

Paulo Vinicius Mortensen Steagall

**Efeitos antinociceptivos dose-resposta e de
diferentes vias de administração da
buprenorfina em felinos domésticos**

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

Orientador: Prof. Dr. Stelio Pacca Loureiro Luna

Botucatu – SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Steagall, Paulo Vinicius Mortensen.

Efeitos antinociceptivos dose-resposta e de diferentes vias de administração da buprenorfina em felinos domésticos / Paulo Vinicius Mortensen Steagall. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientador: Stélio Pacca Loureiro Luna

Assunto CAPES: 50501011

1. Gato - Anestesia 2. Analgesia 3. Dor 4. Anestesia animal

CDD 636.8089796

Palavras chave: Analgesia; Buprenorfina; Dor; Gato; Vias de administração

Dedicatória

Aos meus pais, sempre comigo no meu coração e nas
minhas preces.

Ao meu amor, Fernanda, por dividir comigo todos os
meus sucessos, tristezas e alegrias. Você faz parte de
cada uma das minhas conquistas.

Aos meus amigos e a minha família,

Aos gatos do mundo, dedico não só a tese, mas o meu
amor, respeito e admiração.

Ao Azul, à Ella e à Bella, meus bichos amigos.

Agradecimentos

Ao meu anjo da guarda.

Ao meu caro orientador e parceiro Stelio, por todo a amizade nesses anos de alegrias, aprendizado, pesquisa, cerveja e conversas. O meu profundo agradecimento por toda a oportunidade que me foi dada.

Aos meus amigos do peito.

Às minhas co-orientadoras, mesmo que não oficialmente: Polly Taylor e Tanya Duke-Novakovski.

À minha amiga Lesley Smith, a qual tenho profunda gratidão por todo apoio desde minha chegada aos Estados Unidos.

A todos os colaboradores, supervisores, orientadores, alunos, funcionários que participaram nas minhas pesquisas durante os últimos anos, seja no Brasil, Canadá, Inglaterra ou Estados Unidos. Tenho na memória cada um de vocês.

À FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelas bolsas concedidas de mestrado (04/13365-8) e doutorado (processo 06/57201-4).

À minha família que sempre me apoiou, aconselhou e esteve ao meu lado.

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.

À funcionária do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina - UNESP – Campus de Botucatu, Neli Aparecida Pavan.

À vida por ter me proporcionado tanto e em tão pouco tempo.

Epígrafe

Started out with nothing but a
Beat up car and a new beginning
And inside everything seemed out of reach

Stayed on track and I don't look back
It took so long just to get it started
It's all about love and not about money

Left a lot friends behind
And still I kept this dream alive
To live the life I feel inside of me

(Parte da letra da música “Roses”, Buckcherry)

STEAGALL, P.V.M. Efeitos antinociceptivos dose-resposta e de diferentes vias de administração da buprenorfina em felinos domésticos. Botucatu. 2009. 77f.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Resumo

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos antinociceptivos da buprenorfina em gatos, quando administrada em diferentes doses pela via intravenosa (IV), e também por diferentes vias de administração, por meio da mensuração do limiar nociceptivo térmico (LNT) e mecânico (LNM) num estudo cruzado, cego e aleatório. O estímulo nociceptivo térmico (LNT) foi realizado por meio de um dispositivo justaposto a um mangüito de pressão neonatal, posicionado ao redor do tórax do gato por uma cinta elástica. O estímulo nociceptivo mecânico foi realizado por meio de um bracelete de plástico, colocado ao redor do antebraço do gato. Na primeira fase, após as mensurações basais dos LNT e LNM, oito gatos ($3,8 \pm 0,6$ kg) receberam buprenorfina (IV) nas doses de 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg. As mensurações foram feitas até 10h após cada tratamento. Na segunda fase, após as mensurações basais dos LNT, seis gatos ($4,1 \pm 0,5$ kg) receberam buprenorfina (0,02 mg/kg) pelas vias IV, intramuscular (IM) e subcutânea (SC). As mensurações foram realizadas até 24h após cada tratamento. Na terceira fase, após as mensurações basais dos LNT e LNM, oito gatos ($4,7 \pm 1,5$ kg) receberam buprenorfina (0,02 mg/kg) pela via epidural, por meio de uma via de acesso vascular implantada cirurgicamente antes do início do estudo. As mensurações foram realizadas até 24h após cada tratamento. Os dados foram analisados por ANOVA ($P < 0,05$). Os LNT e LNM acima do intervalo de confiança de 95% (IC95%), gerados pelos valores basais, indicaram antinocicepção. Na primeira fase, os LNT e os LNM aumentaram significativamente entre 15min e 4h (LNT) após B1, entre 15min e 2h e aos 15 e 45min após B2, e entre 15min e 8h, exceto às 4h, e entre 30min e 2h, após B4, respectivamente. Aos 45min, os LNM foram significativamente maiores em B2 quando comparados a B1. As médias dos LNT e dos LNM ficaram acima do IC95% dos 15min às 10h em todos os grupos e dos 15min às 4h em B1, dos 15min às 8h em B2 e dos 15min às 10hs em B4, respectivamente. Na segunda fase, os LNT aumentaram significativamente entre 15min e 6h após a administração IV e entre

30min e 1h após a administração IM. As médias dos LNT ficaram acima do IC95% dos 15min às 12h após a administração IV, dos 30 min às 4h, exceto às 3hs após a administração IM, e dos 30min às 4h após a administração SC. Aos 15min, 1, 2 e 3h e aos 15, 30, 45min, 1 e 2h, os LNT foram significativamente maiores no grupo IV quando comparados ao grupo IM e SC, respectivamente. Na terceira fase, os LNT e os LNM aumentaram dos 30min à 1h e dos 45min às 2h, respectivamente; e as médias dos LNT e dos LNM ficaram acima do IC95% dos 15min às 24h. Conclui-se que B2 e B4 produziram superior antinocicepção em relação à B1. A via IV produziu antinocicepção de maior duração e intensidade quando comparada às vias IM e SC. A administração epidural de buprenorfina produziu antinocicepção de longa duração.

Palavras-chave: Analgesia; Buprenorfina; Vias de administração; Dor; Gato;

Abstract

The aim of this study was to evaluate the antinociceptive effects of buprenorphine in cats after intravenous (IV) administration of different doses and after different routes of administration, by means of measuring thermal (TT) and mechanical (MT) nociceptive thresholds, in a randomized, blinded and crossover study. Thermal stimulation was given via a probe, attached to an elasticated band and positioned around the cat's thorax with an inflated modified neonatal cuff. Mechanical stimulation was given via a plastic bracelet with a modified neonatal cuff, taped around the cat's antebrachium. In the first phase, after MT and TT baseline recordings, eight cats (3.8 ± 0.6 kg) were given 0.01 (B1), 0.02 (B2) and 0.04 (B4) mg/kg of buprenorphine IV. Thresholds were measured until 10h after administration of treatments. In the second phase, after TT baseline recordings, buprenorphine (0.02 mg/kg) was administered to six cats (4.1 ± 0.5 kg) by the IV, intramuscular (IM) and subcutaneous (SC) routes. Threshold measurements were performed up to 24h after treatments. In the third phase, after TT and MT baseline recordings, eight cats (4.7 ± 1.5 kg) received buprenorphine (0.02 mg/kg), through a vascular access port that had been surgically implanted in the epidural space. TT and MT were measured up to 24h after each treatment. Data were analyzed by ANOVA ($P < 0.05$). A 95% confidence interval (IC95%) was generated by the baseline values. Thresholds above IC95% indicated antinociception. In the first phase, compared to baseline, TT were significantly increased between 15min and 4h after B1, between 15min and 2h after B2, and between 15min and 8h, except at 4h, after B4. MT was significantly increased at 15 and 45min after B2 and between 30min and 2h after B4. At 45min, MT were significantly higher in B2 compared to B1. Mean TT were above the IC95% from 15min to 10h in all groups. Mean MT were above the IC95% from 15min to 4h in B1, from 15min to 8h in B2 and from 15min to 10h in B4. In the second phase, compared to baseline, TT were significantly increased after IV administration between 15min and 6h, and between 30min and 1h after IM administration. Mean TT were above the IC95% from 15min to 12h after IV buprenorphine; from 30min to 4h, except at 3hr, after IM buprenorphine; and from 30min to 4h after SC buprenorphine. At 15min, 1, 2 and 3h, and at 15, 30, 45min, 1 and 2h, TT were significantly higher in the group IV when compared to groups IM and SC, respectively. In the third phase, after epidural administration of buprenorphine, TT and MT were significantly

increased from 30min to 1h and from 45min to 2h, respectively, and mean TT and MT were above IC95% from 15min to 24h. In conclusion, B2 and B4 produced superior antinociception compared to B1. The IV route of administration provided superior duration and magnitude of antinociception when compared to the IM and SC routes. The epidural administration of buprenorphine produced long lasting antinociception.

Key-words: Analgesia; Buprenorphine; Routes of administration; Cat; Pain.

Lista de ilustrações

- Figura 1** - Figura ilustrativa do dispositivo quadrado contendo um elemento de calor e um sensor de temperatura, justapostos a um mangüito de pressão neonatal modificado, fixado por meio de um velcro.....36
- Figura 2** - Dispositivo para realização do estímulo nociceptivo térmico fixado em volta 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.....36
- Figura 3** - Bracelete de plástico adaptado de um mangüito 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 mangüito 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.....37
- Figura 4** - Figura ilustrativa demonstrando o bracelete de plástico posicionado no antebraço esquerdo do animal “Magrela” para realização do estímulo nociceptivo mecânico. O mangüito foi conectado por meio de um tubo extensor de plástico a uma torneira de três vias e uma seringa de 30 mL, que foram conectados a um transdutor de pressão. O êmbolo da seringa, em uma das mãos do observador, foi empurrado manualmente (1,5 mL/segundo) até que o animal apresentasse alguma reação, tal como flexionar o membro. Neste momento, a pressão foi registrada em volts por um voltímetro digital na mão oposta a da seringa, e a pressão no mangüito, imediatamente liberada.....37
- Figura 5** - Detalhe da via de acesso vascular sendo implantada na linha média interescapular do gato. Ao centro da via, nota-se o local onde as injeções no espaço peridural foram realizadas ao longo do estudo com o auxílio de uma agulha de Huber, semelhante a uma injeção subcutânea (vista dorsal).....44
- Figura 6** – Confirmação do posicionamento correto do cateter por meio de fluoroscopia, após a injeção de 0.5-1 mL de contraste. Pode-se observar a porção distal do cateter penetrando a lâmina dorsal da sexta vértebra lombar, de tal forma que a administração de buprenorfina ocorreu na região peridural lombo-sacra.....44

Figura 7 - Vista dorsal do animal “Ringer” sob anestesia geral inalatória momentos antes da retirada cirúrgica do cateter. A via de acesso vascular pode ser observada ao longo do dorso do animal conectando a região interescapular até a incisão lombar no espaço peridural.....	45
Figura 8 - Médias dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) em relação ao tempo, dos grupos tratados com 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg de buprenorfina pela via intravenosa. *Aumento significativo em relação ao basal no grupo B1. •Aumento significativo em relação ao basal no grupo B2. †Aumento significativo em relação ao basal no grupo B4 ($P<0,05$). Não houve diferença significativa entre os tratamentos ($P>0,05$).....	50
Figura 9 – Médias dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo, dos grupos tratados com 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg de buprenorfina pela via intravenosa. •Aumento significativo em relação ao basal no grupo B2. †Aumento significativo em relação ao basal no grupo B4 ($P<0,05$). ¢Limiares nociceptivos mecânicos foram significativamente maiores no grupo B2 quando comparado ao grupo B1 ($P<0,05$).....	51
Figura 10 – Médias dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) em relação ao tempo, dos felinos tratados com 0,02 mg/kg de buprenorfina pelas vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea. *Aumento significativo em relação ao basal no grupo IV. †Aumento significativo em relação ao basal no grupo IM ($P<0,05$). ¢Limiares nociceptivos térmicos foram significativamente maiores no grupo IV quando comparado ao grupo IM ($P<0,05$). •Limiares nociceptivos térmicos foram significativamente maiores no grupo IV quando comparado ao grupo SC ($P<0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos IM e SC ($P>0,05$).....	55
Figura 11 – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) em relação ao tempo, dos felinos tratados com 0,02 mg/kg de buprenorfina pela via peridural. *Aumento significativo em relação ao basal ($P<0,05$).....	58
Figura 12 - Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo, dos felinos tratados com 0,02 mg/kg de buprenorfina pela via peridural. *Aumento significativo em relação ao basal ($P<0,05$).....	59

Lista de tabelas

- Tabela 1** – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos e de delta T dos limiares nociceptivos térmicos ($^{\circ}\text{C}$) dos animais tratados com buprenorfina nas doses de 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg pela via intravenosa. Não houve diferença significativa entre os grupos ($P>0,05$).....52
- Tabela 2** – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos e de delta M dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina nas doses de 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg pela via intravenosa.....53
- Tabela 3** – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos ($^{\circ}\text{C}$) e de delta T dos animais tratados com buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg pela vias intravenosa (IV), intramuscular (IM) e subcutânea (SC).....56
- Tabela 4** – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos ($^{\circ}\text{C}$) e de delta T dos animais tratados com buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg pela via peridural.....60
- Tabela 5** – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) e de delta M dos animais tratados com buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg pela via peridural.....60

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

μ = mu

β = beta

δ = delta

k = kappa

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

% = porcentagem

$\pm$ = mais ou menos

$>$ = maior

$<$ = menor

ANOVA = análise de variância

AVMA = American Veterinary Medical Association

cm = centímetros

et al. = colaboradores

EUA = Estados Unidos da América

G = gauge

g = gramas

h = hora

HPLC = cromatografia líquida de alta performance

IC = intervalo de confiança

IM = intramuscular

IV = intravenosa

kg = quilograma

LNT = limiar nociceptivo térmico

LNM = limiar nociceptivo mecânico

mg = miligramas

μg = microgramas

mL = mililitros

mmHg = milímetros de mercúrio

mm = milímetros

min = minutos

MT = mechanical nociceptive thresholds

mV = milivolts

ohm = ohms

p = nível de significância

s = segundos

SC = subcutânea

TT = thermal nociceptive thresholds

V = volts

W = watts

Sumário

Resumo	
Abstract	
Lista de ilustrações	
Lista de tabelas	
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
1. Introdução.....	16
2. Revisão bibliográfica.....	20
2.1 Opióides em felinos domésticos.....	20
2.2 Buprenorfina.....	21
2.2.1 Farmacologia e uso clínico em felinos domésticos.....	21
2.2.2 Vias de administração da buprenorfina em gatos.....	23
2.3 Administração de opióides pela via epidural.....	24
3. Justificativa.....	27
4. Objetivos e hipóteses.....	30
5. Materiais e métodos.....	31
5.1 Animais.....	31
5.1.1 Primeira e segunda fase.....	31
5.1.2 Terceira fase.....	32
5.2 Mensuração dos LNT e LNM.....	34
5.2.1 Limiar nociceptivo térmico.....	34
5.2.2 Limiar nociceptivo mecânico.....	35
5.3 Fases do estudo e tratamentos.....	38
5.3.1 Primeira fase: Estudo dose-resposta da administração de diferentes doses de buprenorfina pela via IV.....	38
5.3.2 Segunda fase: efeitos antinociceptivos da buprenorfina após a administração IV, IM ou SC.	39
5.3.3 Terceira fase: Efeitos antinociceptivos da buprenorfina após administração pela via epidural.....	40
5.3.3.1 Implantação do cateter de via de acesso vascular pela via epidural.....	41
5.4 Análise estatística.....	46
6. Resultados.....	48
6.1 Primeira fase.....	48

6.2 Segunda fase.....	54
6.3 Terceira fase.....	57
7. Discussão.....	61
7.1 Primeira fase.....	61
7.2 Segunda fase.....	64
7.3 Terceira fase.....	67
8. Conclusão.....	70
9. Referências bibliográficas.....	71

1. Introdução

Hoje, existem mais de 200 milhões de gatos no mundo, dos quais 76 milhões apenas nos EUA (Robertson, 2008) e aproximadamente 6 milhões no estado de São Paulo (Dias, et al., 2004). Em alguns países da Europa e nos EUA, o gato é o animal de companhia em maior número absoluto (AVMA, 2002). De fato, 52% dos proprietários de gatos nos EUA consideram seus animais de estimação como seus verdadeiros companheiros, e 46% tem estes como membro da família (AVMA, 2002). Além de animais de estimação, os gatos também melhoram a saúde humana (Headey, 2003). Os proprietários de cães e gatos possuem maior qualidade de vida e necessitam de menos visitas médicas, e se consideram com boa saúde quando comparados a pessoas que não possuem animais (Headey et al., 2002). Os proprietários de animais de estimação ainda relatam uma melhor habilidade de lidar com situações adversas no dia a dia quando comparados aqueles que não possuem animais (Siegel, 1990). As vítimas de infarto do miocárdio que possuem animais domésticos em suas casas, apresentam o dobro da probabilidade de sobrevivência no período de um ano quando comparados aqueles que não possuem animais de estimação (Friedmann et al., 1980). Como consequência, estima-se que proprietários de gatos gastem por volta de 7 bilhões de dólares por ano nos EUA com seus “pets” (AVMA, 2002), e obviamente, exigem cada vez mais por serviços veterinários de excelência. Apesar da importância destes animais de acordo com o exposto acima, em muitas áreas da medicina veterinária, o conhecimento sobre as peculiaridades da espécie felina ainda é pobre e, reconhecidamente, a dor e seu manejo é um exemplo clássico.

