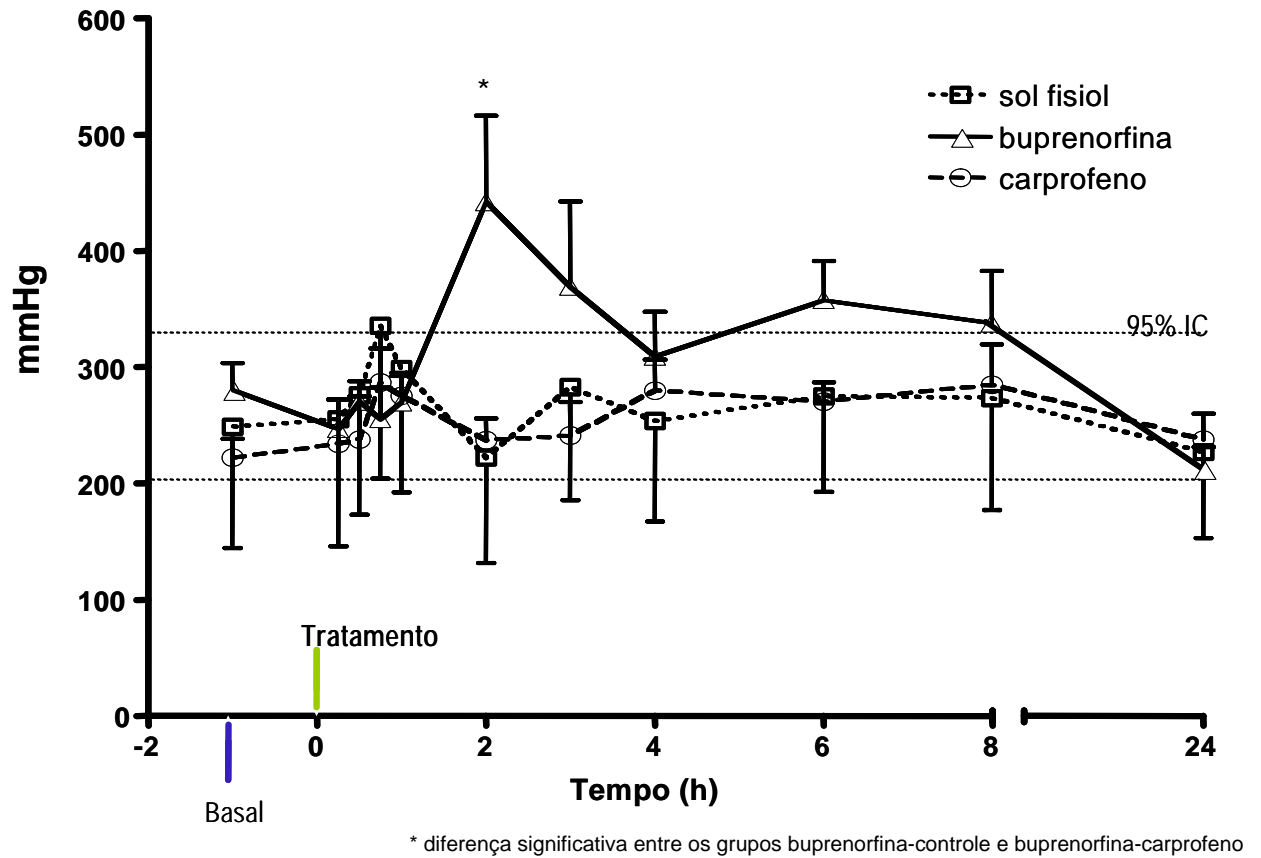
Os valores dos LNM aumentaram significativamente às 2 h no grupo buprenorfina, mesmo momento que foram significativamente maiores que nos grupos controle e carprofeno ( $p < 0,05$ ) (figura 6 e tabela 2). O delta P máximo foi de  $162 \pm 189$  mmHg às 2 h no grupo buprenorfina (tabela 2). O LNM ficou acima do IC de 95% entre a 2<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> h e a 6<sup>o</sup> e a 8<sup>o</sup> h, após a administração da buprenorfina, indicando hipoalgesia (figura 6).

As médias dos LNT e LNM do grupo controle e carprofeno permaneceram dentro do intervalo de confiança de 95%.





**Figura 5:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) em relação ao tempo (h), dos grupos tratados com buprenorfina, solução fisiológica e carprofeno.



**Figura 6:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo (h), dos grupos tratados com buprenorfina, solução fisiológica e carprofeno.

**Tabela 1:** Média±desvio padrão dos valores absolutos e de delta T dos limiares nociceptivos térmicos (°C) dos animais tratados com buprenorfina (B), solução fisiológica (S) e carprofeno (C)

Trat	Momentos										
	Basal	15min	30min	45min	1h	2h	3h	4h	6h	8h	24h
B	40,6±1,0	41,8±2,3	42,3±2,0	42,6±2,9	44,3±2,7§	44,8±2,9§	44,6±1,9§	43,8±1,8§	44,0±2,1§	43,8±3,5§	40,3±1,5
	0,00±0,0	1,21±1,8	1,71±1,4	1,96±2,3	3,67±2,3	4,23±2,8A	4,00±2,0A	3,25±1,7	3,44±2,2	3,23±3,7	-0,25±1,8
S	41,0±2,1	40,6±2,4	40,9±2,1	41,8±2,1	40,9±2,3	41,0±2,3	41,8±3,0	41,8±2,8	41,9±2,2	41,8±2,8	41,7±1,8
	0,00±0,0	-0,40±1,4	-0,08±1,4	0,85±1,7	-0,09±1,31	0,01±1,1B	0,8±1,75AB	0,85±1,9	0,95±0,8	0,82±1,5	0,7±1,1
C	40,4±1,2	40,7±1,5	40,7±1,1	42,3±3,0	42,1±2,6	41,8±2,6	41,6±2,8	42,1±1,5	41,5±1,6	42,1±1,3	41,2±2,0
	0,00±0,0	0,26±0,9	0,28±0,8	1,87±2,6	1,68±2,4	1,38±1,8C	0,67±2,0B	1,70±2,3	1,05±2,0	1,69±2,0	0,80±1,3

§ Diferença significativa ao longo do tempo dentro do mesmo grupo.

\*Letras maiúsculas indicam diferenças significantes entre grupos, sendo A>B>C (p<0,05).

**Tabela 2:** Média±desvio padrão dos valores absolutos e de delta P dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina (B), solução fisiológica (S) e carprofeno (C) .

Trat	Momentos										
	Basal	15min	30min	45min	1h	2h	3h	4h	6h	8h	24h
B	280±62	247±68	270±46	256±71	270±60	442±197§	369±194	309±102	358±89	348±124	212±51
	0,00±0,0	-17,1±87	-10,0±65	-24,9±80	-10,4±59	162±189A	88,9±179	63,5±96	78±100	71,3±134	-76,9±60
S	249±97	256±102	276±97	336±123	299±100	222±85	283±91	254±81	275±77	274±90	227±70
	0,00±0,0	9,00±114	27,6±130	86,9±142	50,6±141	17,2±92B	61,2±99	13,5±73	26,1±70	24,8±61	-21,4±86
C	222±42	234±100	238±98	287±77	275±51	238±49	241±77	280±71	271±44	285±91	238±58
	0,00±0,0	9,28±96	15,7±70	64,7±71	53,2±80	15,2±50B	18,9±85	57,8±80	48,4±58	63,0±97	8,34±44

\*Letras maiúsculas indicam diferenças significantes entre grupos, sendo A>B>C (p<0,05).

§ Diferença significativa ao longo do tempo dentro do mesmo grupo.