O alívio da dor é uma das principais preocupações na medicina felina, 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 (Lascelles & Waterman-Pearson, 1997). Os animais que sofrem dor estão sujeitos à alteração do equilíbrio ácido-básico, imunossupressão, sensibilização central e periférica, além da diminuição da capacidade respiratória (Lascelles & Waterman Pearson, 1997; Taylor, 2003).

A necessidade do manejo da dor pré-operatória em felinos domésticos é enorme, visto que estes, em sua maioria, passam por algum procedimento cirúrgico

durante o decorrer da vida. Entre as cirurgias mais comuns destacam-se a ovariosalpingohisterectomia e a orquiectomia. De acordo com estudos epidemiológicos da década de 1990 e 2000, a severidade e o tratamento clínico da dor em felinos eram subestimados e os gatos recebiam uma menor quantidade de analgésicos em relação aos cães. Isto se devia em grande escala à dificuldade no reconhecimento da dor em felinos. Entre outras causas, havia uma preocupação quanto ao uso de opióides e anti-inflamatórios não esteroidais, 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; Joubert, 2001; Raekallio et al., 2003; Hugonnard et al., 2004; Williams et al., 2005). Numa pesquisa realizada no Canadá em 1996, 24,3% dos veterinários não utilizavam analgésicos em gatos submetidos às cirurgias ortopédicas, apesar de reconhecerem que tal procedimento resultava em dor moderada a severa (Dohoo & Dohoo, 1996). Na Finlândia, 40 e 60% dos veterinários não utilizavam analgésicos em gatos submetidos à ovariosalpingohisterectomia e orquiectomia, respectivamente (Raekallio et al., 2003).

Nos últimos anos, o uso de analgésicos na espécie felina aumentou de 13% (2000) para 56% (2005), de acordo com um estudo retrospectivo realizado na África do Sul (Joubert, 2001; Joubert, 2006). O mesmo estudo revelou que, atualmente, 94% dos gatos recebem fármacos com propriedades analgésicas na medicação pré-anestésica (Joubert, 2006). De maneira similar, uma pesquisa realizada no Canadá demonstrou que não há mais diferenças em relação ao uso pós-operatório de analgésicos entre a espécie felina e canina (Hewson et al., 2006).

Apesar desses números terem demonstrado uma enorme melhora em relação a estudos da década de 1990 (Hansen & Hardie, 1993; Dohoo & Dohoo, 1996; Watson et al., 1996; Lascelles & Waterman-Pearson, 1997; Lascelles et al., 1999; Joubert, 2001), muitos gatos ainda não recebem qualquer analgésico durante procedimentos cirúrgicos, e algumas classes de analgésicos são subutilizadas nessa espécie (Hewson et al., 2006). Os conhecimentos quanto ao reconhecimento da dor em felinos são inadequados ou necessitam melhorar para 42% dos veterinários (Williams et al., 2005) e 96% dos enfermeiros (Coleman & Slingsby, 2007) da Nova Zelândia e Reino Unido, respectivamente.

No que diz respeito à dor crônica, uma alta incidência de osteoartrite felina em gatos com mais de 10 anos é reconhecida, mas ainda pouco documentada e tratada. A doença apresenta sinais clínicos menos evidentes do que em cães e novos estudos têm enfatizado esses aspectos (Clarke et al., 2005; Godfrey et al., 2005; Clarke & Bennett, 2006).

No intuito de se melhorar o tratamento da dor em gatos, os próximos anos representam inúmeros desafios para veterinários e pesquisadores envolvidos com a dor e a analgesia na espécie felina. O desenvolvimento de escalas de dor específicas e validadas para felinos é necessário para uma melhor avaliação da dor. A educação contínua para veterinários, enfermeiros e sociedade em geral é uma das formas mais eficazes de melhorar o reconhecimento e o tratamento da dor na espécie. Em relação às indústrias farmacêuticas, o desenvolvimento de analgésicos específicos e licenciados para uso em gatos é essencial dentro deste processo. Finalmente, a pesquisa experimental é extremamente útil no que tange ao desenvolvimento de novos fármacos, novas técnicas analgésicas ou mesmo no entendimento da relação dose-resposta e da farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco.

No estudo da dor de forma experimental, há necessidade de uma abordagem objetiva e sob condições controladas, com o uso de sistemas que não causem lesão ou injúria ao animal, e sejam capazes de produzir repetibilidade e reprodutibilidade. Os aparelhos ou sistemas ainda devem ser específicos para a espécie, com peso e tamanho convenientes.

Um aparelho de mensuração do limiar nociceptivo térmico e de pressão foi desenvolvido e validado para gatos (Dixon et al., 2002, 2007). Este método tem sido utilizado em diversos estudos de analgesia em felinos domésticos, e a resposta evocada pelo estímulo nociceptivo é natural e espontânea (Dixon et al., 2002; Robertson et al., 2003a, 2005a, b, 2009; Lascelles & Robertson, 2004a, b; Wegner et al., 2004; Wegner & Robertson, 2004; Pypendop et al., 2006a, 2008; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Johnson et al., 2007; Murrell et al., 2007; Taylor et al., 2007a; Slingsby & Taylor, 2008). O uso deste aparelho é vantajoso, pois não requer a contenção física dos animais para o estudo do limiar nociceptivo, e ainda incorpora um sistema de segurança de desligamento automático; o que previne a lesão tecidual, principalmente quando analgésicos são utilizados. Os resultados destes estudos, principalmente com opióides, têm indicado uma correlação direta entre os

efeitos analgésicos e a eficácia clínica desses fármacos, o que, portanto, têm auxiliado no desenvolvimento de protocolos analgésicos mais adequados para essa espécie (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003a, 2005a, b, 2009; Lascelles & Robertson, 2004a, b; Wegner et al., 2004; Wegner & Robertson, 2004; Pypendop et al., 2006a,b, 2008a, b; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Johnson et al., 2007; Murrell et al., 2007; Taylor et al., 2007a; Slingsby & Taylor, 2008).

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Opióides em felinos domésticos

Os opióides são fármacos que se ligam aos receptores opióides no sistema nervoso central e periférico, produzindo analgesia sem a perda da propriocepção ou da consciência e que. Esses fármacos inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios no encéfalo e medula espinhal, e previnem a dor sem interferir com a função motora (Stoelting & Hiltier, 2006). Apesar dos efeitos colaterais, tais como vômito, náusea, bradicardia, hipertermia, salivação e depressão respiratória, esses fármacos apresentam enorme eficácia analgésica e boa margem de segurança no tratamento da dor pós-operatória imediata. Entre outras vantagens, os agonistas opióides apresentam seus respectivos antagonistas, tal como a naloxona. Mesmo assim, os opióides são pouco utilizados em medicina veterinária (Hugonnard et al., 2004; Robertson & Taylor, 2004; Robertson, 2009).

Historicamente os opióides não eram administrados em gatos pelo receio de produzirem excitação, ou o que se chamava na época de “mania da morfina”; quando altas doses de morfina, além das requeridas para analgesia, eram administradas no gato (Fertziger et al., 1974). 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 (Taylor et al., 2001; Robertson & Taylor, 2004; Steagall et al., 2006). Ainda assim, o uso da morfina e da hidromorfona em gatos é associado a vômitos e salivação profusa, enquanto que a disforia é relacionada ao uso do butorfanol em doses mais elevadas, principalmente em gatos sem dor. A buprenorfina geralmente não apresenta efeitos colaterais em gatos. Pelo contrário, o fármaco causa euforia, midríase, fazendo com que os gatos ronronem, “afofem” com os membros torácicos, rolem, brinquem e se esfreguem em objetos (Wright, 2002; Robertson & Taylor, 2004; Robertson, 2005; Steagall et al., 2006, 2007).

Os opióides produzem intensa midríase em gatos (Steagall et al., 2007) e, apesar de diminuírem a motilidade intestinal, a constipação não chega a ser um problema clínico (Robertson, 2009). Recentemente, a variabilidade individual em resposta aos opióides na espécie felina tem sido discutida (Taylor et al., 2007b) e

relatada como multi-fatorial. Em outras espécies, os fatores determinantes para tal variabilidade seriam sexo, genótipo, tipo de estímulo nociceptivo e cor da pelagem. Aparentemente, cada indivíduo é único no que diz respeito ao número, morfologia e distribuição de receptores opióides e essas diferenças são determinadas geneticamente (Mogil, 1999). A morfologia e sequenciamento genético dos receptores opióides na espécie felina ainda não foram estabelecidos, mas clinicamente, a variabilidade individual é importante, pois cada animal deve ser avaliado como um indivíduo único no que diz respeito à dor.

2.2 Buprenorfina

2.2.1 Farmacologia e uso clínico em felinos domésticos

A buprenorfina é um potente analgésico derivado da tebaína, opióide alcalóide, com potência de 30 a 100 maior que a morfina. Apresenta atividade agonista parcial de receptores opióides do tipo μ (μ - OP3) e antagonistas de receptores kappa (κ - 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).

Dentre os analgésicos opióides, a buprenorfina é o fármaco mais utilizado em pequenos animais no Reino Unido, onde é licenciada para uso em gatos, e um dos mais populares em diversos países, como a França, Austrália, Finlândia, Nova Zelândia e África do Sul (Lascelles et al., 1999; Joubert 2001, 2006; Raekallio et al., 2003; Hugonnard et al., 2004; Williams et al., 2005). Este opióide é caracterizado por apresentar períodos de latência de 30min a 1 h e duração de 4 a 12 h, dependendo da dose e da via de administração (Robertson et. al., 2003a; Steagall et al., 2009). Uma propriedade característica da buprenorfina é a grande afinidade por seus receptores, o que a torna difícil de ser antagonizada (Cowan et al., 1977; Leander, 1988; Lizasoain et al., 1991). 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, 2009). Em estudos clínicos, a buprenorfina foi considerada superior à morfina e à oximorfona em gatos submetidos à onicectomias e cirurgias ortopédicas (Dobbins et al., 2002; Stanway et al., 2002). No entanto, os efeitos analgésicos deste fármaco foram inferiores clinicamente aos do cetoprofeno e do carprofeno em outros estudos (Slingsby & Waterman-Pearson, 1998; Mollenhoff et al., 2005).

Com base nas propriedades analgésicas e ausência de efeitos colaterais na espécie felina, alguns autores acreditam que a buprenorfina seja o opióide de eleição para uso em gatos (Robertson et al., 2005a) entretanto, estudos clínicos e experimentais, demonstram que a buprenorfina produz efeito analgésico variável em gatos. Alguns animais apresentam excelente analgesia, e outros demonstram dor no pós-operatório, ou efeito antinociceptivo pobre em estudos experimentais (Robertson et al., 2005a; Steagall et al., 2006, 2007, 2009). Esses resultados podem estar correlacionados à resposta do indivíduo ao tratamento, doses inapropriadas ou vias de administração inadequadas (Slingsby & Waterman-Pearson, 1998; Steagall et al., 2006, 2007; Taylor et al., 2007b).

O “efeito-teto” tipicamente descrito para opióides agonistas parciais ou agonistas-antagonistas, como a buprenorfina, é resultante de estudos dose-resposta, onde os resultados geraram um gráfico de uma curva em forma de “U”, também conhecida como curva dose-resposta em forma de sino. Conseqüentemente, doses menores podem produzir uma eficácia analgésica maior, enquanto que doses elevadas podem diminuí-la (Cowan et al., 1977; Lizasoain et al., 1991; Walsh et al., 1994). Além disso, os estudos sugerem que a faixa de variação de doses, que estão próximas ao pico da curva, apresenta maior atividade antinociceptiva, enquanto que acima desta, há um declínio da atividade agonista e o aparecimento de uma atividade antagonista, o que poderia causar analgesia pobre (Dum & Herz, 1981; Pedersen et al., 1986). Contudo, estes conceitos são produtos de estudos farmacológicos desenvolvidos experimentalmente e, provavelmente, possuem pequena influência sobre o manejo da dor quando doses clínicas indicadas são utilizadas (Pedersen et al., 1986; Kato et al., 1990; Wang et al., 1993). Por exemplo, um estudo em cães, revelou que doses experimentais de 100 µg/kg administrados pela via intravenosa reduziram as respostas somato-simpáticas mediadas por fibras C e Aδ em 57,4% e 67,5%, respectivamente, enquanto que doses menores, como a de 20 µg/kg, reduziram as respostas em 72,1% e 75,4%, respectivamente. Portanto, doses maiores do opióide causariam uma redução cada

vez menor das respostas somato-simpáticas, e provavelmente, em termos terapêuticos, o efeito teto exista, mas não em doses clínicas (Wang et al., 1993). Em felinos, a dose de 6 µg/kg não apresentou nenhum efeito sobre as respostas somato-simpáticas, mas o contrário ocorreu com a dose de 60 µg/kg, e este efeito foi antagonizado apenas com doses acima de 300 µg/kg (Kato et al., 1990), portanto não relacionadas às doses clínicas da buprenorfina em gatos, que varia de 10 a 40 µg/kg.

2.2.2 Vias de administração da buprenorfina em gatos

Em felinos domésticos, por muitas vezes, a administração de fármacos pela via subcutânea (SC) é a de eleição, devido ao menor estresse e dor à injeção e maior facilidade para aplicação do que outras vias, tais como a intravenosa (IV) e a intramuscular (IM) (Steagall et al., 2006, 2007). Porém, a via de administração pode influenciar o período de latência e de ação, além da intensidade do efeito, devido às diferenças farmacocinéticas relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo e excreção (Taylor et al., 2001). Apesar disso, pouco se sabe da influência da via de administração sobre a farmacodinâmica da buprenorfina em gatos.

Alguns estudos recentes demonstraram que a hidromorfona possui período de latência semelhante tanto pela via IV quanto pela via IM. 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 salivação foi maior quando a hidromorfona foi administrada pela via SC do que pela via IM (Robertson & Taylor, 2004; Wegner et al., 2004).