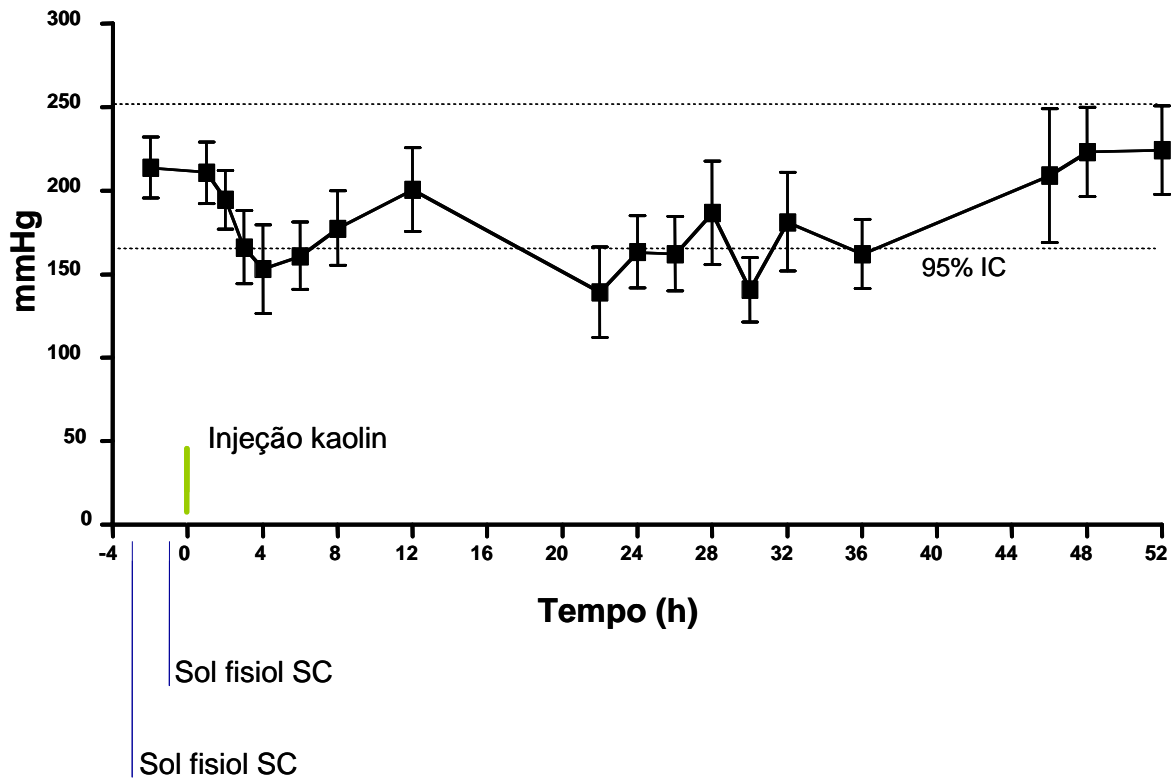
## 5.2 Segunda Fase

Após a injeção de kaolin, um foco inflamatório pôde ser claramente observado, com a presença de calor, edema, dor e rubor, principalmente nos felinos tratados com solução fisiológica. Todos os gatos deste grupo responderam à pressão digital exercida pelo observador no local da inflamação por meio da retirada do membro afetado ou do miado. Nenhuma úlcera foi observada na pele. Os sinais de inflamação desapareceram 5 dias após a injeção de kaolin. Em alguns animais, duas semanas após o experimento, pequenos pontos de fibrose foram observados nos locais que o kaolin havia sido injetado. Estes foram os únicos sinais residuais do tratamento.

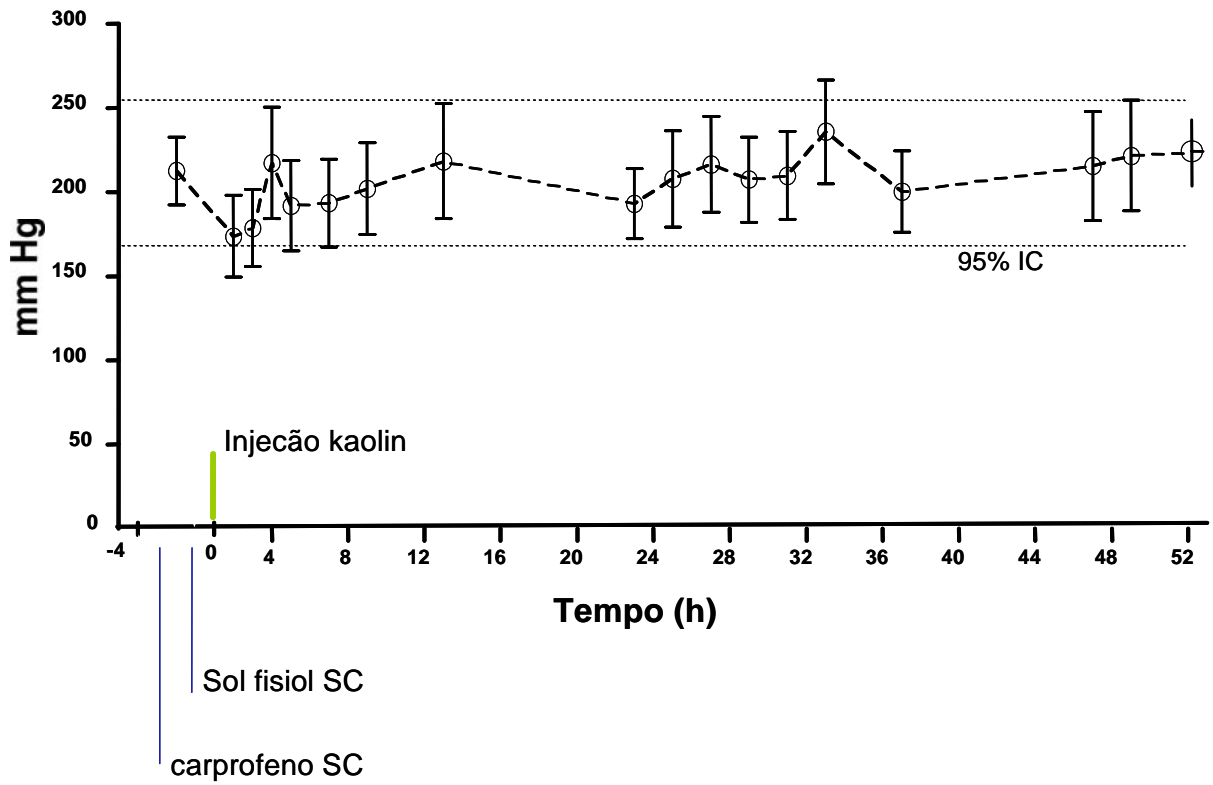
As mensurações basais para os LNM foram  $214\pm 51$  mmHg para o grupo tratado com solução fisiológica,  $210\pm 57$  mmHg para o grupo tratado com carprofeno, e  $220\pm 57$  mmHg para o grupo tratado com buprenorfina, sem haver diferença significativa entre os tratamentos ou ao longo do tempo (tabela 3).

No grupo controle, as médias dos LNM ficaram abaixo do intervalo de confiança, indicando hiperalgesia, de 3 a 6 h, 22 e 26 h, e entre 30 e 36 h (figura 7). No grupo carprofeno, todas as médias dos LNM permaneceram dentro do intervalo de confiança de 95%, durante o período de observação (figura 8). No grupo buprenorfina, os valores dos LNM ficaram abaixo do intervalo de confiança de 95%, indicando hiperalgesia, às 2 h, mas permaneceram durante todo o resto do estudo dentro do intervalo (figura 9).

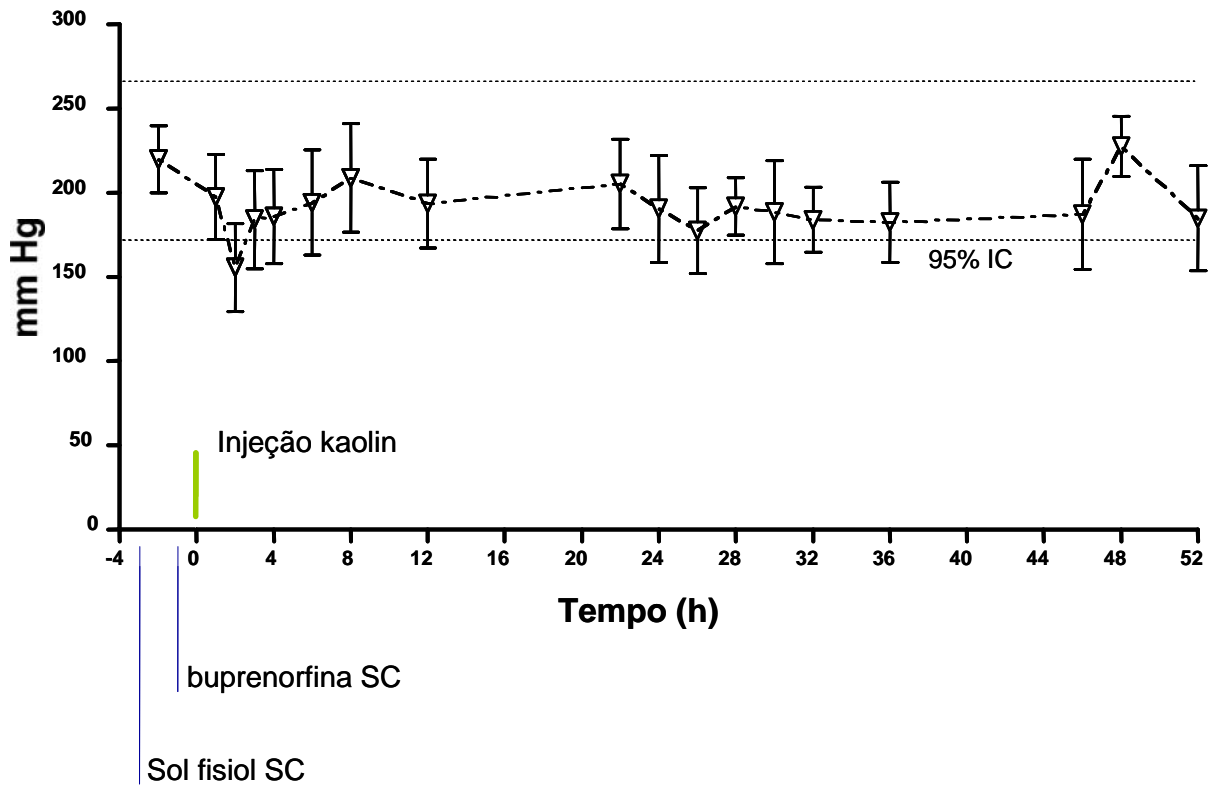
Não foram observados valores de LNM acima do intervalo de confiança de 95% em qualquer dos grupos. A análise estatística com ANOVA não detectou diferenças ao longo do tempo ou entre os grupos.



**Figura 7:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo (h), do grupo tratado com solução fisiológica (controle).



**Figura 8:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo (h), do grupo tratado com carprofeno.



**Figura 9:** Média±desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo (h), do grupo tratado com buprenorfina.

**Tabela 3:** Média±desvio padrão dos valores absolutos e de delta P dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina (B), sol. fisiológica 0,9% (S) e carprofeno (C), após a injeção de kaolin.