No caso da buprenorfina, uma série de estudos utilizando o mesmo aparelho de mensuração do limiar nociceptivo térmico (LNT) permitiu a comparação entre os tratamentos, doses e vias de administração na espécie felina (Taylor et al., 2001; Robertson et al., 2003a, b, 2005b; Steagall et al., 2006, 2007; Murrell et al., 2007). Conclui-se que estas duas últimas variáveis são de grande relevância para o efeito analgésico deste opióide. Por exemplo, mesmo com concentrações plasmáticas semelhantes de buprenorfina, os felinos apresentaram um LNT máximo por volta de 54°C após a administração IV, 51°C após administração pela via sublingual e IM (Robertson et al., 2003b, 2005b), e por volta de 45°C após a via SC (Steagall et al.,

2006, 2007). Os LNT não foram alterados após o uso do emplastro de buprenorfina, mesmo quando concentrações plasmáticas do fármaco relacionadas à analgesia em outros estudos, foram alcançadas (Murrell et al., 2007).

Da mesma forma, 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 mecânico (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 do efeito analgésico (Steagall et al., 2006).

Os dados apresentados sugerem que a via de administração da buprenorfina é importante para que se atinja o sítio de ação. Pela via SC, o fármaco possivelmente seja absorvido de forma mais lenta em relação a outras vias, e, talvez, não atinja gradientes de concentração elevados, necessários para sua entrada na sua biofase, mesmo que em alguns casos, sejam alcançados níveis plasmáticos constantes e que perdurem por um certo período (Steagall et al., 2006, 2007; Murrell et al., 2007)

2.3 Administração de opióides pela via peridural

Os receptores opióides estão presentes em altas concentrações na lâmina I and II do corno dorsal da medula espinhal. Ao se ligarem aos seus receptores, os opióides inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios, tais como a substância P, das fibras do tipo C, e em menor extensão, das fibras A δ (Yaksh et al., 1994). Desta forma, há o bloqueio da transmissão nociceptiva ascendente para o SNC. Nestes casos, as fibras B e A β não são afetadas, e portanto, o tônus vascular e as modalidades sensoriais (toque e pressão) permanecem intactas. Com isso, não há a perda da propriocepção ou a ocorrência de bloqueio motor (Yaksh, 1984).

O uso sistêmico de opióides pode causar efeitos colaterais, tais como bradicardia, depressão respiratória, náusea, vômito, retenção urinária e constipação (Pascoe, 2000; Roberston & Taylor, 2004). A descoberta de receptores opióides na medula espinhal e a ocorrência de efeitos colaterais mínimos aumentaram a

utilização destes analgésicos pela via peridural em cães e gatos (Pascoe, 1997; Pascoe & Dyson, 1993; Golder et al., 1998; Smith & Yu, 2001; Robertson & Taylor, 2004). A administração peridural de morfina em cães e gatos produz analgesia tanto dos membros torácicos quanto pélvicos (Valverde et al., 1989), com duração entre 16 e 24h (Pascoe & Dyson, 1993; Smith & Yu, 2001; Robertson & Taylor 2004).

A administração peridural de analgésicos é amplamente utilizada para se produzir analgesia nos períodos trans e pós-operatório. Em geral, dependendo das características físico-químicas do analgésico, os fármacos administrados no espaço peridural chegam a circulação sistêmica por meio do fluxo sanguíneo local, ou são sequestrados pela gordura peridural, ou ainda absorvidos pelo fluido cérebro espinhal, que banha a medula espinhal. A duração da analgesia se torna prolongada e com a incidência de menores efeitos colaterais, em relação à administração de fármacos pela via sistêmica (Wetmore & Glowaski, 2000; Smith & Yu, 2001). Entre os benefícios da analgesia peridural podem se incluir o menor requerimento de anestésicos e analgésicos sistêmicos durante o trans-operatório, uma menor depressão cardiorrespiratória e melhor conforto do animal (Valverde et al., 1989; Valverde et al., 1991; Pascoe, 1997; Hansen, 2001).

Quando administrados pela via peridural, os perfis farmacocinético e farmacodinâmico dos opióides dependem de sua especificidade, afinidade, potência e eficácia ao se ligarem aos seus diferentes receptores (OP1, OP2 and OP3), o que resulta numa variedade de efeitos clínicos, dependentes do fármaco, dose, volume injetado e da espécie alvo (Pascoe, 2000). Fármacos altamente lipofílicos, tais como o fentanil, metadona, meperidina, sulfentanil e alfentanil, geralmente apresentam período curto de latência e ação (Tung & Yaksh, 1982; Crhubasik et al., 1993; Duke et al., 1994a, b). Nestes casos, a lipofilicidade pode aumentar a difusão do fármaco do espaço peridural para o tecido adiposo adjacente, que dependerá do teor lipídico ao redor do espaço, aumentando o tempo de residência médio e a meia-vida do fármaco (Duke et al., 1994a; Valverde, 2009). Entretanto, o seqüestro dos fármacos com alto coeficiente de partição lipídica para as camadas de gordura podem prolongar o período de ação, visto que a metabolização destes ocorre de forma mais lenta. Essa talvez seja uma das razões pela qual alguns fármacos lipofílicos, como a buprenorfina, possuam um período de ação prolongado (Tung & Yaksh, 1982; Smith & Yu, 2001).

A administração peridural de buprenorfina pode ser útil, visto que este opióide não relaxa o músculo detrusor da bexiga, fato que ocorre quando outros agonistas de receptores opióides do tipo μ (OP3), como a morfina, são administrados nesta via (Pascoe, 1997; Hansen, 2001; Smith & Yu, 2001). Teoricamente, a buprenorfina oferece algumas vantagens em relação à morfina para a analgesia peridural, tais como baixo custo, alta afinidade por receptores μ e por não possuir preservativos em sua formulação (Smith & Yu, 2001). Todavia, tanto a buprenorfina quanto a morfina, quando administradas pela via peridural, foram eficazes na analgesia pós-operatória em cães (Smith & Yu, 2001) e no homem (Wolff et al., 1986) e uma maior incidência de efeitos colaterais ocorreu após a morfina apenas no homem (Wolff et al., 1986). Durante o teste da retirada da cauda em ratos, a buprenorfina administrada por via peridural produziu efeitos antinociceptivos moderados (Morimoto et al., 2001), e em cães e gatos, tem sido utilizada em cistotomias ou nos casos que requerem analgesia da área pélvica, principalmente quando a retenção urinária é extremamente indesejável (Hansen, 2001). No homem, a administração de buprenorfina pela via peridural foi eficaz no tratamento da dor em pacientes com fraturas múltiplas de costela. Além disso, as bombas de infusão, de custo oneroso, não foram necessárias e a função ventilatória foi melhor, sem a ocorrência de retenção urinária ou depressão respiratória, como ocorre com o uso da morfina (Govindarajan et al., 2002).

3. Justificativa

Recentemente, tem sido dada uma maior atenção ao manejo da dor em felinos (Taylor, 2003; Taylor & Robertson, 2004), contudo o conhecimento farmacológico dos analgésicos opióides ainda é limitado. Desta forma, estudos relacionados à dor e analgesia são fundamentais para melhor entender o uso de analgésicos e auxiliar o desenvolvimento de técnicas e protocolos analgésicos que contribuam para o manejo da dor aguda e crônica nos felinos domésticos.

Um estudo da relação entre dose-resposta e efeitos antinociceptivos de doses clínicas da buprenorfina (0,01 e 0,02 mg/kg), com o modelo experimental já validado para gatos (Dixon et al., 2002, 2007), assim como com doses mais elevadas (0,04 mg/kg), não utilizadas rotineiramente, poderia elucidar, ou ao menos indicar a menor dose que apresente a maior eficácia analgésica. Como citado anteriormente, a maioria dos estudos propõe que doses baixas promovem uma alta atividade agonista da buprenorfina. Assim, o estudo apresenta relevância clínica e pode auxiliar no tratamento da dor em gatos, visto que o “efeito-teto” da buprenorfina em gatos é desconhecido.

Como citado anteriormente, alguns estudos sugerem que a via de administração pode influenciar o período de latência e de ação, além da intensidade de analgesia da buprenorfina em gatos (Taylor et al., 2001; Robertson et al., 2003b, 2005b; Steagall et al., 2006, 2007). Entretanto, não há relatos na literatura de um único estudo que compare os efeitos antinociceptivos da buprenorfina administrada por diferentes vias sob condições experimentais e sem o efeito de outros fármacos anestésicos e analgésicos. Portanto, clinicamente, apesar da via SC ser de eleição em muitos casos, é fundamental que se conheça a via de administração que resulte em menor período de latência, maior intensidade de analgesia e maior período de ação, sem que se produzam efeitos colaterais.

Em relatos prévios, a buprenorfina produziu analgesia ou antinocicepção pobres e acredita-se que esses resultados poderiam estar associados não apenas com a variabilidade individual, mas também à doses inadequadas ou vias de administração inadequadas para o tratamento da dor (Slingsby & Waterman-Pearson, 1998; Steagall et al., 2006, 2009; Taylor et al., 2007a). O conhecimento da dose “ideal” de buprenorfina para uso em gatos, assim como a via de administração que produza máxima antinocicepção, mensurada por meio dos LNT e LNM,

provavelmente diminuiria a variabilidade nos resultados em estudos com a buprenorfina em gatos no futuro.

A analgesia peridural reduz a morbidade em pacientes críticos, diminui a dor e se apresenta como alternativa viável e técnica adjuvante analgésica para o pós-operatório cirúrgico (Wetmore & Glowaski, 2000; Hansen, 2001). A administração de opióides pode ser realizada por meio de um cateter peridural, de maneira segura e prolongada, como por exemplo, nos animais com dor crônica de origem oncológica (Pascoe, 1997), o que permite a administração de bolus ou de infusões contínuas de analgésicos (Hansen, 2001).

Em gatos, a injeção peridural é tecnicamente mais difícil do que em cães, devido ao espaço peridural ser menor e o *filum terminale* ter sua terminação mais caudal (Lamont, 2002). Mesmo assim, a administração de analgésicos por essa via possui grande valor em felinos, assim como em outras espécies, particularmente em casos eletivos ou animais em unidade de terapia intensiva com dor severa (Wetmore & Glowaski, 2000; Adetunji et al., 2002).

Apesar dos anestésicos locais serem capazes de produzir uma potente analgesia quando administrados pela via peridural, seu período de ação é curto e há perda da função motora, bloqueio simpático e hipotensão dose-dependente. Desta forma, a administração é contra-indicada nos pacientes em choque, com hipovolemia ou septicemia (Morimoto et al., 2001). Informações referentes ao uso da buprenorfina pela via peridural ainda são escassas, principalmente em gatos (Pypendop et al., 2008). Estudos clínicos e experimentais em felinos seriam importantes para definir as vantagens e desvantagens da buprenorfina administrada pela via peridural em relação ao seu uso sistêmico.

De acordo com o exposto, este trabalho se justifica por relacionar os LNT e LNM com as vias de administração (peridural, IV, IM e SC), após um estudo dose-resposta da buprenorfina em gatos. Os resultados permitirão que se estabeleça uma ligação entre a eficácia e intensidade dos efeitos antinociceptivos com a dose e a via de administração da buprenorfina nesta espécie.

4. Objetivos e hipóteses

Este estudo deu seqüência à linha de trabalho que utilizou os métodos de mensuração dos LNT e LNM já validados e desenvolvidos para gatos e publicados anteriormente (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003a, 2005a, b, 2009; Lascelles & Robertson, 2004a, b; Wegner et al., 2004; Wegner & Robertson, 2004; Pypendop et al., 2006a, b, 2008a; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Johnson et al., 2007; Murrell et al., 2007; Taylor et al., 2007a; Slingsby & Taylor, 2008), com os objetivos de:

- 1) comparar os efeitos antinociceptivos de diferentes doses de buprenorfina administradas pela via intravenosa e observar a existência ou não de um efeito-teto;
- 2) comparar os efeitos antinociceptivos da buprenorfina quando administrada pelas vias IV, SC, IM;
- 3) determinar de forma isolada os efeitos antinociceptivos da buprenorfina pela via peridural.

Desta forma foram testadas as seguintes hipóteses:

- 1) a buprenorfina apresenta uma curva dose resposta crescente (negativa da hipótese: curva dose-resposta em forma de sino, ou seja, haveria um efeito antinociceptivo crescente com o aumento da dose e ao se atingir o efeito teto, o aumento da dose reduziria o efeito antinociceptivo);
- 2) a via de administração interfere nos efeitos antinociceptivos da buprenorfina, (negativa da hipótese: a via de administração não interfere nos efeitos antinociceptivos, desta forma qualquer via poderia ser usada clinicamente);
- 3) a buprenorfina por via peridural produz intensa antinocicepção de longa duração (negativa da hipótese: a administração peridural de buprenorfina não produz antinocicepção de maneira significativa e tão pouco de longa duração)

Este estudo procurou consolidar o método de cateterização peridural em felinos domésticos para modelo experimental na área de dor por meio do uso da via de acesso vascular.

5. Materiais e Métodos

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp (protocolo número 568-2006) e pelo Animal Care Committee da Western College of Veterinary Medicine, Universidade de Saskatchewan (protocolo número 20060074).

5.1 Animais

Todos os animais foram adotados ao final do estudo.

5.1.1 Primeira e segunda fase

Ambas as fases foram realizadas na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp – Campus de Botucatu. Na primeira fase, oito gatos adultos (sete fêmeas e um macho), com peso entre 2,9 e 4,7 kg (média $\pm$ desvio padrão; $3,8 \pm 0,6$ kg) foram utilizados. Na segunda fase, seis gatos adultos (cinco fêmeas e um macho), com peso entre 3,9 e 4,8 kg (média $\pm$ desvio padrão; $4,1 \pm 0,5$ kg) foram utilizados, sendo que os mesmos já haviam participado da primeira fase do estudo. A idade precisa dos animais não era conhecida, visto que estes foram adotados ou trazidos à Faculdade quando ainda filhotes ou jovens adultos.

Os animais foram alocados de acordo com as normas da Comissão de Ética e Experimentação Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Unesp – Campus de Botucatu, em local com ventilação natural e com área de sol, equipado com dormitórios, brinquedos, arranhadores e bacias com areia higiênica. Os gatos foram alimentados com ração comercial seca para felinos¹ e água fornecida à vontade. Exclusivamente durante os dias de estudo, os animais permaneceram em gaiolas individuais com 80 cm de altura, 60 cm de comprimento e 60 cm de largura, equipadas com brinquedos, camas, local para defecação e micção, arranhadores, num ambiente limpo e confortável. Durante o estudo, os gatos foram alimentados da mesma forma, com adição de ração úmida² e água à

¹ Cat Chow, Ralston Purina do Brasil Ltda., Ribeirão Preto, S.P., Brasil.

² Whiskas, Masterfoods Brasil Alimentos Ltda., Mogi Mirim, SP, Brasil

vontade. Antes do início do estudo, todos os felinos foram vacinados contra *Chlamydia psittacii*, panleucopenia, calicivirose e rinotraqueíte felinas³; desvermifugados⁴, e medicados com ectoparasiticida tópico⁵. Foram realizados hemograma completo, perfis bioquímicos renal e hepáticos anteriormente ao início de cada fase, além dos exames físicos periódicos que ocorreram durante toda a pesquisa. Caso fosse detectada qualquer alteração paramétrica ou no estado de higidez do animal, este era isolado e submetido ao tratamento clínico devido, ou se fosse o caso, excluído do estudo. Além disso, todos os animais foram testados para imunodeficiência e leucemia felina por meio da reação em cadeia da polimerase, e os testes foram negativos para ambas as doenças.

Os animais foram visitados quase que diariamente pelos pesquisadores, que realizaram inspeção das condições gerais do ambiente e do comportamento de todos os animais, assim como acariciavam e escovavam os animais, visando diminuir o estresse e aumentar o bem estar. Os animais utilizados na primeira e segunda fase do estudo já estavam treinados, aclimatizados e familiarizados às gaiolas e aos aparelhos de mensuração do LNT e LNM, devido a realização de estudos anteriores (Dixon et al., 2007; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Taylor et al. 2007a).

5.1.2 Terceira fase

A terceira fase do estudo foi realizada no Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan, na cidade de Saskatoon, Canadá; durante a visita do autor. Utilizaram-se oito gatos adultos (duas fêmeas e seis machos), com peso entre 2,6 a 7,4 Kg (média $\pm$ desvio padrão; $4,7 \pm 1,5$ kg) e idade entre 2,3 e 7,7 anos (média $\pm$ desvio padrão; $4,5 \pm 1,7$ anos). Os animais foram alocados de acordo com as normas do Canadian Council for Animal Care Guidelines em local com ventilação e temperatura controladas e regime de luz de 12 h, equipado com dormitórios, brinquedos, arranhadores e bacias com areias higiênica. Os gatos foram alimentados com ração comercial seca para felinos e com ração úmida uma

³ Feline 4, Merial Saúde Animal Ltda., Campinas, SP, Brasil.

⁴ Drontal® Gatos, Bayer S.A., Campinas, SP, Brasil.

⁵ Frontline® Plus, Merial Saúde Animal Ltda, Campinas, SP, Brasil.

vez ao dia, além de água fresca fornecida à vontade. Antes do início do estudo, todos os felinos foram vacinados contra *Chlamydia psittacii*, panleucopenia, calicivirose e rinotraqueíte felinas⁶; desvermifugados com pirantel⁷ e medicados com ectoparasiticida tópico⁸. Foram realizados hemograma completo, perfis bioquímicos renal e hepáticos anteriormente ao início do estudo, além dos exames físicos periódicos que ocorreram durante toda a pesquisa. Além disso, todos os animais foram testados para imunodeficiência e leucemia felina por meio da reação em cadeia da polimerase para serem incluídos na pesquisa. Os animais foram visitados diariamente pelos pesquisadores, que inspecionaram as condições gerais do ambiente e o comportamento dos gatos, assim como os acariciaram, para diminuir o estresse e aumentar o bem estar. Os animais utilizados neste estudo já estavam treinados, aclimatizados e familiarizados às gaiolas e aos aparelhos de mensuração do LNT e LNM, devido a um estudo realizado anteriormente (Millette et al., 2008).

Quatro semanas antes do início do estudo realizado por Millette et al. (2008), os gatos foram levados diariamente ao laboratório experimental e colocados em suas gaiolas individuais por duas a três horas, onde foram acariciados e receberam ração úmida. Duas semanas antes do início do estudo, ambos os aparelhos para mensuração do LNT e LNM foram colocados diariamente sobre os animais, mas não testados, por duas horas. Em seguida, o observador (PVMS) realizou um estudo das respostas dos animais aos estímulos nociceptivos, a cada 30 min durante 3 h. Desta forma, os gatos foram aclimatizados ao local e familiarizados com os aparelhos. Além disso, o observador pode se familiarizar com as respostas individuais dos animais. Ao final de cada dia, os gatos foram levados de volta a sua habitação.

⁶ Eclipse 3, Schering-Plough Animal Health, Omaha, NE, E.U.A.

⁷ Pyran 35, Vetoquinol, Lavaltrie, QB, Canadá.

⁸ Frontline® Plus, Merial Limited, Duluth, GA, E.U.A.

5.2 Mensuração dos LNT e LNM

Os dois estímulos nociceptivos foram aplicados sempre pelo mesmo observador (PVMS), tomando o cuidado para que os animais não estivessem dormindo ou comendo. Os LNT e LNM foram avaliados respectivamente, por meio da aplicação de um estímulo nociceptivo térmico e mecânico de natureza suave e transitória, conforme descrito a seguir e de acordo com a literatura (Dixon et al., 2002, 2007).

5.2.1 Limiar nociceptivo térmico

Os LNT foram mensurados por meio de um sistema desenvolvido especificamente para gatos por Dixon et al. (2002), de tal forma 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 sensor de temperatura ($10 \text{ mV}/^{\circ}\text{C}$), justapostos a um mangüito de pressão neonatal modificado (figura 1), foi posicionado em volta do tórax do gato, por meio de uma cinta elástica (figura 2). O mangüito foi inflado até 100 mmHg para assegurar o contato consistente entre a pele e o dispositivo. Antes da realização dos estímulos nociceptivos, o dispositivo foi 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.

Respeitou-se um período de 20 min até que o dispositivo atingisse a temperatura basal da pele, a qual foi mensurada e registrada antes da aplicação do estímulo. Em seguida, o elemento de calor foi acionado, por meio de um botão em uma das mãos do observador, com elevação da temperatura em $0,6^{\circ}\text{C}$ por segundo. O estímulo foi imediatamente interrompido, ao pressionar o mesmo botão quando o animal apresentou tremores de pele, pulou para frente, tentou morder o cabo ou vocalizou. A temperatura ($^{\circ}\text{C}$), na qual o gato reagiu, foi 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, o 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).

5.2.2 Limiar nociceptivo mecânico

O estímulo nociceptivo mecânico foi aplicado por meio de um bracelete plástico de 5 g colocado em volta da superfície craniolateral do antebraço, após a tricotomia do local, 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 justapostos a um mangüito de pressão arterial neonatal, rodeados por uma pequena almofada para que houvesse um contato maior entre o bracelete e a pele (figura 3). O mangüito foi conectado por meio de um tubo extensor de plástico, não complacente, a uma torneira de três vias e uma seringa de 30 mL, que foram conectadas a um transdutor de pressão (figura 4). O transdutor de pressão foi calibrado usando uma coluna de mercúrio, antes de cada tratamento, conforme descrito por Dixon et al., (2007). O bracelete foi colocado 30 min antes da aplicação do estímulo nociceptivo mecânico, sempre pelo mesmo observador.

O êmbolo da seringa, em uma das mãos do observador, foi empurrado manualmente (1,5 mL/segundo) até que o animal apresentasse alguma reação, tal como flexionar o membro anterior ou vocalizar (figura 4), conforme descrito por Dixon et al. (2007). Em seguida, a pressão foi registrada em volts por um voltímetro digital na mão oposta a da seringa e a pressão no mangüito, imediatamente liberada. Caso não ocorresse a reação do animal, um sistema de segurança para prevenção de injúrias era automaticamente ativado quando a seringa estivesse totalmente vazia, numa pressão máxima de 850 mmHg. Caso esta pressão fosse atingida, a pressão no mangüito era imediatamente liberada, da mesma forma.

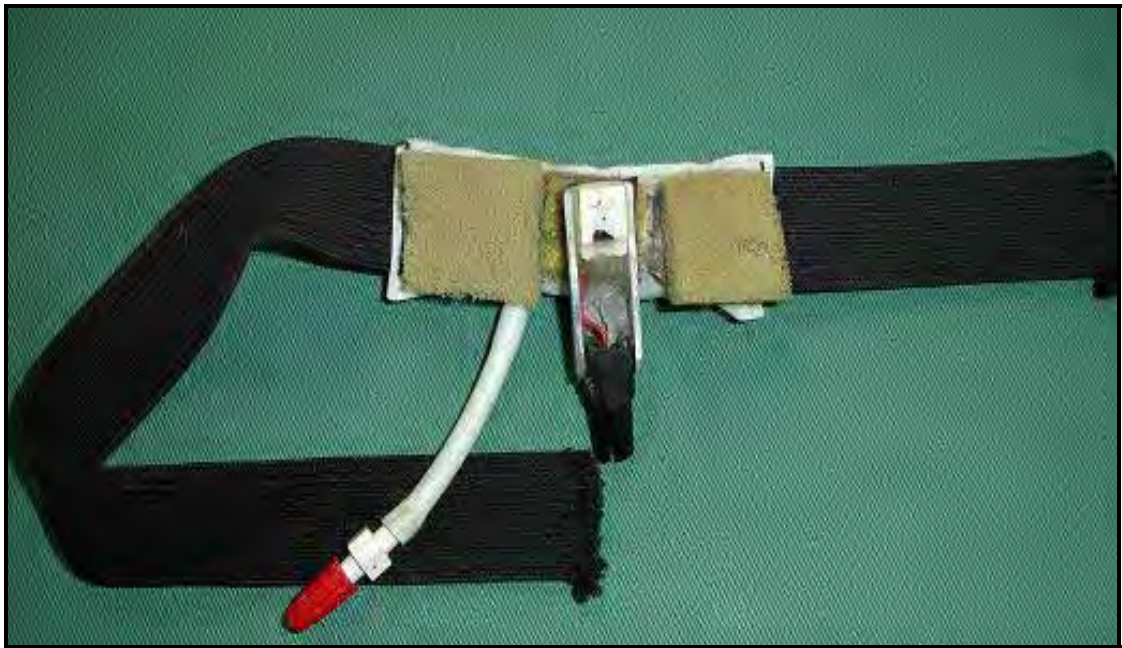


Figura 1 - Figura ilustrativa do dispositivo quadrado contendo um elemento de calor e um sensor de temperatura, justapostos a um mangüito de pressão neonatal modificado, fixado por meio de um velcro



Figura 2 - Dispositivo para realização do estímulo nociceptivo térmico fixado em volta 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

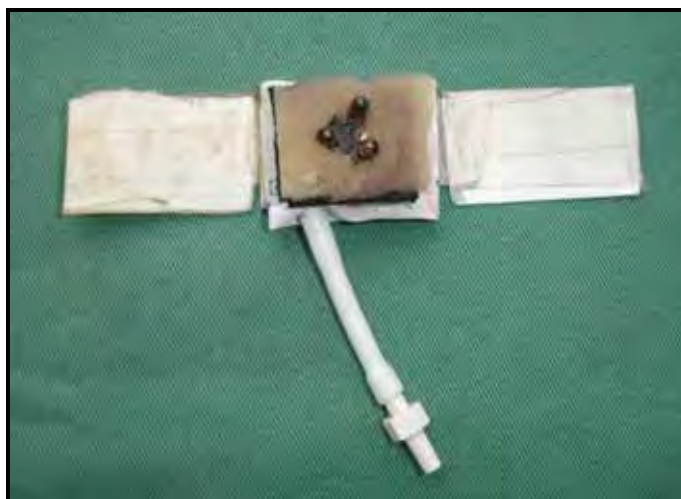


Figura 3 - Bracelete de plástico adaptado de um mangüito de pressão arterial neonatal número 2. Três pinos de 6 mm de comprimento com uma superfície chata de 2,4 mm de diâmetro, posicionados sob a forma de um triângulo de 10 mm de lado sob um pequeno pedaço de borracha, justaposto ao mangüito por meio 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 - Figura ilustrativa demonstrando o bracelete de plástico posicionado no antebraço esquerdo do animal “Magrela” para realização do estímulo nociceptivo mecânico. O mangüito foi conectado por meio de um tubo extensor de plástico a uma torneira de três vias e uma seringa de 30 mL, que foram conectados a um transdutor de pressão. O êmbolo da seringa, em uma das mãos do observador, foi empurrado manualmente (1,5 mL/segundo) até que o animal apresentasse alguma reação, tal como flexionar o membro. Neste momento, a pressão foi registrada em volts por um voltímetro digital na mão oposta a da seringa, e a pressão no mangüito, imediatamente liberada

5.3 Fases do estudo e tratamentos

Durante todas as fases, dois ou três gatos foram avaliados no mesmo dia, separados em gaiolas individuais, num estudo cego, aleatório e cruzado (neste caso, apenas para a primeira e segunda fase), com no mínimo uma semana de intervalo. Todos os tratamentos foram administrados após quatro mensurações basais dos LNT e LNM.

5.3.1 Primeira fase: Estudo dose-resposta da administração de diferentes doses de buprenorfina pela via IV.

Após tricotomia ao redor da veia cefálica, foi aplicado um creme anestésico tópico contendo 2,5% de lidocaína e 2,5% de prilocaína⁹ e a região foi coberta com uma bandagem elástica. Após as mensurações basais dos LNT e LNM no membro torácico oposto, a bandagem elástica foi removida e após anti-sepsia do local, introduziu-se um cateter 22-G¹⁰ na veia cefálica de cada gato, para ser conectado a um adaptador PRN. O cateter foi fixado ao membro por meio de esparadrapo.

Administrou-se 3 mL de solução de NaCl 0,9%¹¹ para confirmação da patência do cateter e a seguir foi administrado buprenorfina¹² pela via IV, nas doses de 0,01 (B1), 0,02 (B2) ou 0,04 (B4) mg/kg. Se necessário, o volume calculado de buprenorfina foi adicionado com solução de NaCl 0,9% até 1 mL. Após a injeção do fármaco, administrou-se 0,5 mL de solução de NaCl 0,9% para a lavagem do cateter, que a seguir foi retirado. Os tratamentos foram preparados por um observador não envolvido diretamente no estudo e foram administrados durante 30 segundos. A via IV foi escolhida nesse caso com o objetivo de minimizar eventuais variações na farmacocinética da buprenorfina.

Os LNT e LNM foram mensurados aos 15, 30, 45 min e 1, 2, 3, 4, 6, 8 e 10 h após a administração do tratamento. Além das mensurações dos limiares nociceptivos, os gatos foram observados quanto a possíveis efeitos adversos e comportamentais durante o estudo.

⁹ EMLA creme, Astrazeneca, Cotia, SP, Brasil.

¹⁰ Angyocath, Beckton-Dickinson, São Paulo, SP, Brasil.

¹¹ Cloreto de Sódio 0,9%, Aster Produtos Médicos Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

¹² Temgesic, Schering-Plough, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5.3.2 Segunda fase: efeitos antinociceptivos da buprenorfina após a administração IV, IM ou SC.

Após a realização de jejum alimentar, mas não hídrico, cada gato foi anestesiado em um câmara de acrílico com isoflurano¹³. Após a indução anestésica, um tubo endotraqueal de 4 mm foi introduzido na traquéia para manutenção anestésica com isoflurano por meio de um circuito de Bain. Após tricotomia e sob condições assépticas, um cateter 18 G de poliuretano¹⁴, de 4,5 cm de comprimento, foi introduzido na veia jugular, conectado a um adaptador PRN e suturado com fio de nylon 2-0¹⁵ para colheita de amostras de sangue para posterior análise da concentração plasmática de buprenorfina e seu estudo farmacocinético e farmacodinâmico¹⁶. Uma bandagem foi colocada na região cervical dos animais para proteção do cateter. Os animais foram extubados e se recuperaram da anestesia envolvidos em um cobertor dentro de suas gaiolas individuais. O procedimento foi realizado pelo menos 2 h antes das mensurações dos LNT e LNM e da administração dos analgésicos.

Após as mensurações basais, administrou-se 0,02 mg/kg de buprenorfina IV, por meio do cateter inserido na veia jugular, ou IM, na musculatura epaxial, ou SC, entre as duas escápulas. O volume calculado de buprenorfina foi adicionado com solução de NaCL 0,9% até 0,5 mL. Os tratamentos foram preparados por um observador não envolvido diretamente no estudo e injetados durante 30 segundos quando administrados pela via IV. A dose utilizada nessa fase do estudo foi baseada nos resultados da primeira fase, na qual a dose de 0,02 mg/kg produziu efeitos antinociceptivos superiores a dose de 0,01 mg/kg. Apesar da dose de 0,04 mg/kg também ter produzido efeitos antinociceptivos de boa intensidade e longa duração, os efeitos comportamentais nesse grupo (B4) impediram uma clara

¹³ Isothane, Baxter, São Paulo, SP, Brasil.

¹⁴ Insyte/BD, Beckton-Dickinson, São Paulo, SP, Brasil.

¹⁵ Nylon USP 2-0, Brasuture, São Paulo, SP, Brasil.

¹⁶ Não foi possível a importação do padrão da buprenorfina para a análise das concentrações plasmáticas do fármaco por HPLC e posterior estudo farmacocinético-farmacodinâmico da buprenorfina quando administrada por diferentes vias de administração. As amostras plasmáticas estão congeladas para possível exportação destas no futuro e finalização desta parte do estudo.

avaliação dos LNT e LNM em alguns animais, e por isso, os autores optaram pelo uso da dose de 0,02 mg/kg na segunda fase.