Trat	Momentos																	
	Basal	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	22h	24h	26h	28h	30h	32h	36h	46h	48h	52h
B	220±57	198±71	156±74	184±82	186±79	194±89	209±91	194±74	205±75	191±90	178±72	192±48	188±107	184±55	183±67	187±93	228±51	185±89
	00±00	-38,8±61	5,06±104	38,7±129	-25,6±81	1,50±96	8,71±97	16,31±81	-25,1±72	14,63±81	8,63±94	-30,7±96	24,0±83	5,81±85	-51,6±85	32,06±68	25,7±112	1,59±109
S	214±51	210±53	195±50	166±62	143±75	161±57	178±63	219±79	146±87	164±61	145±43	216±83	143±58	200±89	163±67	214±133	223±75	224±75
	00±00	-3,19±85	-16,1±86	-28,7±70	-41±112	36±94,6	16,59±63	41,06±97	-90,8±87	35,7±124	-37±113	34,9±132	-36,8±90	25,31±97	-28,1±83	38,2±108	63,0±174	1,13±93
C	210±57	170±69	175±65	214±93	189±76	190±74	199±77	215±97	190±59	205±81	213±80	209±76	206±74	243±89	214±71	220±96	218±93	220±56
	00±00	-22,4±99	-41,9±80	28,4±52	1,78±64	8,34±56	14,72±79	-15,3±76	11,72±46	-14,9±55	-12,9±87	14,53±41	-75±131	66,7±111	-1,50±61	4,88±68	40,22±77	-42,7±62



## 6. DISCUSSÃO

A dor é um fenômeno que envolve diversos fatores e que, portanto, não deve ser investigada por apenas por um único método. Estudos clínicos são de extrema importância para o estudo da dor e analgesia em gatos, entretanto, os dados resultantes de escalas visuais e numéricas são subjetivos, o que os torna objetos de críticas, por não serem métodos validados para felinos, dificultando comparações diretas entre os estudos (Lascelles et al., 1995a; Balmer et al., 1998; Slingsby & Waterman-Pearson, 2000; Dobbins et al., 2002; Al-Gizawiv & Rudé, 2004). As dosagens das concentrações plasmáticas de  $\beta$ -endorfina, catecolaminas e cortisol foram correlacionadas com a dor em gatos (Benson et al., 1991; Lin et al., 1993; Cambridge et al., 2000). Entretanto, outros fatores como mudanças ambientais, nos casos de animais hospitalizados, medo, estresse e alterações fisiológicas resultantes da anestesia ou cirurgia também podem alterar as respostas neuroendócrinas e adrenocorticais (Lin et al., 1993). Assim, a endocrinologia utilizada de maneira isolada é inapropriada para o estudo da dor, embora contribua para sua avaliação, quando associada a outros parâmetros clínicos ou experimentais.

O aparelho de mensuração do LNT desenvolvido para gatos tem sido utilizado com sucesso em diversas pesquisas e contribuído para o estudo da dor e analgesia na espécie. Os períodos de latência e ação, assim como a intensidade de efeito de alguns opióides e outros analgésicos foram determinados experimentalmente e têm auxiliado no desenvolvimento de protocolos analgésicos mais racionais para o tratamento da dor em gatos (Dixon et al., 2002; Robertson et al., 2003a, b; Taylor et al., 2003; Lascelles & Robertson, 2004a, b; Wegner et al., 2004; Robertson et al. 2005a, b; Murrell et al., 2007). Entretanto, estímulos nociceptivos adicionais eram necessários para uma abordagem mais semelhante à dor clínica por meio do estudo de outros tipos de limiares nociceptivos, por exemplo, o mecânico.

Um analgesiômetro de LNM com um sensor de força acoplado a um voltímetro foi desenvolvido para gatos e utilizado em pesquisas recentes. O dispositivo era pressionado manualmente contra a incisão cirúrgica de gatas submetidas a OSH, provocando uma reação do animal, considerada como LNM (Slingsby & Waterman-Pearson, 2000). Posteriormente, um dispositivo semelhante

foi validado para felinos. O dedo indicador do observador era pressionado junto ao sistema, que media tal pressão mecânica exercida contra a região submetida à orquiectomia (Slingsby et al., 2001). Nos dois casos, havia a necessidade de um procedimento cirúrgico que causasse a hiperalgesia para se evocar a reação, além da contenção física do gato para a realização do estímulo. Nestes estudos, apenas analgésicos opióides foram avaliados.

No presente estudo, foram utilizados os sistemas de mensuração do LNT e de LNM desenvolvidos para gatos (Dixon et al., 2002, 2007), já que os protótipos desenvolvidos por Slingsby & Waterman Pearson (2000) e Slingsby et al. (2001) foram considerados inadequados para estudos de dor e analgesia. Da mesma forma que o estímulo nociceptivo térmico, o analgesiômetro utilizado no presente estudo é leve, bem tolerado e permite resultados reproduzíveis, minimizando ao máximo o estresse ao gato, o que poderia potencialmente alterar o limiar nociceptivo (Dixon et al., 2002, 2007). O aparelho ainda possui um sistema de segurança que permite que o estímulo nociceptivo seja interrompido assim que a reação do gato é observada e o limiar mensurado, ou mesmo ainda, quando não ocorre a resposta do animal.

Os nociceptores possuem funções similares, mas distintas e correspondentes aos receptores dentro de cada uma das classes (Raffe, 1997). A maioria dos nociceptores responde a estímulos térmicos e mecânicos, mas possuem diferentes limiares de ativação (Raffe, 1997). Após uma lesão ou injúria em potencial, os sinais elétricos são transmitidos por pequenas fibras mielinizadas A-delta, usualmente associadas a um estímulo nociceptivo lancinante e fibras amielinizadas do tipo C, associadas à dor ardente e de longa duração (Raffe, 1997).

Na primeira fase do estudo, os LNT e LNM foram alterados pela buprenorfina de forma semelhante, porém uma discreta diferença entre os períodos de latência e ação foi observada entre as duas respostas. Possivelmente, a aplicação do bracelete mecânico, na porção craniolateral do antebraço, pode ter estimulado receptores de pele, músculo e periósteo, e provavelmente tanto as fibras A-delta como as fibras C foram ativadas, enquanto que no estímulo nociceptivo térmico somente as fibras do tipo C são ativadas (Casey & Morrow, 1983; Lascelles & Robertson, 2004a). As respostas distintas aos estímulos nociceptivos, ativando diferentes nociceptores, podem explicar as diferenças entre o comportamento dos LNT e LNM na primeira fase do estudo e a razão pela qual o uso do aparelho para mensuração do LNM obteve sucesso em se estudar a ação analgésica dos AINES

em gatos, contrário ao estudo anterior (Taylor et al., 2003), com o analgesiômetro de estimulação térmica, que não foi possível observar hiperalgesia com a produção do modelo inflamatório, apenas uma hipoalgesia limitada. Isto não significa que o estímulo nociceptivo térmico é menos sensível do que o mecânico, visto que estudos recentes relatam que ambos os aparelhos detectam a hipoalgesia produzida por outros analgésicos (Steagall et al., 2005, 2006). Portanto, aparentemente, o estímulo nociceptivo mecânico ativa outros tipos de nociceptores que o estímulo térmico não afeta (Ley et al., 1989).

Em ovinos, Ley et al. (1989) demonstraram que a dor crônica resultante de uma condição clínica comum, o foot-rot, alterou os LNM, mas não os LNT (Ley et al., 1989), provavelmente devido à natureza intrínseca do teste. Neste caso, o estímulo nociceptivo térmico foi realizado no pavilhão auricular dos animais, dependendo da ativação de centros supraespinhais, enquanto que os estímulos nociceptivos mecânicos, resultantes do foot-rot, ocorreram em nível espinhal ou periférico (Ley et al., 1989). Hipoteticamente, o dispositivo de estimulação mecânica, utilizado no presente estudo, provavelmente depende da ativação neuronal de fibras aferentes espinhais ou periféricas, enquanto que o estímulo nociceptivo térmico envolve tanto uma resposta espinhal como supraespinhal (Casey & Morrow, 1983, Lascelles & Robertson, 2004b).

Omote et al. (2005) demonstraram que receptores de prostaglandina  $E_2$  do subtipo  $EP_1$  mediam a sensibilização central no corno dorsal da medula e contribuem para o desenvolvimento da hiperalgesia mecânica, mas não térmica, o que demonstra novamente as diferenças entre o processamento neural para estímulo nociceptivos mecânicos e térmicos e torna o estímulo nociceptivo mecânico mais apropriado para a detecção de hiperalgesia.

Uma outra hipótese para a limitação do aparelho de estimulação térmica em detectar a hiperalgesia de origem inflamatória, pode ter sido o edema no local em que o dispositivo é posicionado ao redor do tórax do gato, que isola os nociceptores do estímulo térmico. Em estudos que antecederam o desenvolvimento do aparelho de estimulação térmica, quando a tricotomia do tórax não era realizada de maneira adequada e uniforme, ou quando a pressão no manguito era baixa, o contato entre o dispositivo e a pele era dificultado, o que diminuía a confiabilidade dos resultados (Dixon et al., 2002).