As amostras de sangue foram colhidas da veia jugular imediatamente antes, 5, 10, 15, 30, 45 min, e 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 h após a injeção. O volume de sangue colhido durante o período de 24 h foi menor que 10% do volume total de sangue do animal, ou seja entre 1 e 1,5 mL por amostra, e foi repostado com um volume igual de solução de NaCl 0,9%. As amostras de sangue foram colhidas em tubos contendo heparina lítica¹⁷ e o plasma foi separado por centrifugação. O plasma obtido foi armazenado a uma temperatura de -20°C. Após 1 h da administração do tratamento, o cateter foi preenchido com solução heparinizada após cada colheita de sangue até o fim do estudo (24 h), momento no qual este foi retirado da veia jugular. A colheita de sangue foi realizada sempre imediatamente antes da realização do estímulo nociceptivo.

Os LNT e LNM foram mensurados 15, 30, 45 min e 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 h após a administração do tratamento. Além das mensurações dos limiares nociceptivos, os gatos foram observados quanto a possíveis efeitos adversos e comportamentais durante o estudo.

5.3.3 Terceira fase: Efeitos antinociceptivos da buprenorfina após administração pela via peridural.

Após as mensurações basais, cada gato recebeu pela via peridural 0,02 mg/kg de buprenorfina¹⁸, 0,01 mg/kg de medetomidina¹⁹ ou 0,01 mg/kg de buprenorfina e 0,005 mg/kg de medetomidina associados na mesma seringa. Para fins didáticos, apenas os resultados relevantes ao grupo que recebeu a administração peridural de buprenorfina isolada foi apresentado, visto que os dois outros grupos fizeram parte de um diferente estudo.

As injeções pela via peridural foram realizadas sob condições assépticas, com uma agulha de Huber²⁰, por meio da via de acesso vascular inserida na região

¹⁷ BD Vacutainer, Beckton Dickinson, São Paulo, SP, Brasil.

¹⁸ Buprenex, Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc., Richmond, VA, EUA.

¹⁹ Domitor, Pfizer Canada Inc., Kirkland, QB, Canadá.

²⁰ PosiGrip Huber Point Needle, 22G, ¾ inch length, Access Technologies, Skokie, IL, EUA.

subcutânea do gato (figuras 5 e 7). O volume calculado do fármaco foi adicionado de solução de NaCl 0,9%²¹ até 0,2 mL/kg, volume similar a estudos realizados previamente (Branson et al., 1993). Após a administração do fármaco, 0,2 a 0,25 mL de solução fisiológica 0,9%, correspondente ao espaço morto, foi injetado para lavagem do cateter. Tal volume foi previamente mensurado durante a implantação do cateter, e anotado para cada gato. Os LNT e LNM foram mensurados aos 15, 30, 45 min e 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 e 24 h após a administração do tratamento. Além das mensurações dos limiares nociceptivos, os gatos foram observados quanto possíveis efeitos adversos e comportamentais durante o estudo.

5.3.3.1 Implantação do cateter de via de acesso vascular pela via peridural

O método de implantação crônica do cateter de via de acesso vascular em gatos pela via peridural foi descrito detalhadamente na literatura (Remedios & Duke, 1993; Duke et al., 1994a, 1994b), entretanto a técnica foi levemente alterada para o presente estudo.

A medicação pré-anestésica (MPA) foi realizada com 0,02 mg/kg de medetomidina e 0,1 mg/kg de hidromorfona²², injetados na musculatura epaxial dos gatos. Após tricotomia e anti-sepsia, intorduziu-se um cateter 22 G na veia cefálica. A indução anestésica foi realizada com propofol²³, na dose de 3-4 mg/kg IV. Após a intubação endotraqueal, a manutenção anestésica foi realizada com sevofluorano²⁴ em oxigênio, administrado por meio de um circuito de Bain. O fluxo de oxigênio foi ajustado em aproximadamente 300 mL/kg/min após a indução anestésica. Durante o trans-operatório, uma solução de ringer com lactato²⁵ foi administrada pela via IV, na taxa de 10 mL/kg/h. Os animais foram posicionados em decúbito esternal e mantidos durante todo o procedimento sobre um colchão térmico. A monitoração da pressão arterial e do eletrocardiograma foi realizada por meio de um Doppler ultrassônico e um monitor cardíaco, respectivamente.

²¹ 0.9% Sodium Chloride Injection USP, Hospira Healthcare Corporation, Montréal, QC, Canadá.

²² Sabex, Boucherville, QC, Canadá.

²³ Rapinovet, Schering-Plough, Animal Health, QC, Canadá.

²⁴ SevoFlo®, Abbott Limitée, Saint-Laurent, QC, Canadá.

²⁵ Normosol R, Hospira, Montreal, QC, Canadá

Após preparação cirúrgica da região cervical caudal até a região sacral, uma incisão de pele foi realizada entre a quinta vértebra lombar e a primeira vértebra sacral, com dissecção do subcutâneo e dos músculos epaxiais. Um pequeno pino intramedular inserido numa furadeira manual foi direcionado caudoventralmente para penetrar a lâmina dorsal da sexta vértebra lombar. A porção distal do cateter²⁶ foi inserida e direcionada caudalmente, de forma tal que a sua extremidade fosse implantada no espaço peridural lombo-sacro. Em seguida, uma incisão de pele foi realizada na linha média interescapular e a via de acesso vascular foi passada em sentido cranial através de um túnel subcutâneo (figura 5), conectando a região interescapular até a incisão lombar. Com o auxílio de uma agulha de Huber, 1 mL de solução fisiológica 0,9% foi administrado para assegurar a patência do cateter. O posicionamento correto do cateter foi observado por meio de um fluoroscópio, logo após a injeção de 0.5-1 mL de contraste²⁷ (figura 6). Utilizou-se uma cola de tecido para fixar o cateter à interface do osso. A via de acesso foi ancorada no subcutâneo, assim como na sutura das incisões de pele da região interescapular e lombo-sacra, utilizando-se pontos simples separados (figura 7). O espaço morto de cada cateter foi mensurado pelo cirurgião anteriormente a sua colocação para que se soubesse o volume correto de solução fisiológica 0,9% a ser utilizado para lavagem do cateter, após a injeção do fármaco.

Ao final da cirurgia, todos os animais receberam uma dose de hidromorfona (0,1 mg/kg) pela via IV e quatro horas depois, uma dose de buprenorfina (0,04 mg/kg) pela via IM. Todos os gatos receberam meloxicam²⁸ pela via SC por três dias. Logo após a indução anestésica, o antiinflamatório não-esteroidal foi administrado na dose de 0,3 mg/kg e nos dois dias seguintes, na dose de 0,1 mg/kg.

Sete dias após a cirurgia, o posicionamento correto do cateter foi novamente testado com a injeção de 0,2 mL de lidocaína 2%²⁹, produzindo paralisia reversível dos membros posteriores dos gatos. Sete dias após a injeção do anestésico local, portanto 14 dias após a implantação do cateter, os testes com a mensuração dos LNT e LNM foram iniciados.

²⁶ 5Fr 30 cm GPV Vascular Access Port, Access Technologies, Skokie, IL, EUA.

²⁷ Omnipaque, Sanofi Winthrop, Markham, ONT, Canadá.

²⁸ Metacam, Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc., St. Joseph, MO, EUA.

²⁹ Lidocaine HCl 2%, BIMEDA-MTC Animal Health Inc, Cambridge, ONT, Canadá.

Ao final dos estudos, os cateteres foram retirados (figura 7), sob anestesia geral e terapia analgésica, e os animais foram colocados para adoção.

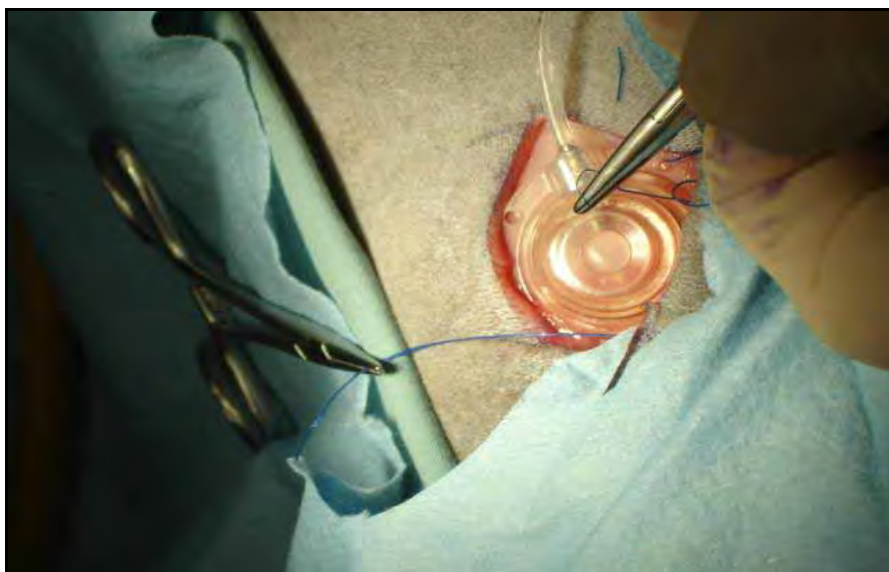


Figura 5 - Detalhe da via de acesso vascular sendo implantada na linha média interescapular do gato. Ao centro da via, nota-se o local onde as injeções no espaço peridural foram realizadas ao longo do estudo com o auxílio de uma agulha de Huber, semelhante a uma injeção subcutânea (vista dorsal)

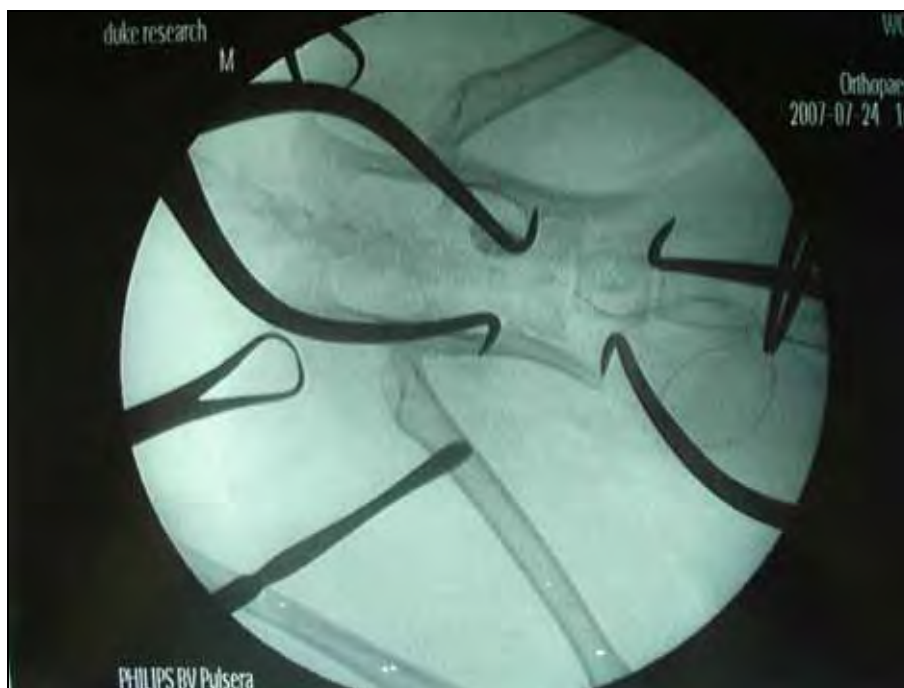


Figura 6 – Confirmação do posicionamento correto do cateter por meio de fluoroscopia, após a injeção de 0.5-1 mL de contraste. Pode-se observar a porção distal do cateter penetrando a lâmina dorsal da sexta vértebra lombar, de tal forma que a administração de buprenorfina ocorreu na região peridural lombo-sacra



Figura 7 - Vista dorsal do animal “Ringer” sob anestesia geral inalatória momentos antes da retirada cirúrgica do cateter. A via de acesso vascular pode ser observada ao longo do dorso do animal conectando a região interescapular até a incisão lombar no espaço peridural

5.4 Análise estatística

As diferenças entre os grupos foram avaliadas pela análise de variância (ANOVA) de duas vias, seguida do teste de Bonferroni ($P < 0,05$) por um software apropriado³⁰ (Petrie & Watson, 1999). Observou-se uma interação significativa entre tempo e os LNT e LNM, e com isso, os dados foram analisados por ANOVA para medidas repetidas, seguido do teste de Dunnett para comparações das alterações ao longo do tempo, dentro do mesmo grupo.

As comparações entre os grupos foram realizadas por meio da avaliação das médias dos limiares de delta T e delta M (Robertson et al., 2003a; Dixon et al., 2002, 2007; Steagall et al., 2006, 2007, 2008). O delta T e o delta M foram obtidos, respectivamente, da subtração dos LNT ou LNM depois do tratamento pelo LNT ou LNM antes do tratamento (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003a; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Slingsby & Taylor, 2008). 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). O nível de significância foi de $P < 0,05$.

Em ambos modelos de nocicepção, antinocicepção ou analgesia foi definida como os valores dos LNT ou dos LNM que excederam o intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os IC95% foram gerados para cada gato utilizando-se as médias e desvio-padrão produzidos pelos quatro LNT e LNM basais anteriores ao tratamento (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Taylor et al., 2007a; Slingsby & Taylor, 2008). Como os valores individuais de IC95% não são facilmente demonstrados num gráfico, a média destes valores foi utilizada como referência para indicar antinocicepção ou analgesia dos gatos tratados.

Esse método se mostrou mais sensível em detectar diferenças no que diz respeito ao período de latência, intensidade de antinocicepção e duração de ação

³⁰ Graphpad Prism software, version 4.00, Graphpad Software Inc., San Diego, CA, EUA.

de diferentes analgésicos, nos estudos os quais o aparelho de mensuração do LNT e LNM foram usados (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003a; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Taylor et al., 2007a; Slingsby & Taylor, 2008). A habilidade de métodos estatísticos tradicionais, como a análise de variância (ANOVA), em observar diferenças significativas entre grupos tratados com analgésicos é, muitas vezes, limitada, provavelmente pela grande variabilidade individual em resposta aos analgésicos. Tal variabilidade produz elevados desvio-padrões, especialmente quando não há a inclusão de um grupo controle, e um pequeno número (seis a oito) de animais é estudado.

De acordo com estudos prévios, o uso do IC95% para definir antinocicepção simula a performance clínica do fármaco analgésico e permite que comparações entre tratamentos analgésicos sejam mais eficazes (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003a; Steagall et al., 2006, 2007, 2008, 2009; Taylor et al., 2007a).

6. Resultados

6.1 Primeira fase

Não foram observados efeitos adversos ou sedação após a administração de qualquer dose de buprenorfina. Todos os gatos se alimentaram, defecaram e urinaram normalmente durante o período de teste. Observou-se uma resposta exacerbada ao contato humano entre 20-30 min até 4-6 h, após a administração da buprenorfina em todos os grupos, e midríase após 10-15 min da injeção dos tratamentos. Em todos os grupos os gatos apresentaram comportamento de euforia após a administração de buprenorfina. Os animais rolaram de um lado para o outro, miaram, afofaram com os membros torácicos e procuraram contato humano, muitas vezes se esfregando sobre a porta da gaiola ou sobre as mãos do observador. A aplicação de creme anestésico tópico permitiu a inserção percutânea do cateter na veia cefálica sem que os gatos apresentassem qualquer desconforto.

A média $\pm$ desvio padrão dos LNT e LNM basais foram $40 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$; $200 \pm 14\text{mmHg}$ (B1); $39,6 \pm 1,4^{\circ}\text{C}$; $200 \pm 58\text{mmHg}$ (B2); e $39,9 \pm 1,6^{\circ}\text{C}$; $192 \pm 40\text{mmHg}$ (B4). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos LNT e LNM basais ($P>0,05$) (figuras 8 e 9; tabelas 1 e 2).