A dor crônica pode alterar o LNM por meio da sensibilização periférica dos mecanorreceptores (Ley et al., 1989). Na segunda fase do estudo, caso a lesão inflamatória desenvolvida experimentalmente tenha atuado como uma forma experimental de dor crônica, a afirmação de Ley et al. (1989) pode ser extrapolada para os resultados do grupo tratado com solução fisiológica, o qual se observou a hiperalgesia. Nos grupos carprofeno e buprenorfina, a sensibilização dos mecanorreceptores não ocorreu e, por conseguinte, a hiperalgesia não se desenvolveu. O resultado acima pode ter sido resultado da analgesia preemptiva, já que os analgésicos foram administrados anteriormente à injeção de kaolin. Evidências clínicas e experimentais sugerem que a hiperalgesia e a sensibilização central podem ser prevenidas com a administração de analgésicos anteriores à ocorrência da injúria (Woolf & Chong, 1993; Lascelles et al., 1995b; Raffe 1997).

O conhecimento da relação entre a concentração plasmática de um fármaco e seu efeito permite ao clínico melhorar o benefício terapêutico, reduzir a toxicidade e os efeitos colaterais de determinados fármacos, principalmente com a aplicação dos princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos (Robertson et al., 2005a). Para alguns analgésicos, como o fentanil, há uma correlação direta entre a concentração plasmática e a analgesia (Robertson et al., 2005b). Entretanto, para outros opióides, como a buprenorfina, o mesmo fenômeno não acontece, já que não há uma relação entre o efeito analgésico e a concentração plasmática, o que também necessita de um entendimento de sua farmacodinâmica (Robertson et al., 2005a). Neste contexto, a via de administração possui grande influência nos períodos de ação e latência de um analgésico.

Em felinos domésticos, a administração de fármacos pela via subcutânea (SC), por muitas vezes, é a de eleição devido ao menor estresse e dor à injeção e maior facilidade para aplicação do que outras vias, tais como a IV e a intramuscular (IM) (Robertson & Taylor, 2004; Steagall et al., 2006). Contudo, a via de administração pode influenciar o período de latência e de ação, além da intensidade de analgesia de um fármaco. Por exemplo, estudos recentes demonstraram que tanto pela via IV quanto pela via IM, a hidromorfona possui período de latência semelhante. Todavia, a intensidade do efeito analgésico e a duração de ação foram menores quando o opióide foi administrado pela via IM (Lascelles & Robertson, 2004a; Wegner et al., 2004). Da mesma forma, a incidência de vômitos e náusea foi

maior quando a hidromorfona foi administrada pela via SC do que pela via IM (Robertson & Taylor, 2004; Wegner et al., 2004).

Com a buprenorfina, uma série de estudos utilizando o mesmo aparelho de mensuração do limiar nociceptivo térmico (LNT) permite a comparação entre tratamentos, doses e vias de administração (Taylor et al., 2001; Robertson et al., 2003a, b, 2005b; Steagall et al., 2006; Murrell et al., 2007). Os resultados encontrados no presente estudo, associados às pesquisas anteriores com o mesmo modelo experimental, sugerem que a dose e a via de administração são de grande relevância para o efeito analgésico da buprenorfina em gatos. Por exemplo, felinos apresentaram um LNT máximo por volta de 54°C após a administração IV, 51°C após a administração por via oral e IM (Robertson et al., 2003b, 2005a), e por volta de 45°C após a via subcutânea no estudo aqui relatado. Quando o emplastro de buprenorfina foi utilizado, não ocorreram alterações do LNT, mesmo quando concentrações plasmáticas de buprenorfina, que conferiram analgesia em outros estudos, foram alcançadas (Murrell et al., 2007).

Os dados apresentados sugerem que a via de administração da buprenorfina é importante para que o fármaco atinja o sítio de ação. Pela via SC ou transdérmica, nos casos do uso de emplastos, a absorção do fármaco pode ser mais lenta em relação a outras vias, e talvez sua concentração plasmática não seja suficiente para que gradientes de concentração elevados sejam atingidos, necessários para que o fármaco entre na sua biofase (Steagall et al., 2006).

No mesmo raciocínio, outros estudos com buprenorfina em gatos demonstraram que, após a administração IM de 0,01 mg/kg, os valores de LNT aumentaram significativamente de 4 a 8 h (Robertson et al., 2003a), enquanto que, na dose de 0,02 mg/kg pela via SC, os valores dos LNT e LNM aumentaram significativamente apenas aos 45 min e dos 30 min aos 45 min, respectivamente, após o tratamento (Steagall et al., 2006). Aparentemente, mesmo com uma dose mais elevada (0,02 mg/kg), a via de administração continua sendo um fator limitante para o efeito analgésico (Steagall et al., 2006a).

O fato da buprenorfina não ter produzido hipoalgesia na segunda fase do estudo, como observado em estudos anteriores e na primeira fase, pode ter relação direta novamente com a dose e a via de administração utilizada. Todavia, a buprenorfina preveniu a hiperalgesia inflamatória durante um período longo de tempo, inclusive durante um período de tempo maior do que o de ação analgésica

do fármaco, provavelmente devido à analgesia preemptiva, prevenindo a sensibilização periférica e central. Conhecidamente, a buprenorfina é um fármaco que previne a hiperalgesia (Koppert et al., 2005) e os resultados apresentados estão de acordo com esta afirmação.

Na primeira fase, a média dos LNM ficou acima do intervalo de confiança de 95% entre a 2<sup>o</sup> e a 8<sup>o</sup> hora, com exceção da 4<sup>o</sup> hora, no grupo buprenorfina. Esse resultado não foi observado durante as leituras do LNT e talvez tenha ocorrido devido às dificuldades com a nova metodologia.

As comparações entre os grupos foram realizadas por meio da avaliação das médias dos limiares de delta T e delta P (Robertson et al., 2003a; Dixon et al., 2002, 2007; Slingsby et al., 2006a,b; Steagall et al., 2006). Tal artifício, chamado de transformação, tem como objetivo a normalização dos dados e foi adotado para remover a variação individual dos animais e observar o efeito do tratamento sobre estes, portanto não para se observar mudanças ao longo do tempo. No último caso, os valores dos limiares absolutos foram utilizados. Além disso, desta forma, os dados passaram nos testes de normalidade e igualdade de variância e foram analisados como dados com distribuição normal (Petrie & Watson, 1999).

Os resultados da segunda fase do estudo demonstraram que as mensurações dos LNM no grupo controle detectaram hiperalgesia e dor à palpação digital no local da inflamação por pelo menos 36 h após a injeção intradérmica de kaolin. Apesar de óbvios sinais inflamatórios, similares aos descritos por Taylor et al. (2003), o teste foi bem tolerado e as áreas onde o kaolin foi injetado se apresentaram normais após 2-3 semanas. Os animais do grupo controle apresentaram aumentos seguidos de declínios, e vice-versa, dos valores dos LNM, explicados talvez pela progressão do processo inflamatório ou leve deslocamento do bracelete e seus pinos sobre o local inflamado. Caso o volume do kaolin fosse elevado para 0,2 ml ao invés de 0,15 ml por ponto, o modelo experimental de inflamação talvez fosse mais consistente e reduziria a variabilidade dos resultados, sem prejuízo extra para os gatos.

Foi surpreendente que o carprofeno não tenha produzido hipoalgesia no presente estudo, contrastando com o que se observou com o uso do cetoprofeno (Taylor et al., 2003) e do meloxicam, após um estímulo de calor por meio do uso do laser (Giraudel et al., 2005a). As diferenças entre os estudos podem ser resultantes

da ativação de diferentes nociceptores, como já discutido. Sob condições clínicas, diversas vezes, os benefícios da hipoalgesia ou a ausência da hiperalgesia é de difícil diferenciação. Além disso, gatas submetidas à OSH ou orquiectomia e que aparentaram conforto durante a avaliação clínica da dor, apresentaram hiperalgesia durante a aplicação de um estímulo nociceptivo mecânico, mesmo quando tratadas com AINES (Slingsby & Waterman Pearson, 2000). Em vista disso, a ausência da hipoalgesia não significa um tratamento da dor inadequado. A prevenção ou redução da hiperalgesia no pós-operatório, com o retorno efetivo das respostas naturais do animal, observadas no pré-operatório, seria indicativo do conforto e tratamento adequado da dor.

Na primeira fase do estudo, o carprofeno não aumentou nenhum dos valores dos limiares estudados. O resultado é consistente com outros estudos experimentais sobre os efeitos analgésicos de AINES: alguns métodos de analgesiometria são inapropriados, pois requerem estímulos nociceptivos e a presença de inflamação (Dobromylskyj et al., 2000; Le Bars et al., 2001). Conseqüentemente, durante a segunda fase, o carprofeno foi injetado anteriormente e a buprenorfina após as mensurações basais do LNM. Tal metodologia foi adotada devido aos resultados da primeira fase do estudo, em que a buprenorfina aumentou significativamente os LNM, mas não o carprofeno. Portanto, como era esperado que o carprofeno não modificasse os LNM, o que de fato aconteceu, o fármaco foi administrado 3 h antes da injeção intradérmica de kaolin para que, de acordo com a farmacocinética (Taylor et al., 1996), o antiinflamatório pudesse atingir a máxima concentração plasmática no momento da indução do foco inflamatório. Ao contrário, a buprenorfina foi administrada uma hora antes da injeção do kaolin. Assim, as mensurações basais dos LNM não foram alteradas e a buprenorfina obteria a máxima concentração plasmática, de acordo com sua farmacocinética (Taylor et al., 2001), durante a indução do foco inflamatório.