Não houve aumento significativo da temperatura de pele dos animais ao longo do estudo ou entre os grupos ($P>0,05$). Os LNT aumentaram significativamente em relação aos limiares basais entre 15 min e 4 h após B1, entre 15 min e 2 h após B2, e entre 15 min e 8 h, exceto às 4 h, após B4 ($P<0,05$). Não houve diferença entre os grupos ($P>0,05$). O máximo aumento no LNT em relação ao basal foi $5,2 \pm 2,7^{\circ}\text{C}$ após B1, $5,1 \pm 3,9^{\circ}\text{C}$ após B2 e $5,4 \pm 3,3^{\circ}\text{C}$ após B4 a 1 h ($P<0,05$) (figura 8; tabela 1).

Os LNM não aumentaram significativamente após B1 ($P>0,05$). O máximo aumento no LNM em relação ao basal após B1 foi $92 \pm 91\text{mmHg}$ aos 30 min ($P>0,05$). Os LNM aumentaram significativamente em relação ao basal aos 15 e 45 min após B2, e entre 30 min e 2 h após B4 ($P<0,05$). Aos 45 min, os LNM foram significativamente maiores no grupo B2 quando comparado ao grupo B1 ($P<0,05$). O

máximo aumento no LNM em relação ao limiar basal foi $260 \pm 171\text{mmHg}$ aos 45 min após B2 e $209 \pm 116\text{mmHg}$ aos 30 min após B4 ($P < 0,05$) (figura 9; tabela 2).

Após a administração da buprenorfina, uma grande variabilidade individual na resposta dos gatos foi observada. Alguns animais apresentaram um aumento significativo dos limiares nociceptivos ou pelo contrário, apresentaram valores próximos aos valores basais. Essa variação ocorreu em diferentes gatos e em diferentes grupos e não foi associada a cor da pelagem dos animais. Após o tratamento, os LNT não foram mensurados em um gato do grupo B4 (“Bisco”). Os LNM não foram mensurados em um gato (“Alpinista”) do grupo B2 e dois gatos (“Magrela” e “Bisco”) do grupo B4. Isso ocorreu devido a maioria dos gatos se apresentarem eufóricos após a administração de buprenorfina, quando os animais rolaram, miaram e se esfregaram contra a gaiola ou mesmo no observador, além de muitas vezes quererem brincar com os aparelhos para mensuração dos LNT e LNM, possivelmente até os danificando. Nestes casos, os cabos e os dispositivos se enrolaram ao redor dos animais, e por muitas vezes foram desconectados, evitando danos ao aparelho. Assim, tais mudanças comportamentais impossibilitaram a mensuração dos LNT ou LNM nesses animais.

A média dos LNT ficaram acima do IC95%, indicando antinocicepção, dos 15 min às 10 h em todos os grupos. A média dos LNM ficaram acima do IC95% dos 15 min às 4 h em B1, dos 15 min às 8 h em B2 e dos 15 min às 10 h em B4 (figuras 8 e 9).

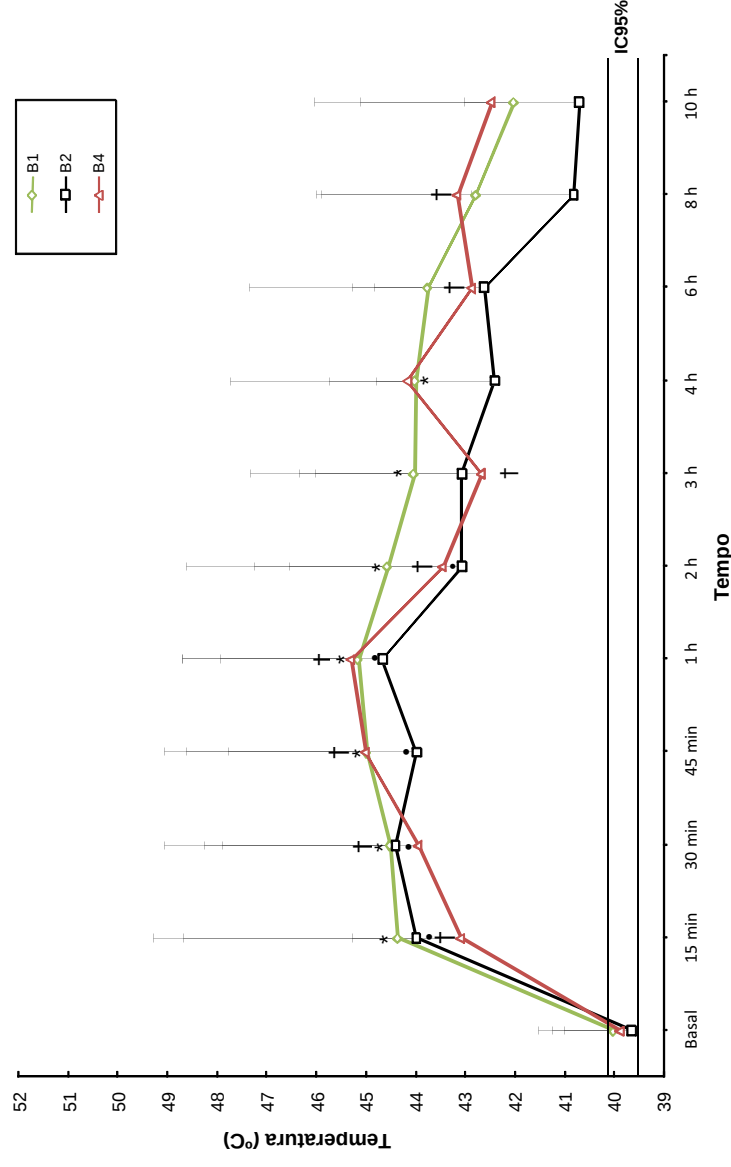


Figura 8 – Médias dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) em relação ao tempo, dos grupos tratados com 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg de buprenorfina pela via intravenosa. *Aumento significativo em relação ao basal no grupo B1. •Aumento significativo em relação ao basal no grupo B2. †Aumento significativo em relação ao basal no grupo B4 ($P < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os tratamentos ($P > 0,05$)

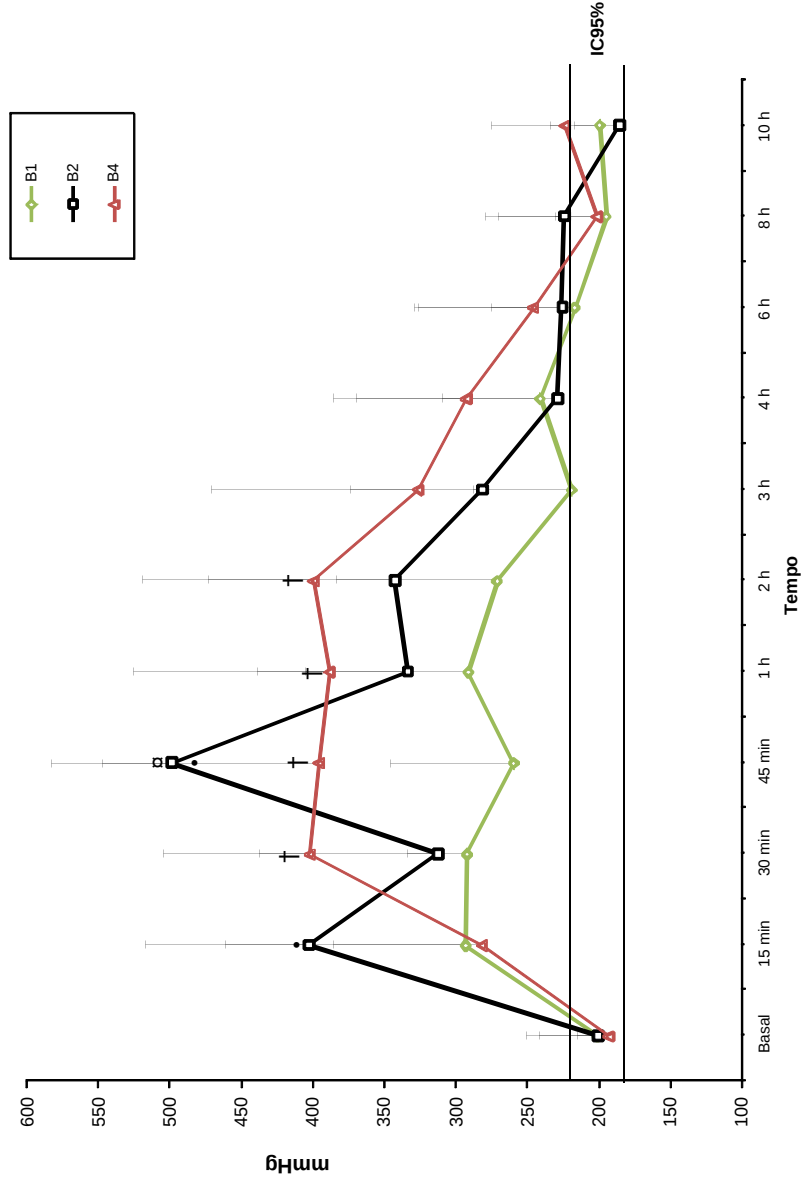


Figura 9 – Médias dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo, dos grupos tratados com 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg de buprenorfina pela via intravenosa. •Aumento significativo em relação ao basal no grupo B2. †Aumento significativo em relação ao basal no grupo B4 ($P < 0,05$). ‡Limiares nociceptivos mecânicos foram significativamente maiores no grupo B2 quando comparado ao grupo B1 ($P < 0,05$)

Tabela 1 – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos e de delta T dos limiares nociceptivos térmicos ($^{\circ}\text{C}$) dos animais tratados com buprenorfina nas doses de 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg pela via intravenosa. Não houve diferença significativa entre os grupos ($P>0,05$)

Momentos											
Grupos	Basal	15min	30min	45min	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h
B1	40,0 $\pm$ 1,2	43,9 $\pm$ 3,9*	44,5 $\pm$ 3,4*	44,9 $\pm$ 3,6*	45,1 $\pm$ 2,8*	44,6 $\pm$ 4,0*	44,0 $\pm$ 3,3*	44,0 $\pm$ 3,7*	43,7 $\pm$ 3,6	42,8 $\pm$ 3,2	42,0 $\pm$ 3,0
	0,0 $\pm$ 0,0	3,9 $\pm$ 4,0	4,5 $\pm$ 2,8	4,9 $\pm$ 3,1	5,1 $\pm$ 2,6	4,5 $\pm$ 3,7	4,0 $\pm$ 3,1	4,0 $\pm$ 3,0	3,7 $\pm$ 2,9	2,7 $\pm$ 2,8	2,0 $\pm$ 2,6
B2	39,6 $\pm$ 1,4	43,9 $\pm$ 5,3*	44,4 $\pm$ 4,6*	43,9 $\pm$ 5,1*	44,7 $\pm$ 4,0*	43,0 $\pm$ 4,2*	43,0 $\pm$ 3,3	42,4 $\pm$ 2,4	42,6 $\pm$ 2,7	40,8 $\pm$ 2,0	40,7 $\pm$ 2,3
	0,0 $\pm$ 0,0	4,4 $\pm$ 5,2	4,8 $\pm$ 4,9	4,3 $\pm$ 5,0	5,0 $\pm$ 3,8	3,4 $\pm$ 4,0	3,4 $\pm$ 2,4	2,7 $\pm$ 1,8	2,8 $\pm$ 1,7	1,2 $\pm$ 1,4	1,0 $\pm$ 1,7
B4	39,9 $\pm$ 1,6	43,0 $\pm$ 2,2*	43,9 $\pm$ 4,3*	45,0 $\pm$ 2,7*	45,3 $\pm$ 3,4*	43,4 $\pm$ 3,0*	42,7 $\pm$ 3,3*	44,1 $\pm$ 1,6*	42,8 $\pm$ 1,9*	43,1 $\pm$ 2,7*	42,4 $\pm$ 3,5
	0,0 $\pm$ 0,0	3,2 $\pm$ 1,9	4,0 $\pm$ 3,3	5,1 $\pm$ 1,9	5,4 $\pm$ 3,3	3,6 $\pm$ 2,5	2,8 $\pm$ 2,9	4,3 $\pm$ 1,4	3,1 $\pm$ 3,3	3,3 $\pm$ 2,6	2,6 $\pm$ 2,5

*Aumento significativo em relação ao basal ($P<0,05$)

Tabela 2 – Médias ± desvios padrão dos valores absolutos e de delta M dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) dos animais tratados com buprenorfina nas doses de 0,01 (B1), 0,02 (B2) e 0,04 (B4) mg/kg pela via intravenosa

Momentos											
Grupos	Basal	15min	30min	45min	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h
B1	200,3±14	292,8±93	291,8±42	259±87	290±114	270,6±112	218,3±69	240,5±687	216±59	194,3±36	198,7±35
	0,0±0,0	92±91	91±42	59±94	90±105	71±110	18±65	40±69	15±64	-6±48	-2±30
B2	200,8±59	402,9±181*	312,9±102	499,1±151*	333,6±120	342,9±120	281,4±48	228,5±77	226±81	224,1±78	185±52
	0,0±0,0	202±229	112±90	260±171•	132±127	142±111	80±59	27±35	24±69	23±93	-15±73
B4	192,5±40	281,3±114	402,3±125*	395,8±84*	388,4±106*	399,5±130*	326,3±190	292,5±157	246±103	201±46	223,4±31
	0,0±0,0	80±92	210±117	203±105	196±119	207±145	134±208	100±173	53±119	8±73	30±53

*Aumento significativo em relação ao basal (P<0,05)
•Aumento significativo no grupo B2 em relação ao grupo B1 (P<0,05)

6.2 Segunda fase

Não foram observados efeitos adversos ou sedação após a administração de buprenorfina em qualquer dos grupos. Todos os gatos se alimentaram, defecaram, urinaram normalmente durante o período de teste. A inserção do cateter na veia jugular para colheita de sangue ocorreu sem complicações.

Não houve aumento significativo da temperatura de pele dos animais ao longo do estudo em cada grupo ou entre os grupos ($P>0,05$). Os LNT aumentaram significativamente em relação aos limiares basais entre 15 min e 6 h após a administração IV e entre 30 min e 1 h após a administração IM ($P<0,05$). Não houve aumento significativo dos LNT após a administração SC de buprenorfina ($P>0,05$). O máximo aumento no LNT em relação ao basal foi $9,3 \pm 4,9^{\circ}\text{C}$ a 1 h após a administração IV ($P<0,05$); $4,6 \pm 2,8^{\circ}\text{C}$ aos 45 min após a administração IM ($P<0,05$); e $1,9 \pm 1,9^{\circ}\text{C}$ a 1 h após a administração SC ($P>0,05$). Aos 15 min e a 1, 2 e 3 h, os LNT foram significativamente maiores no grupo IV quando comparados ao grupo IM ($P<0,05$). Aos 15, 30, 45 min e a 1 e 2 h, os LNT foram significativamente maiores no grupo IV quando comparados ao grupo SC ($P<0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos IM e SC ($P>0,05$) (figura 10 e tabela 3).

A média dos LNT ficaram acima do IC95%, indicando antinocicepção, dos 15 min às 12 h após a administração IV, dos 30 min às 4 h, exceto às 3 h, após a administração IM, e dos 30 min às 4 h após a administração SC (figura 10).