A pequena mudança dos valores de LNM, observadas durante a segunda fase, não foi estatisticamente significativa, quando métodos estatísticos tradicionais foram aplicados. Entretanto, o uso de outras ferramentas estatísticas é necessário para estabelecer a eficácia clínica dos analgésicos, principalmente nestes tipos de modelos experimentais (Giraudel et al. 2005a). A utilização de intervalos de confiança de 95%, relatada em estudos prévios, provou ser um método sólido e consistente de acesso à eficácia analgésica, visto que os resultados destes estudos

experimentais, com os mesmos analgesiômetros apresentados aqui, estão de acordo com resultados de estudos clínicos (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003; Lascelles & Robertson, 2004b; Robertson & Taylor, 2004; Steagall et al., 2005, 2006; Slingsby et al., 2006a,b).



## 7. CONCLUSÃO

O estímulo nociceptivo mecânico satisfaz os requisitos básicos para a validação do aparelho para o estudo da dor e analgesia e pode ser utilizado para tal finalidade, porém no modelo experimental estudado, o aparelho é menos sensível quando comparado ao térmico.

Na primeira fase do estudo, a buprenorfina produziu analgesia de até 8 horas de duração em resposta aos estímulos mecânico e térmico, fato não observado nos animais tratados com carprofeno, o que demonstra a necessidade de se usar um modelo de dor inflamatória ao se avaliar o efeito analgésico do carprofeno.

O modelo de dor inflamatória se mostrou eficaz para avaliar o efeito do carprofeno na hiperalgesia, por ter sido prático, específico para a espécie felina e reversível, dada a regressão das lesões inflamatórias e a possibilidade dos animais serem estudados novamente. O carprofeno e a buprenorfina preveniram a hiperalgesia produzida no modelo de dor inflamatória, comprovando a utilidade do modelo para o estudo da analgesia em gatos.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Gizawiy MM, Rudé EP. Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 164-74.

Balmer TV, Irvine D, Jones RS, Roberts MJ, Slingsby L, Taylor PM, et al. Comparison of carprofen and pethidine as postoperative analgesics in the cat. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 158-64.

[Benson GJ](#), [Wheaton LG](#), [Thurmon JC](#), [Tranquilli WJ](#), [Olson WA](#), [Davis CA](#). Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats. Effects of analgesics. *Vet Surg* 1991; 20: 222-5

Brearley JC. Sedation, premedication and analgesia. In: Hall LW, Taylor PM, editors. *Anaesthesia of the cat*. London: Baillière Tindall; 1994: 111-28.

Cambridge AJ, Tobias KM, Newberry RC, Sarkar DK. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 685-90.

Casey KL, Morrow TJ. Nocifensive responses to cutaneous thermal stimuli in the cat: stimulus-response profiles, latencies, and afferent activity. *J Neurophysiol* 1983; 50: 1497-515.

Cowan A, Doxey JC, Harry EJR. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 547-54.

Davis LE, Donnelly EJ. Analgesic drugs in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1968; 153: 1161-7.

[Delatour P](#), [Foot R](#), [Foster AP](#), [Baggot D](#), [Lees P](#). Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics of carprofen in calves. *Br Vet J* 1996;152:183-98.

Dixon MJ, Robertson SA, Taylor PM. A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Res Vet Sci* 2002; 72: 205-10.

Dixon MJ, Taylor PM, Steagall PVM, Brondani JT, Luna SPL. Development of a pressure nociceptive threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Res Vet Sci* 2007; 82: 85-92.

Drummond JP. Fisiologia da nocicepção. In: Drummond JP, Marquez JO, editores. *Dor neuropática: fisiopatologia, clínica e terapêutica*. Curitiba: Evidence; 2005: 35-53

Dobbins S, Brown NO, Shofer FS. Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 507-14.

Dobromylskyj P, Flecknell PA, Lascelles BD, Livingston A, Taylor P, Waterman-Pearson, A. Pain assessment. In: Flecknell PA, Waterman-Pearson, A. *Pain management in animals*. London: Saunders; 2000. p. 53-79.

- Dohoo SE, Dohoo IR. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996; 37: 546-51.
- Dum JE, Hertz A. In vivo receptor binding of the opiate partial agonist, buprenorphine, correlated with its agonistic and antagonistic actions. *Br J Pharmacol* 1981; 74: 627-33.
- Gassel AD, Tobias KM, Egger CM, Rohrbach BW. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 1937-44.
- Giraudel JM, Diquelou A, Lees P, Toutain PL. Development and validation of a new model of inflammation in the cat and selection of surrogate endpoints for testing anti-inflammatory drugs. *J Vet Pharmacol Ther* 2005a; 28: 275-85.
- Giraudel JM, Diquelou A, Laroute V, Lees P, Toutain PL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of NSAIDs in a model of reversible inflammation in the cat. *Br J Pharmacol* 2005b; 146: 642-53.
- Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15-22.
- Hansen B, Hardie E. Prescription and use of analgesics in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1993; 202: 1485-94.
- Hellyer PW. Objective, categorical methods for assessing pain and analgesia. In: Gaynor JS.; Muir III WW. editors. *Handbook of Veterinary Pain Management*. Missouri: Mosby; 2002. p. 82-107.
- Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, Cadore JL, Troncy E. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 154-63.
- Ilkiw JE. Editorial. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 151-3.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Tripp LD. Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 2002; 63: 1198-202.
- Joubert KE. The use of analgesic drugs by South African veterinarians. *J South Afr Vet Assoc* 2001; 72: 57-60.
- Lascelles BDX, Capner CA, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet Rec* 1999; 145: 601-4.
- Lascelles BDX, Cripps P, Mirchandani S, Waterman AE. Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *J Small Anim Pract* 1995a; 36: 535-41.
- Lascelles BDX, Robertson SA. Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. *J Vet Intern Med* 2004a; 18: 190-5.

- Lascelles BDX, Robertson SA. Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *Am J Vet Res* 2004b; 65: 1085-9.
- Lascelles BDX, Waterman-Pearson AE. Analgesia in cats. *In Practice* 1997; 19: 203-13.
- Lascelles BDX, Waterman-Pearson, AE, Cripps PJ, Livingston A, Henderson G. Central sensitization as a result of surgical pain: investigation of the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy in the rat. *Pain* 1995b; 62: 201-12.
- Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 597-652.
- Leander JD. Buprenorphine is a potent k-opioid receptor antagonist in pigeons and mice. *Eur J Pharmacol* 1988; 151: 457-61.
- [Lees P, Higgins AJ, Sedgwick AD, May SA](#). Applications of equine models of acute inflammation. The Ciba-Geigy Prize for research in animal health. *Vet Rec* 1987;120: 522-9.
- [Lees P, Landoni MF](#). Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of racemic carprofen in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 2002; 25:433-48.
- Levy AS, Simon OR, Shelly J, Gardener M. 6-shogaol reduced chronic inflammatory response in the knees of rats treated with complete Freund's adjuvant. *BMC Pharmacol* 2006; 6:12.
- Ley SJ, Livingston A, Waterman-Pearson, A. The effect of chronic clinical pain on thermal and mechanical thresholds in sheep. *Pain* 1989; 39: 353-7.
- Lin HC, Benson GJ, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA, Bevill RF. Influence of anesthetic regimens on the postoperative catecholamine response associated with onychectomy in cats. *Am J Vet Res* 1993; 54: 1721-4.
- Lizasoain I, Leza JC, Lorenzo P. Buprenorphine: bell-shaped response dose-response curve for its antagonist effects. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 297-300.
- Lloyd KC, Stover SM, Pascoe JR, Adams P. Synovial fluid pH, cytologic characteristics, and gentamicin concentration after intra-articular administration of the drug in an experimental model of infectious arthritis in horses. *Am J Vet Res* 1990; 51: 1363-9.
- Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Can Vet J* 1996; 37: 539-45.
- [McKellar QA, Delatour P, Lees P](#). Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 1994; 17: 447-54.
- Mollenhoff A, Nolte I, Kramer S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 52: 186-98.
- Muir III WW. Pain and stress. In: Gaynor JS, Muir III WW, editors. *Handbook of Veterinary Pain Management*. Missouri: Mosby; 2002. p. 46-59.

- Murrell JC, Robertson SA, Taylor PM, McCown JL, Bloomfield M, Sear JW. Preliminary investigation into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine in cats administered transdermally using a matrix patch. *Vet Rec* 2007. In press.
- Nolan A, Waterman AE, Livingston A. The correlation of the thermal and mechanical antinociceptive activity of pethidine hydrochloride with plasma concentrations of the drug in sheep. *J Vet Pharmacol Ther* 1987; 11: 17-24.
- Ossipov MH, Harris S, Lloyd P, Messineo E, Lin BS, Bagley J. Antinociceptive interaction between opioids and medetomidine systemic additivity and spinal synergy. *Anesthesiology* 1990; 73: 1227-35.
- Omote K, Yamamoto H, Kawamata T, Nakayama Y, Namiki A. The effects of intrathecal administration of an antagonist for prostaglandin E receptor subtype EP1 on mechanical and thermal hyperalgesia in a rat model of post operative pain. *Anesth Analg* 2005; 95: 1708-12.
- Petrie A, Watson P. *Statistics for veterinary and animal science*. 1<sup>st</sup> ed. London: Blackwell Science; 1999.
- Pypendop BH, Ilkiw JE, Robertson SA. Effects of intravenous of lidocaine on the thermal threshold in cats. *Am J Vet Res* 2006; 67: 16-20.
- Raekallio M, Heinonen KM, Kuussaari J, Vainio O. Pain alleviation in animals: attitudes and practices of Finish Veterinarians. *Vet J* 2003; 165: 131-5.
- Raffe, M. Recent advances in our understanding of pain: how should they affect management? *Semin Vet Med Surg Small Anim* 1997; 12: 75-9.
- Robertson SA. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 129-46.
- Robertson SA, Taylor PM. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 321-33.
- Robertson SA, Taylor PM, Lascelles BDX, Dixon MJ. Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. *Vet Rec* 2003a; 153: 462-5.
- Robertson SA, Taylor PM, Sear JW. Systemic uptake of buprenorphine by cats after oral mucosal administration. *Vet Rec* 2003b; 152: 675-8.
- Robertson SA, Lascelles BD, Taylor PM, Sear JW. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. *J Vet Pharmacol Ther* 2005a; 28: 453-60.
- Robertson SA, Taylor PM, Sear LW, Keuhnel G. Relationship between plasma concentrations and analgesia after intravenous fentanyl and disposition after other routes of administration in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2005b; 28: 87-93.
- Sawyer DC, Rech RH. Analgesia and behavioural effects of butorphanol, nalbuphine, and pentazocine in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1987; 23: 438-46.

- Slingsby LS, Jones A, Waterman-Pearson AE. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet Rec* 1998; 143: 185-9.
- Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 447-50.
- Slingsby LS, Jones A, Waterman-Pearson AE. Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration. *Res Vet Sci* 2001; 70: 243-6.
- Slingsby LS, Taylor PM, Waterman-Pearson AE. Antinociception to a thermal stimulus in the cat: a dexmedetomidine dose finding study. In: *Proceedings of the 9<sup>th</sup> World Congress of Veterinary Anaesthesiology*; 2006a Sep 12-16; Santos, Brazil. p.168.
- Slingsby LS, Taylor PM, Waterman-Pearson AE. Efficacy of buccal compared to intramuscular dexmedetomidine for antinociception to a thermal nociceptive stimulus in the cat. In: *Proceedings of the 9<sup>th</sup> World Congress of Veterinary Anaesthesiology*; 2006b Sep 12-16; Santos, Brazil. p.163.
- Stanway GW, Taylor PM, Brodbelt DC. A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. *Vet Anaesth Analg* 2002; 29: 29-35.
- Steagall PVM, Brondani JT, Taylor PM, Luna SPL, Dixon MJ, Ferreira TH. Pressure and thermal thresholds in cats after administration of tramadol, acepromazine, tramadol with acepromazine or saline. In: *Proceedings of the Autumn Meeting of the Association of Veterinary Anaesthetists*; 2005 Sep 21-24; Newmarket, United Kingdom. p.78.
- Steagall PVM, Carnicelli P, Taylor PM, Luna SPL, Dixon MJ, Ferreira TH. Pressure and thermal thresholds in cats: effects of methadone, buprenorphine and morphine. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29: 531-5.
- Taylor PM. Newer analgesics, nonsteroid anti-inflammatory drugs, opioids and combinations. *Vet Clin North Am (Sm Anim Pract)* 1999; 29: 719-35.
- Taylor PM, Delatour P, Landoni FM, Deal C, Pickett C, Shojaee-Aliabadi F, et al. Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of carprofen in the cat. *Res Vet Sci* 1996; 60: 144-51.
- Taylor PM, Robertson SA, Dixon MJ. Adaptation of thermal threshold analgesiometry for NSAIDs in cats: effects of ketoprofen. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30: 92.
- Taylor PM, Robertson SA, Dixon MJ, Ruprah M, Sear JW, Lascelles BDX, et al. Morphine, pethidine and buprenorphine disposition in the cat. *J Vet Pharmacol Ther* 2001; 24: 391-8.
- [Toutain PL](#), [Cester CC](#), [Haak T](#), [Metge S](#). Pharmacokinetic profile and in vitro selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 2001;24 :35-42.

Valverde A, Morey TE, Hernandez J, Davies W. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res* 2003; 64: 957-62.

Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 569-80.

Watson ADJ, Nicholson A, Church DB, Pearson MR. Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Aust Vet J* 1996; 74: 203-10.

Wegner K, Robertson S A, Kollias-Baker C, Sams RA, Muir WW 3<sup>rd</sup>. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intravenous hydromorphone in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 329-36.

Williams VM, Lascelles BDX, Robson MC. Current attitudes to, and use of perioperative analgesia in dogs and cats by veterinarians in New Zealand. *N Z Vet J* 2005; 53: 193-202.

[Welsh EM, Nolan AM](#). Repeated intradermal injection of low-dose carrageenan induces tachyphylaxis to evoked hyperalgesia. *Pain* 1994; 59: 415-21.

Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia – treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.

Wright BD. Clinical pain management techniques for cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2002; 17: 151-7.

## Apêndice

**Apêndice I:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg).

**Apêndice Ia:** Valores individuais, médias e desvio-padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina

<b>Momentos</b>											
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	216	271	285	191	185	272	189	253	269	353	206
Bisco	303	263	294	298	287	239	546	227	281	-	249
Toppo	294	258	342	176	253	395	200	269	554	578	224
Neguinha	196	296	265	278	165	660	160	206	282	242	158
Hasmina	214	128	183	214	319	155	256	332	360	269	151
Alpie	387	322	313	285	288	729	369	247	338	247	174
Tricolor	328	298	241	404	328	589	497	419	353	263	315
Mãezinha	306	142	241	199	335	500	738	521	428	488	223
<i>Média</i>	280	247	270	256	270	442	369	309	358	348	212
<i>Desvio-padrão</i>	62	68	46	71	60	197	194	102	89	124	51

**Apêndice Ib:** Valores individuais, médias e desvio-padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com solução fisiológica.

<b>Momentos</b>											
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	86	77	125	51	105	59	59	90	113	97	67
Bisco	238	215	190	467	453	362	320	206	280	323	280
Toppo	193	300	369	349	362	246	330	221	253	218	296
Neguinha	197	433	387	453	390	163	389	353	366	300	258
Hasmina	319	194	182	368	301	238	280	256	309	236	221
Alpie	365	299	245	280	236	302	279	347	329	335	251
Tricolor	398	338	376	317	259	224	292	317	337	423	269
Mãezinha	196	190	338	401	284	186	316	244	212	258	178
<i>Média</i>	249	256	276	336	299	222	283	254	275	274	227
<i>Desvio-padrão</i>	97	102	97	123	100	85	91	81	77	90	70



**Apêndice Ic:** Valores individuais, médias e desvio-padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com carprofeno.

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>										
	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	192	176	162	219	243	142	134	242	248	390	218
Bisco	187	140	143	273	382	209	323	255	263	210	225
Toppo	218	423	171	198	224	195	244	357	368	161	196
Neguinha	292	206	416	454	261	301	308	232	260	259	257
Hasmina	179	195	252	344	278	266	162	268	224	167	265
Alpie	269	383	288	251	320	281	309	230	312	366	364
Tricolor	261	200	345	308	213	239	144	434	235	368	232
Mãezinha	182	153	128	249	284	267	305	224	257	362	149
<i>Média</i>	222	234	238	287	275	238	241	280	271	285	238
<i>Desvio-padrão</i>	42	100	98	77	51	49	77	71	44	91	58

**Apêndice II:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta P (mmHg).

**Apêndice IIa:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta P (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina.

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>										
	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	0	54,75	69	-25,5	-30,75	56,25	-27	36,75	52,5	136,5	-9,75
Bisco	0	-40,5	-9	-5,25	-15,75	-64,5	243	-78	-21,75	71,25	-54
Toppo	0	-36	48	-118,5	-41,25	100,5	-94,5	-24,75	260,25	283,5	-70,5
Neguinha	0	100,5	69	82,5	-30,75	464,25	-36	9,75	86,25	46,5	-38,25
Hasmina	0	-86,25	-30,75	0	105	-59,25	42	117,75	146,25	55,5	-63
Alpie	0	65,25	-74,25	-102	-99	342	-18	140,25	-48,75	-140,25	-213
Tricolor	0	-30	-87	76,5	0	261	169,5	90,75	24,75	-64,5	-83,25
Mãezinha	0	-164,25	-65,25	-107,25	29,25	194,25	432	215,25	121,5	181,5	-83,25
<i>Média</i>	0	-17,1	-10,0	-24,9	-10,4	162	88,9	63,5	78	71,3	-76,9
<i>Desvio-padrão</i>	0	87	65	80	59	189	179	96	100	134	60

**Apêndice IIb:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta P (mmHg) dos animais tratados com solução fisiológica.