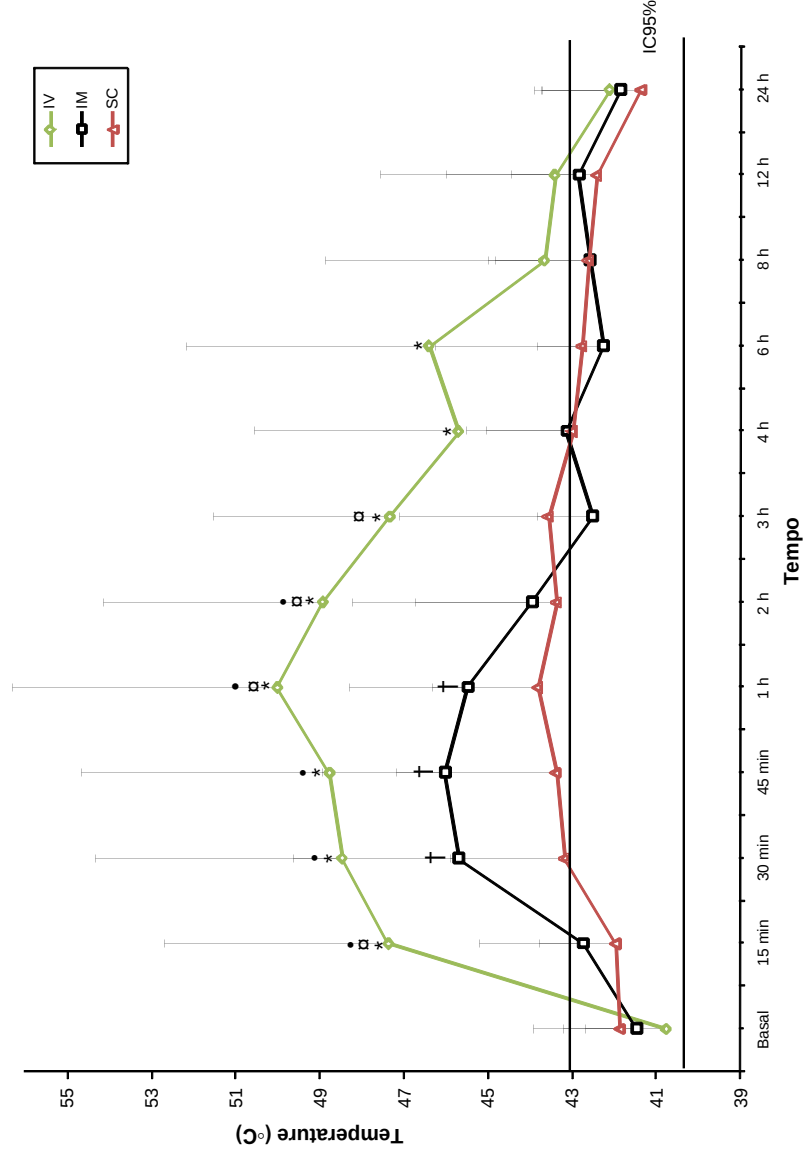


Figura 10 – Médias dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) em relação ao tempo, dos felinos tratados com 0,02 mg/kg de buprenorfina pelas vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea. *Aumento significativo em relação ao basal no grupo IV. †Aumento significativo em relação ao basal no grupo IM ($P < 0,05$). ‡Limiares nociceptivos térmicos foram significativamente maiores no grupo IV quando comparado ao grupo IM ($P < 0,05$). •Limiares nociceptivos térmicos foram significativamente maiores no grupo IV quando comparado ao grupo SC ($P < 0,05$). Não houve diferença significativa entre os grupos IM e SC ($P > 0,05$)

Tabela 3 – Médias ± desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) e de delta T dos animais tratados com buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg pela vias intravenosa (IV), intramuscular (IM) e subcutânea (SC)

Momentos												
Grupos	Basal	15min	30min	45min	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	24h
IV	40,7±1,9	47,4±5,3*□	48,4±5,9*	48,7±5,9*	50,0±6,3*□	48,9±5,2*□	47,3±4,2*□	45,7±4,8*	46,4±5,8*	43,6±5,2	43,4±4,2	42,1±1,8
	0,0±0,0	6,6±3,5	7,7±4,7	8,0±4,7	9,2±4,9	8,1±3,6	6,6±2,6	4,9±3,1	5,6±4,9	2,9±3,5	2,6±2,5	1,3±0,9
IM	41,4±1,7	42,7±3,9	45,7±3,9*	46±2,8*	45,5±2,8*	43,9±2,7	42,5±1,3	43,1±1,9	42,2±1,6	42,6±2,4	42,8±1,6	41,9±1,9
	0,0±0,0	1,3±1,6	4,2±3,7	4,6±2,8	4,0±3,2	2,5±2,9	1,0±1,3	1,7±2,4	0,8±1,2	1,1±1,4	1,4±2,5	0,4±1,2
SC	41,9±2,0	41,9±1,8	43,2±2,7	43,4±2,5	43,8±2,5	43,4±4,8	43,6±3,5	43,0±2,5	42,7±3,5	42,6±2,2	42,4±3,6	41,4±2,3
	0,0±0,0	0,1±1,7	1,3±1,9	1,5±2,7	1,9±1,9	1,5±4,2	1,7±2,4	1,1±1,7	0,9±3,5	0,7±1,8	0,5±3,1	-0,5±1,6

*Aumento significativo em relação ao basal ($P<0,05$)
□ Aumento significativo no grupo IV em relação ao grupo IM ($P<0,05$)
• Aumento significativo no grupo IV em relação ao grupo SC ($P<0,05$)

6.3 Terceira fase

Não foi observada nenhuma complicação cirúrgica no pós-operatório dos animais. As vias de acesso vascular permaneceram viáveis até sua retirada cirúrgica, quatro meses após o seu implante.

Não foram observados efeitos adversos após a administração de buprenorfina. Todos os gatos se alimentaram, defecaram e urinaram normalmente durante o período de teste. Após 45 min da administração de buprenorfina, três gatos apresentaram leve sedação. Sete gatos apresentaram comportamento de euforia. Os animais rolaram ao redor da gaiola, ronronaram e afofaram com os membros torácicos à partir de 2 h após a administração do tratamento. Esse comportamento foi observado em 6 gatos após 24 h da injeção peridural do fármaco.

Não houve aumento significativo da temperatura de pele dos animais ao longo do estudo ($P > 0,05$). Os LNT aumentaram dos 30 min a 1 h ($P < 0,05$) após a administração peridural de buprenorfina. O máximo aumento no LNT em relação ao basal foi de $3,4 \pm 3,2^{\circ}\text{C}$ a 1 h ($P < 0,05$) (figura 11 e tabela 4).

Os LNM aumentaram dos 45 min às 2 h ($P < 0,05$) após a administração peridural de buprenorfina. O máximo aumento no LNM em relação ao basal foi de $274 \pm 185\text{mmHg}$ aos 45 min ($P < 0,05$) (figura 12 e tabela 5).

A média dos LNT ficaram acima do IC95%, indicando antinocicepção, dos 15 min às 24 h após a administração peridural de buprenorfina (figura 11). A média dos LNM ficaram acima do IC95%, indicando antinocicepção, dos 15 min às 24 h, exceto às 6 h (figura 12).

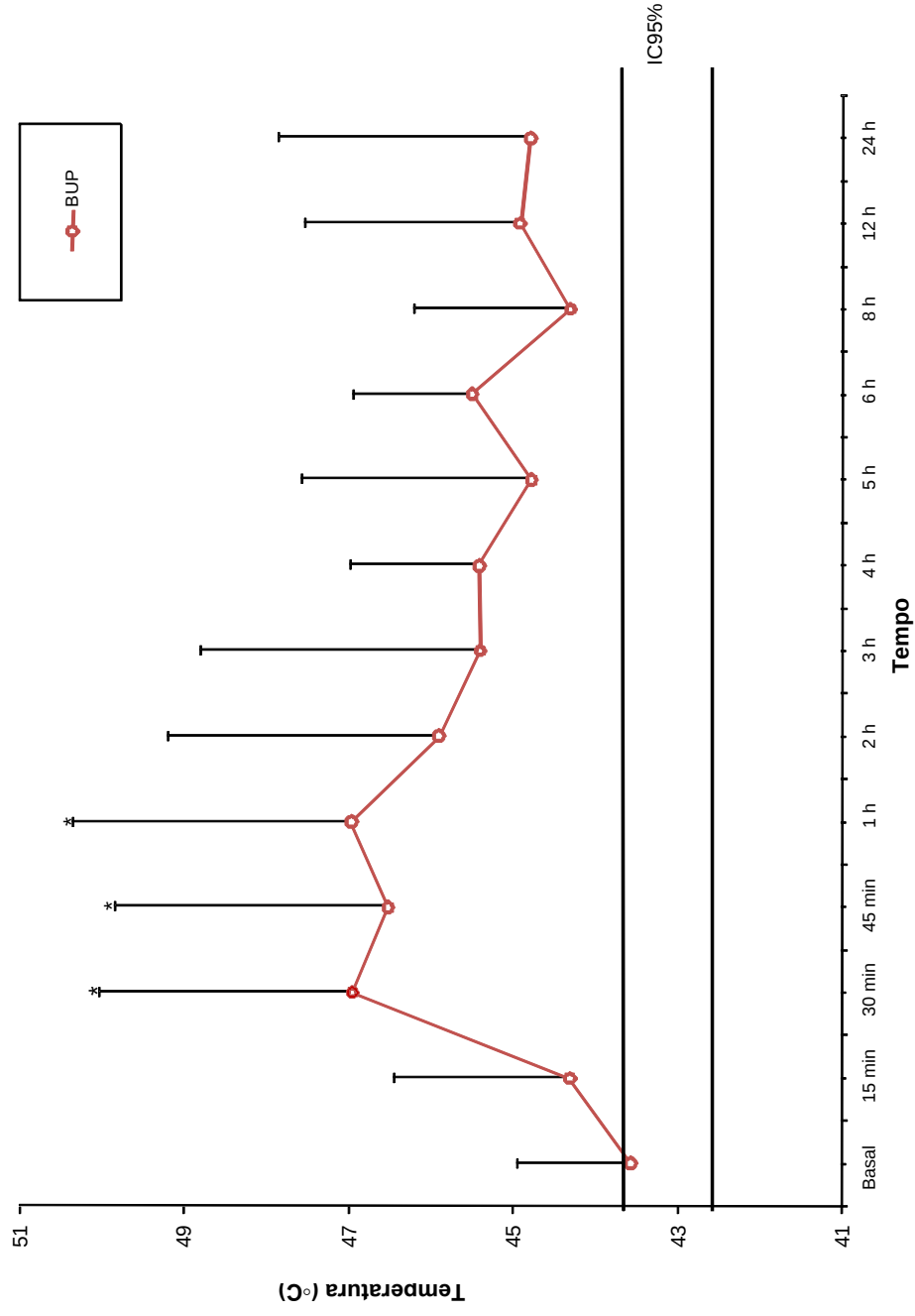


Figura 11 – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos ($^{\circ}\text{C}$) em relação ao tempo, dos felinos tratados com 0,02 mg/kg de buprenorfina pela via peridural. * Aumento significativo em relação ao basal ($P < 0,05$)

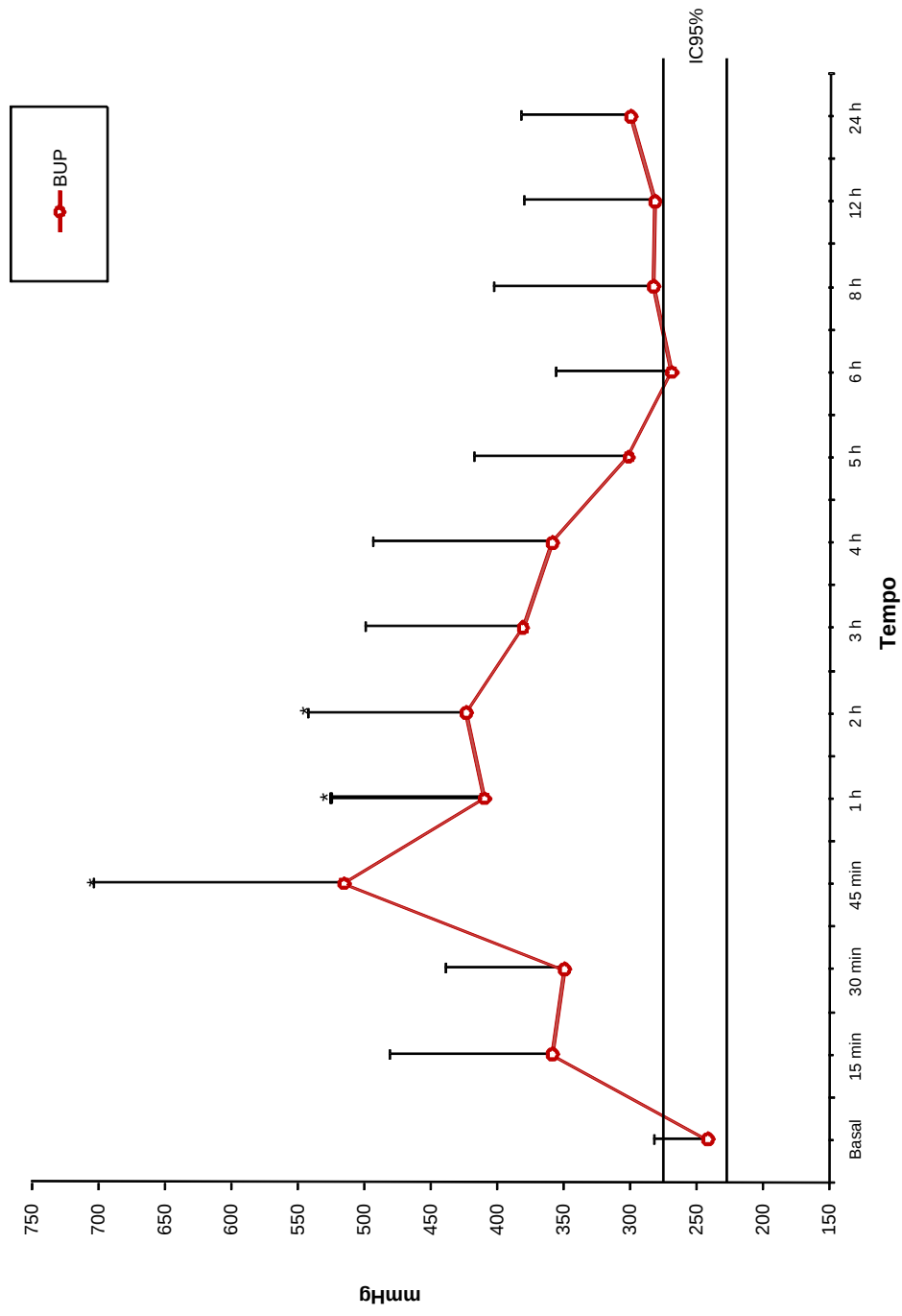


Figura 12 – Médias $\pm$ desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) em relação ao tempo, dos felinos tratados com 0,02 mg/kg de buprenorfina pela via peridural. * Aumento significativo em relação ao basal ($P < 0,05$)

Tabela 4 – Médias ± desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos térmicos (°C) e de delta T dos animais tratados com buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg pela via peridural

Momentos												
Basal	15min	30min	45min	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h	12h	24h
43,5±1,4	44,3±2,1	46,9±3,3*	46,5±3,3*	46,9±3,4*	45,9±3,3	45,4±3,4	45,4±1,6	44,7±2,8	45,5±1,5	44,3±1,9	44,9±2,6	44,7±3,0
00,0±0,0	0,7±1,8	3,4±3,3	2,9±3,6	3,4±3,1	2,3±3,3	1,8±2,7	1,8±2,0	1,2±2,5	1,9±1,7	0,7±2,5	1,3±2,4	1,2±3,3

*Aumento significativo em relação ao basal (P<0,05)

Tabela 5 – Médias ± desvios padrão dos valores absolutos dos limiares nociceptivos mecânicos (mmHg) e de delta M dos animais tratados com buprenorfina na dose de 0,02 mg/kg pela via peridural

Momentos												
Basal	15min	30min	45min	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h	12h	24h
241,5 ± 41	358,3±124	349,9±90	515,6±188*	409,8±117*	423,4±120*	380,8±119	358,4±136	301,4±117	268,9±87	282,6±120	281,5±99	299,4±84
00,0±0,0	116,8±92	108,4±76	274,1±194	168,2±121	181,8± 99	139,3±98	116,9±134	59,9±104	27,4±88	41,1±109	40,0±91	57,9±64

*Aumento significativo em relação ao basal (P<0,05)

7. Discussão

7.1 Primeira fase

Baseado nos LNM, a primeira fase do estudo demonstrou um modesto efeito antinociceptivo dose-resposta da buprenorfina em gatos. Por exemplo, os grupos B2 e B4 apresentaram um efeito antinociceptivo de maior intensidade e duração em relação aos valores basais quando comparados ao grupo B1. Entretanto, o aparelho de mensuração do LNT não detectou diferenças significativas entre os grupos.