<b>Momentos</b>											
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	0	8,25	39,75	-34,5	19,5	-26,25	-27	4,5	27	11,25	-18
Bisco	0	-23,25	-48	229,5	220,5	124,5	86,25	32,25	42	84,75	42
Toppo	0	107,25	176,25	156	169,5	53,25	137,25	28,5	60	24,75	102,75
Neguinha	0	235,5	189,75	255,75	192,75	-34,5	192	156	168,75	102,75	60,75
Hasmina	0	-125,25	-137,25	48,75	-18	-81	-39	-63	-9,75	-82,5	-98,25
Alpie	0	-65,25	-120	-84,75	-129	-63	-85,5	-18	-35,25	-30	-113,25
Tricolor	0	-59,25	-21,75	-81	-138,75	174	105,75	-80,25	-60,75	25,5	-129
Mãezinha	0	-6	141,75	205,5	88,5	-9,75	120	48	16,5	62,25	-18
<i>Média</i>	0	9	27,6	86,9	50,6	17,2	61,2	13,5	26,1	24,8	-21,4
<i>Desvio-padrão</i>	0	114	130	142	141	92	99	73	70	61	86

**Apêndice IIc:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta P (mmHg) dos animais tratados com carprofeno.

<b>Momentos</b>											
<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	0	-15,75	-30	27	51	-50,25	-57,75	49,5	56,25	198	26,25
Bisco	0	-47,25	-44,25	86,25	195	22,5	136,5	68,25	75,75	23,25	38,25
Toppo	0	205,5	-46,5	-19,5	6	-22,5	26,25	139,5	150	-56,25	-21,75
Neguinha	0	-85,5	123,75	162	-30,75	9	16,5	-60	-31,5	-33	-34,5
Hasmina	0	15,75	72,75	165	98,25	87	-17,25	88,5	44,25	-12,75	85,5
Alpie	0	91,5	19,5	-18	51	12	40,5	-38,25	43,5	97,5	35,25
Tricolor	0	-61,5	84	47,25	-48	-21,75	-117	173,25	-26,25	107,25	-29,25
Mãezinha	0	-28,5	-54	67,5	102,75	85,5	123,75	42	75	180	-33
<i>Média</i>	0	9,28	15,7	64,7	53,2	15,2	18,9	57,8	48,4	63	8,34
<i>Desvio-padrão</i>	0	96	70	71	80	50	85	80	58	97	44

**Apêndice III:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C).

**Apêndice IIIa:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) dos animais tratados com buprenorfina.

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>										
	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	40,6	40,3	43,9	44	46,2	42,7	44,4	45,8	45	48,1	39,9
Bisco	41	42,6	41,4	41,4	46,6	41	41,7	41,8	40,1	40	42,1
Toppo	40,8	43,7	42,5	41	40,3	43,9	43,6	43,6	43,9	45,4	39,8
Neguinha	42,3	42	44	47	47,8	47,1	44,8	43,5	44	40,3	39,5
Hasmina	41,2	45,7	45,4	47	46,9	49,7	46,7	46,8	45,7	45,7	42,8
Alpie	40,8	42,3	41,9	40,1	41,6	44,3	46	43,8	46	42,8	39,5
Tricolor	38,5	39,9	40,4	40,9	41,7	41,8	42,2	40,9	41,3	39,3	41,3
Mãezinha	39,5	37,9	38,9	39	42,9	48	47,3	44,5	46,2	48,9	37,8
<i>Média</i>	40,6	41,8	42,3	42,6	44,2	44,8	44,6	43,8	44,0	43,8	40,3
<i>Desvio Padrão</i>	1,0	2,3	2,0	2,9	2,7	2,9	1,9	1,8	2,1	3,5	1,5

**Apêndice IIIb:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) dos animais tratados com solução fisiológica.

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>										
	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	45,1	43,7	44,6	45	44,8	45	46,2	46,4	46,9	46,7	44,6
Bisco	38	39	39,7	40,4	40,1	39	39,1	38	39,7	40,8	39,7
Toppo	40,6	42,8	42,7	43,3	41,9	40,5	41,9	42,7	42,3	40	41,6
Neguinha	42,5	41,9	42,6	42,7	42,8	43,4	47	45,8	43,3	44,8	43,6
Hasmina	40,1	38	38,5	43,7	40,3	39,2	40,4	40,2	40,8	41,6	42
Alpie	40,8	39,5	40,6	41,2	40,3	42,7	39,4	39,1	41	39,2	39,3
Tricolor	42	42,6	39,7	40,1	40,4	40,2	40,5	40,4	41,5	43,5	42,6
Mãezinha	38,5	36,9	38,6	38	36,3	37,7	39,4	41,8	39,7	37,6	40
<i>Média</i>	41,0	40,6	40,9	41,8	40,9	41	41,8	41,8	41,9	41,8	41,7
<i>Desvio Padrão</i>	2,1	2,4	2,1	2,1	2,3	2,3	3,0	2,8	2,2	2,8	1,8

**Apêndice IIIc:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) dos animais tratados com carprofeno

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>										
	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	39,3	38,9	41,4	43,1	45,6	40	40,1	42,5	42	43,5	40,5
Bisco	42,7	41,9	42,4	49,7	46,7	48,1	43,1	41,5	42	43	44,1
Toppo	40,4	41,4	40,4	40,1	40,4	40,5	41,9	44,2	45,3	43,1	43,8
Neguinha	39,9	39,3	39,3	40,3	39,5	39,3	40,5	39,8	41,1	39,5	38,5
Hasmina	40	42	40,7	42,8	42,5	40,6	41,2	42,3	40,8	42,5	40,4
Alpie	41,3	41,9	41,6	40,2	39,8	41,6	37,8	40,1	39,9	40,9	42,1
Tricolor	38,5	38,3	39	41,5	40	41,1	42,7	44,2	40,5	43,2	38,7
Mãezinha	41,2	41,7	40,7	40,5	42,2	43,1	41,3	42,3	40,1	41,1	41,6
<i>Média</i>	40,4	40,7	40,7	42,3	42,1	41,8	41,6	42,1	41,5	42,1	41,2
<i>Desvio Padrão</i>	1,2	1,5	1,1	3,0	2,6	2,6	2,8	1,5	1,6	1,3	2,0

**Apêndice IV:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta T (°C).

**Apêndice IVa:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta T (°C) dos animais tratados com buprenorfina.

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>										
	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	0	-0,3	3,3	3,4	5,6	2,1	3,8	5,2	4,4	7,5	-0,7
Bisco	0	1,6	0,4	0,4	5,6	0	0,7	0,8	-0,9	-1	1,1
Toppo	0	2,9	1,7	0,2	-0,5	3,1	2,8	2,8	3,1	4,6	-1
Neguinha	0	-0,3	1,7	4,7	5,5	4,8	2,5	1,2	1,7	-2	-2,8
Hasmina	0	4,5	4,2	5,8	5,7	8,5	5,5	5,6	4,5	4,5	1,6
Alpie	0	1,5	1,1	-0,7	0,8	3,5	5,2	3	5,2	2	-1,3
Tricolor	0	1,4	1,9	2,4	3,2	3,3	3,7	2,4	2,8	0,8	2,8
Mãezinha	0	-1,6	-0,6	-0,5	3,4	8,5	7,8	5	6,7	9,4	-1,7
<i>Média</i>	0	1,21	1,71	1,96	3,67	4,23	4,00	3,25	3,44	3,23	-0,25
<i>Desvio-padrão</i>	0	1,8	1,4	2,3	2,3	2,8	2,0	1,7	2,20	3,7	1,8

**Apêndice IVb:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta T (°C) dos animais tratados com solução fisiológica.

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>										
	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	0	-1,4	-0,5	-0,1	-0,3	-0,1	1,1	1,3	1,8	1,6	-0,5
Bisco	0	1	1,7	2,4	2,1	1	1,1	0	1,7	2,8	1,7
Toppo	0	2,2	2,1	2,7	1,3	-0,1	1,3	2,1	1,7	-0,6	1
Neguinha	0	-0,6	0,1	0,2	0,3	0,9	4,5	3,3	0,8	2,3	1,1
Hasmina	0	-2,1	-1,6	3,6	0,2	-0,9	0,3	0,1	0,7	1,5	1,9
Alpie	0	-1,3	-0,2	0,4	-0,5	1,9	-1,4	-1,7	0,2	-1,6	-1,5
Tricolor	0	0,6	-2,3	-1,9	-1,6	-1,8	-1,5	-1,6	-0,5	1,5	0,6
Mãezinha	0	-1,6	0,1	-0,5	-2,2	-0,8	0,9	3,3	1,2	-0,9	1,5
<i>Média</i>	0	-0,40	-0,08	0,85	-0,09	0,01	0,80	0,85	0,95	0,82	0,7
<i>Desvio-padrão</i>	0	1,4	1,4	1,7	1,31	1,1	1,750	1,9	0,8	1,5	1,1

**Apêndice IVc:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta T (°C) dos animais tratados com carprofeno.

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>										
	<b>Basal</b>	<b>15 min</b>	<b>30 min</b>	<b>45 min</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8 h</b>	<b>24 h</b>
Amélia	0	-0,4	2,1	3,8	6,3	0,7	0,8	3,2	2,7	4,2	1,2
Bisco	0	-0,8	-0,3	7	4	5,4	0,4	-1,2	-0,7	0,3	1,4
Toppo	0	1	0	-0,3	0	0,1	1,5	3,8	4,9	2,7	3,4
Neguinha	0	-0,6	-0,6	0,4	-0,4	-0,6	0,6	-0,1	1,2	-0,4	-1,4
Hasmina	0	2	0,7	2,8	2,5	0,6	1,2	2,3	0,8	2,5	0,4
Alpie	0	0,6	0,3	-1,1	-1,5	0,3	-3,5	-1,2	-1,4	-0,4	0,8
Tricolor	0	-0,2	0,5	3	1,5	2,6	4,2	5,7	2	4,7	0,2
Mãezinha	0	0,5	-0,5	-0,7	1	1,9	0,1	1,1	-1,1	-0,1	0,4
<i>Média</i>	0	0,26	0,28	1,87	1,68	1,38	0,67	1,70	1,05	1,69	0,80
<i>Desvio-padrão</i>	0	0,9	0,8	2,6	2,4	1,8	2,0	2,3	2,0	2,0	1,3

**Apêndice V:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg), após a injeção de kaolin.

**Apêndice Va:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina, após a injeção de kaolin.

<b>Animal</b>	<b>Momentos</b>																	
	<b>Basal</b>	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8h</b>	<b>12h</b>	<b>22h</b>	<b>24h</b>	<b>26h</b>	<b>28h</b>	<b>30h</b>	<b>32h</b>	<b>36h</b>	<b>46h</b>	<b>48h</b>	<b>52h</b>
Amélia	177	258	87	113	131	70	187	96	77	41	63	123	15	119	68	55	193	50
Bisco	210	194	186	148	182	191	133	252	297	266	142	167	151	232	158	187	192	126
Toppo	279	281	185	154	245	248	263	244	225	211	282	216	-	202	246	382	281	236
Neguinha	199	101	75	78	147	78	84	143	209	118	176	172	250	221	176	149	198	231
Hasmina	200	161	66	175	90	160	292	175	220	318	150	209	265	149	252	196	244	141
Alpie	323	104	202	295	268	281	311	291	219	206	245	272	-	197	238	155	289	325
Tricolor	146	211	167	196	117	211	111	104	115	127	128	150	-	102	111	155	152	125
Mãezinha	227	271	278	310	308	315	293	245	282	238	235	229	259	252	212	221	272	241
<i>Média</i>	220	198	156	184	186	194	209	194	205	191	178	192	188	184	183	187	228	185
<i>Desvio-padrão</i>	57	71	74	82	79	89	91	74	75	90	72	48	107	55	67	93	51	89



**Apêndice Vb:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com solução fisiológica, após a injeção de kaolin.

<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>																
		<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8h</b>	<b>12h</b>	<b>22h</b>	<b>24h</b>	<b>26h</b>	<b>28h</b>	<b>30h</b>	<b>32h</b>	<b>36h</b>	<b>46h</b>	<b>48h</b>	<b>52h</b>
Amélia	186	203	173	118	51	120	87	176	30	112	110	-	75	-	-	-	194	194
Bisco	323	180	203	212	99	151	245	255	179	177	104	254	124	176	136	78	168	162
Toppo	173	150	152	214	173	145	260	112	107	143	186	200	210	194	195	168	155	269
Neguinha	178	309	143	134	256	207	218	273	98,3	107	115	-	104	-	-	-	269	148
Hasmina	202	234	244	88	204	163	140	251	147	151	127	94,5	-	158	72	104	382	259
Alpie	215	246	168	209	-	240	203	220	-	302	-	266	208	368	168	445	243	377
Tricolor	182	210	188	104	66,8	57,8	110	119	152	148	161	156	89	106	135	242	164	184
Mãezinha	254	155	290	251	151	206	160	344	310	171	214	323	191	201	272	246	212	204
<i>Média</i>	214	210	195	166	143	161	178	219	146	164	145	216	143	200	163	214	223	224
<i>Desvio-padrão</i>	51	53	50	62	75	57	63	79	87	61	43	83	58	89	67	133	75	75

**Apêndice Vc:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com carprofeno, após a injeção de kaolin.

<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>																
		<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8h</b>	<b>12h</b>	<b>22h</b>	<b>24h</b>	<b>26h</b>	<b>28h</b>	<b>30h</b>	<b>32h</b>	<b>36h</b>	<b>46h</b>	<b>48h</b>	<b>52h</b>
Amélia	111	108	200	164	59	280	220	93	139	294	135	176	193	186	-	75	84	186
Bisco	250	303	208	173	209	210	264	223	210	213	240	342	271	228	211	330	118	194
Toppo	169	114	138	153	162	142	126	166	203	274	171	124	106	174	88	180	216	184
Neguinha	208	118	298	112	217	246	255	252	287	195	260	261	267	264	291	256	258	195
Hasmina	227	226	103	301	169	135	324	401	231	194	178	141	249	281	255	343	351	148
Alpie	237	120	186	294	201	162	141	171	134	100	182	-	164	-	-	-	153	294
Tricolor	174	179	97	144	161	72	131	135	109	80	155	180	108	150	188	156	280	301
Mãezinha	294	191	169	369	331	270	126	276	204	285	382	234	291	413	250	199	285	255
<i>Média</i>	210	170	175	214	189	190	199	215	190	205	213	209	206	243	214	220	218	220
<i>Desvio-padrão</i>	57	69	65	93	76	74	77	97	59	81	80	76	74	89	71	96	93	56

**Apêndice VI:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta P, após a injeção de kaolin (mmHg).

**Apêndice VIa:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta P dos animais tratados com buprenorfina, após a injeção de kaolin (mmHg).

<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>																
		<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8h</b>	<b>12h</b>	<b>22h</b>	<b>24h</b>	<b>26h</b>	<b>28h</b>	<b>30h</b>	<b>32h</b>	<b>36h</b>	<b>46h</b>	<b>48h</b>	<b>52h</b>
Amélia	0	-3	92	-36	-105	221	-60	-127	46	155	-158	40	17	-6	-187	76	8	102
Bisco	0	53	-95	-35	35	2	53	-41	-13	2,2	27	102	-71	-44	-17	119	-212	76
Toppo	0	-55	24	14	9	-20	-16	40	37	71	-104	-47	-18	68	-86	92	35	-32
Neguinha	0	-90	180	-186	104	30	9	-3	35	-92	65	0	6	-2	27	-35	2	-63
Hasmina	0	0	-123	198	-133	-34	189	77	-170	-37	-16	-37	107	32	-26	89	8	-203
Alpie	0	-116	66	108	-94	-39	-21	31	-38	-34	82	-182	164	-164	0	0	153	142
Tricolor	0	5	-82	47	16	-89	59	3,8	-26	-29	75	24	-71	41	38	-32	125	21
Mãezinha	0	-104	-22	200	-38	-61	-143	149	-72	81	98	-149	57	122	-163	-51	85	-30
<i>Média</i>	0	-39	5,1	39	-26	1	8	16	-25	15	8	-31	24	5	-52	32	25	1,6
<i>Desvio-padrão</i>	0	61	105	130	81,2	96	97	81	72	81	94	95,5	82,7	85	85	68	112	109

**Apêndice VIb:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta P dos animais tratados com solução fisiológica, após a injeção de kaolin (mmHg).

<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>																
		<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8h</b>	<b>12h</b>	<b>22h</b>	<b>24h</b>	<b>26h</b>	<b>28h</b>	<b>30h</b>	<b>32h</b>	<b>36h</b>	<b>46h</b>	<b>48h</b>	<b>52h</b>
Amélia	0	17	-31	-55	-67	69	-33	89	-146	82	-2	-110	75	-75	0	0	194	0
Bisco	0	-143	23	9	-113	52	95	9	-77	-1,5	-74	151	-131	53	-41	-58	90	-6
Toppo	0	-23	2	62	-41	-29	115	-148	-4	35	44	14,3	9,75	-17	1	-27	-13	113
Neguinha	0	131	-167	-8	122	-49	11	56	-175	8	8	-115	104	-104	0	0	269	-121
Hasmina	0	32	9	-156	116	-41	-23	112	-104	3	-24	-32	-95	158	-86	32	278	-123
Alpie	0	32	-78	41	-209	240	-37	17	-220	302	-302	266	-59	160	-200	277	-202	134
Tricolor	0	28	-23	-83	-38	-9	52	9,8	33	-4,5	13	-4,5	-67	17	29	107	-78	20
Mãezinha	0	-99	134	-38	-101	55	-46	184	-34	-139	43	109	-132	11	71	-26	-34	-8
<i>Média</i>	0	-3,19	-16,13	-28,69	-41,0	36	16,59	41,06	-90,84	35,72	-36,8	34,88	-36,8	25,31	-28,13	38,16	63	1,13
<i>Desvio-padrão</i>	0	85	86	70	112	94,6	63	97	87	124	113	132	90	97	83	108	174	93

**Apêndice VIc:** Valores individuais, médias e desvio padrão dos valores de delta P dos animais tratados com carprofeno, após a injeção de kaolin (mmHg).

<b>Animal</b>	<b>Basal</b>	<b>Momentos</b>																
		<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	<b>4h</b>	<b>6h</b>	<b>8h</b>	<b>12h</b>	<b>22h</b>	<b>24h</b>	<b>26h</b>	<b>28h</b>	<b>30h</b>	<b>32h</b>	<b>36h</b>	<b>46h</b>	<b>48h</b>	<b>52h</b>
Amélia	0	81	-170	26	17,3	0	116	-91	-19	-36	23	59	-108	104	-51	-13	137	-143
Bisco	0	-16	-8	-38	33	9	-59	119	45	-32	-124	24	-16	81	-74	29	5	-65
Toppo	0	2,2	-97	-30	90	3	15	-19	-19	-14	71	-66	-216	202	44	136	-101	-45
Neguinha	0	-98	-26	3	68	-68	5	59	66	-91	59	-4	78	-29	-44	-28	49	34
Hasmina	0	-39	-94	109	-86	70	132	-117	45	98	-168	59	55	-116	104	-56	48	-102
Alpie	0	-219	98	94	-28	13	30	-20	-72	-13	38	27	-272	197	41	-83	134	37
Tricolor	0	65	-44	30	-80	94	-100	-6	11	12	0	22	-150	102	9	44	-3	-27
Mãezinha	0	44	6,8	33	-2	6	-23	-47	37	-44	-3	-6	30	-6	-41	9	51	-31
<i>Média</i>	0	-22,4	-41,91	28,4	1,78	8,34	14,72	-15,3	11,72	-14,9	-12,94	14,53	-74,7	66,66	-1,50	4,88	40,22	-42,75
<i>Desvio-padrão</i>	0	99	80	52	64	56	79	76	46	55	87	41	131	111	61	68	77	62