A diferença observada após a mensuração dos LNT e LNM demonstra a importância do uso de mais de um estímulo nociceptivo para avaliação de analgésicos sob condições experimentais (Steagall et al., 2007). Por exemplo, os períodos de latência e de ação foram diferentes com relação aos LNT e LNM, quando o IC95% foi utilizado. O aparelho de mensuração do limiar térmico indicou antinocicepção por 10 horas em todos os grupos, enquanto que o mecânico indicou diferenças menos pronunciadas, sendo possível a diferenciação da analgesia produzida pelos diferentes tratamentos.

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 δ , usualmente associadas a um estímulo nociceptivo lancinante, e fibras amielinizadas do tipo C, associadas à dor ardente e de longa duração (Raffe, 1997). Possivelmente, a aplicação do bracelete mecânico, na porção craniolateral do antebraço, pode ter estimulado receptores de pele, músculo e periósteo, e provavelmente ativação tanto das fibras A δ como das fibras C, 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, por ativação de diferentes nociceptores, podem explicar as diferenças entre os resultados obtidos com a mensuração 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 os efeitos antinociceptivos dose-resposta da buprenorfina. Portanto, aparentemente, o estímulo nociceptivo mecânico ativa outros tipos de nociceptores que o estímulo térmico não afeta (Ley et al., 1989).

O aparelho de mensuração do LNT foi utilizado em diferentes estudos prévios, nos quais a buprenorfina foi administrada na dose de 0,02 mg/kg pelas vias subcutânea, intramuscular e intravenosa, e produziu períodos de latência que variaram entre 30 (IV), 35 (IM) e 45 (SC) minutos (Robertson et al., 2005a; Steagall et al., 2006; Slingsby & Taylor, 2008). Robertson et al. (2005a) não puderam determinar se o período de latência da buprenorfina pela via IV ocorreu antes de 30 min, porque as mensurações foram iniciadas apenas 30 min após a administração do fármaco. No estudo presente, o período de latência em todos os grupos foi menor (15 min) quando comparado a estudos anteriores (Robertson et al., 2003a; Robertson et al., 2005a; Steagall et al., 2007; Slingsby & Taylor, 2008). Todavia, o pico de intensidade antinociceptiva foi observado apenas a 1 h e aos 30 min, de acordo com os LNT e LNM, respectivamente. Apesar da buprenorfina produzir diferentes períodos de latência após sua administração IV e IM, a primeira fase do estudo, assim como o de Slingsby & Taylor (2008), demonstrou que as diferenças entre ambas as vias são mínimas com relação ao pico de máxima intensidade de antinocicepção, assim como a duração de ação. Mesmo assim, os dados apresentados divergem de estudos anteriores em que se acreditava que a buprenorfina possuía um longo período de latência. Apesar das concentrações plasmáticas de buprenorfina não se correlacionarem com analgesia em gatos (Robertson et al., 2005), os resultados apresentados sugerem que doses elevadas do fármaco podem produzir gradientes de concentração suficientes para que a buprenorfina atinja seu sítio de ação mais rapidamente, produzindo um precoce efeito antinociceptivo. Desta forma, a via IV deve ser a via de escolha nos casos em que um curto período de latência seja necessário, principalmente nos gatos que já possuam uma via de acesso IV na rotina clínica.

Estudos laboratoriais realizados na década de 1970 e 1980 sugeriam que a buprenorfina exibe o chamado “efeito-teto”, com a representação desse efeito sendo um gráfico de uma curva em forma de “U” ao contrário, também conhecida como curva dose-resposta em forma de sino (Cowan et al., 1977; Dum & Hertz, 1981). Conseqüentemente, doses menores poderiam produzir uma eficácia analgésica maior, enquanto que doses elevadas poderiam diminuí-la (Cowan et al., 1977; Lizasoain et al., 1991; Walsh et al., 1994). O “efeito-teto” não foi observado na primeira fase do estudo. Apesar de, aos 45min após o tratamento, apenas os LNM terem sido significativamente maiores no grupo B2 em relação ao grupo B1, a dose

de 0,04 mg/kg produziu um efeito antinociceptivo de maior duração quando comparado aos grupos B2 e B1. Além disso, no grupo B4, a mensuração dos LNT e LNM não foi realizada em alguns dos animais que apresentaram boa resposta com os tratamentos realizados em B2 e B1, o que pode ter influenciado nos resultados obtidos. Por exemplo, os LNT e LNM do animal “Bisco”, após B1 e B2, apresentaram respostas de máxima intensidade em algum momento. Entretanto, após B4, os LNT e LNM não puderam ser mensurados nesse animal, por conta de seu comportamento eufórico. Portanto, acredita-se que os dados resultantes do tratamento com a dose mais alta (B4) no animal “Bisco” poderiam ter contribuído para uma possível diferença significativa entre os grupos. Clinicamente, a dose de 0,04 mg/kg deve ser utilizada no intuito de se obter uma analgesia de longa duração. Tal ação prolongada da buprenorfina se deve ao perfil farmacodinâmico desse opióide, que possui alta afinidade pelos receptores opióides do tipo μ , onde se liga avidamente, mas se dissocia lentamente, produzindo uma analgesia de caráter duradouro. Em estudo recente, a dose de 0,04 mg/kg de buprenorfina foi administrada pela via IM na forma de resgate analgésico em gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva (Steagall et al., 2009). Neste caso, nenhum dos animais necessitaram de subsequente intervenção analgésica.

No mesmo estudo realizado por Steagall et al. (2009), 32% das gatas que receberam a dose de 0,01 mg/kg de buprenorfina pela via IM necessitaram resgate analgésico às $3,3 \pm 1,5$ h (média $\pm$ desvio padrão) após o fim da cirurgia, sugerindo que a analgesia oferecida por esta dose de buprenorfina possui duração ao redor de 4 h (Steagall et al., 2009). Esses achados clínicos corroboram com os aumentos nos LNT e LNM demonstrados após B1, sugerindo que o método experimental utilizado aqui está em concordância direta com a performance clínica do analgésico.

Assim como em prévios estudos (Lascelles & Robertson, 2004a; Robertson et al., 2005a; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Taylor et al., 2007a; Slingsby & Taylor, 2008), a variabilidade individual nos LNT e LNM e o pequeno número de animais utilizado nessa fase do estudo produziram poucas ou nenhuma diferença significativa entre os tratamentos após ANOVA, mesmo quando delta T e delta M foram utilizados para comparação entre os grupos. Isso justificaria as pequenas diferenças encontradas ao longo do tempo no grupo B2, e entre os tratamentos.

A variabilidade individual nos LNT e LNM pode ser associada à resposta individual à buprenorfina, visto que os limiares basais foram muito semelhantes

entre os grupos. Tal variabilidade tem sido relatada em diversas espécies há pelo menos 10 anos (Mogil, 1999), e acredita-se que cada indivíduo é único no que se diz respeito a número, morfologia e distribuição de receptores opióides; diferenças atribuídas à genética (Mogil, 1999). Clinicamente, cada animal deve ser avaliado como um indivíduo único, principalmente no que se diz respeito à dor e seu tratamento.

A metodologia do estudo procurou diminuir possíveis influências que o ambiente e o observador poderiam ter sobre os resultados. Para tal, o mesmo observador foi responsável por treinar, preparar e familiarizar os animais com os procedimentos descritos, e ainda por mensurar os LNT e LNM. Contudo, como alguns gatos exibiam sinais claros de euforia, a resposta ao estímulo nociceptivo não foi tão clara ou óbvia, principalmente quando os animais começavam a rolar, e o observador pode ter erroneamente interpretado tais como LNT ou LNM.

A presente metodologia foi desenvolvida e validada especificamente para gatos (Dixon et al., 2002, 2007), e a inclusão de um grupo controle foi considerada desnecessária, principalmente no que diz respeito ao bem-estar dos animais. A buprenorfina já apresentara um efeito analgésico na mesma população de gatos (Steagall et al., 2007) e o objetivo dessa fase foi estudar a relação dose-resposta dos efeitos antinociceptivos da buprenorfina, e não comparar suas propriedades analgésicas com um grupo controle. Além disso, no estudo anterior de Steagall et al. (2007), a injeção de solução fisiológica 0,9% não aumentou significativamente os LNT e LNM em seis dos oito gatos utilizados no presente estudo (Steagall et al. 2007).

7.2 Segunda fase

A via de administração da buprenorfina pode influenciar o período de latência, a intensidade de antinocicepção e a duração de ação da buprenorfina em gatos. A administração IV de buprenorfina produziu efeitos antinociceptivos de curta latência, e de maior intensidade e duração de ação, em comparação às vias IM e SC. Robertson et al. (2005a) sugeriram que a via de administração da buprenorfina é importante para que o fármaco atinja seu sítio de ação. As vias de administração que apresentam absorção mais lenta, como a via SC, podem não produzir gradientes de concentração suficientes para que o fármaco entre na sua biofase

(Steagall et al., 2006). Após a administração IV e IM, a difusão da buprenorfina ocorreria de forma mais rápida através da barreira hemato-encefálica, o que faria com que o fármaco se ligasse aos receptores opióides de forma efetiva, em um curto tempo de equilíbrio sítio-efetor. Isso explicaria porque a administração IV de buprenorfina produz um curto período de latência. A via IV elimina alguns fatores que limitam a absorção sistêmica de fármacos por outras vias, tais como o fluxo sanguíneo local, a solubilidade e o pH do fármaco, ou ainda a área de superfície disponível (Stoelting & Hillier, 2006). Surpreendentemente, a via IM não apresentou diferenças significativas quando comparada à via SC, mesmo que a tendência no aumento dos LNT tenha sido mais clara, entre 30min e 1h (figura 10) e que a primeira, mas não a segunda, tenha apresentado diferenças significativas em relação ao basal. Em um estudo clínico recente, a administração IM de buprenorfina foi tão eficaz quanto à via IV no tratamento da dor pós-operatória de gatas submetidas à ovariosalpingohisterectomia eletiva (Giordano, T. Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp - Campus de Botucatu. Tese de Mestrado, 2009). Dentro de um grupo de 25 gatas, 4 e 6 gatas precisaram de resgate analgésico, nos grupos IV e IM, respectivamente, ao tempo que 13 gatas do grupo SC necessitaram intervenção analgésica. Os dados clínicos do estudo de Giordano (2009) corroboram com os achados experimentais do presente estudo no que diz respeito à via SC, mas não à via IM. Baseado na literatura (Robertson et al., 2003a, 2005a) e no estudo de Giordano (2009), é possível que os resultados experimentais aqui apresentados não condizam com a analgesia produzida pela administração IM de buprenorfina na rotina clínica.

Quando administrada pelas vias IV e IM, a dose de 0,02 mg/kg de buprenorfina produziu máximo aumento no LNT de 53,6°C e entre 48 - 53.5°C, respectivamente (Robertson et al., 2003a, 2005a; Johnson et al., 2007; Slingsby & Taylor, 2008), ao passo que na presente fase, o máximo aumento foi de 50°C e 46°C, respectivamente. Em outros estudos, a administração da mesma dose de buprenorfina pela via IM resultou em períodos de latência semelhantes ao encontrado aqui (30-35 min) (Robertson et al., 2005a; Johnson et al., 2007; Slingsby & Taylor, 2008), mas com duração de efeito maior: 5 a 8 h comparado a 4 h no presente estudo (Robertson et al., 2005a; Johnson et al., 2007; Slingsby & Taylor, 2008). As desigualdades observadas entre a intensidade e duração dos efeitos

antinociceptivos nos diferentes estudos com a buprenorfina podem ser explicadas com base na variabilidade individual em resposta ao tratamento, número de animais envolvidos no estudo, já que por exemplo, Slingsby & Taylor (2008) utilizaram 10 a 12 gatos, condições laboratoriais e avaliação de diferentes observadores.

A via SC é utilizada com frequência em gatos, devido ao menor estresse e dor à injeção. Entretanto, os resultados observados, assim como estudos anteriores, demonstram que a administração SC de buprenorfina resulta em longos períodos de latência, curto período de ação e pobre intensidade de analgesia (Steagall et al., 2006, 2007). Em estudos anteriores, a administração SC de 0,02 mg/kg de buprenorfina produziu um aumento no LNT, em relação ao basal, ao redor de 45°C (Steagall et al., 2007), enquanto que, no presente estudo, o mesmo aumento foi de 43,8°C. O efeito antinociceptivo pobre encontrado com a via SC está de acordo com o estudo clínico de Giordano (2009).

De forma diversa da primeira fase do estudo, a dose de 0,02 mg/kg produziu uma maior intensidade de antinocicepção. Na fase anterior, o máximo aumento no LNT em relação ao basal foi de $5,1 \pm 3,9^{\circ}\text{C}$, enquanto que na segunda fase, o mesmo aumento foi de $9,3 \pm 4,9^{\circ}\text{C}$. O pico da atividade antinociceptiva ocorreu a 1 h em ambos os casos, e também na maioria dos tratamentos. As diferenças observadas entre a primeira e a segunda fase podem ser resultantes do número de animais utilizados, da variabilidade individual e da população animal em resposta ao opióide, visto que o mesmo observador mensurou os LNT e LNM e os mesmos seis gatos foram incluídos em ambas as fases. Além disso, a primeira fase do estudo foi realizada no final do verão, enquanto que a segunda fase, no final da primavera. A estação do ano pode ter afetado as respostas dos animais aos estímulos, tanto quanto o delta T, utilizado para comparação entre grupos. Os estudos ainda ocorreram em salas diferentes com a presença intermitente de barulhos e sons de fundo, onde a temperatura, umidade e a ventilação não foram controladas, o que também pode ter influenciado os resultados. O número de animais foi diferente entre a primeira e segunda fase por conta da disponibilidade destes à época.

Apesar do IC95% ter indicado um efeito antinociceptivo de até 12 h após a administração IV, a duração analgésica da buprenorfina não é exatamente conhecida na rotina clínica. Na experiência do autor, o fármaco é aplicado a cada 6 -

8 h no tratamento dor pós-operatória em felinos, principalmente em unidades de terapia intensiva. Apesar dos resultados produzidos pelo método de estimulação nociceptiva térmica serem claramente correlacionados com a analgesia clínica dos opióides na espécie felina, é importante lembrar que tais estudos foram realizados em animais laboratoriais, saudáveis e desprovidos de dor, e que, portanto, é possível que um efeito antinociceptivo detectado laboratorialmente não corresponda diretamente com a analgesia concebida por um analgésico após um procedimento cirúrgico e doloroso.

Os LNM não foram mensurados na segunda fase do estudo devido à colheita de sangue, quase que simultaneamente à mensuração dos LNT, com o objetivo de se analisar as concentrações plasmáticas da buprenorfina no futuro. O kit de radioimunoensaio, necessário para tal análise, não é mais vendido comercialmente desde o início do ano de 2007 em qualquer parte do mundo. A análise das amostras por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) é de alto custo financeiro e como a buprenorfina não é mais produzida no Brasil, no conhecimento do autor, nenhuma companhia realiza a importação do padrão do fármaco requerido para a realização desta técnica. Por conta disso, as amostras de plasma foram congeladas até que se obtenha o recurso financeiro para a exportação dessas para a América do Norte ou Europa. Com isso, um modelo farmacocinético-farmacodinâmico da buprenorfina após a administração IV, IM e SC poderá ser desenvolvido, o que facilitaria a compreensão do mecanismo de ação analgésica das diferentes vias de administração. Desta forma, possíveis diferenças na biodisponibilidade, absorção, distribuição e/ou metabolismo, ou até mesmo na farmacodinâmica da buprenorfina, explicariam de maneira mais clara, os resultados obtidos nessa fase do estudo.

7.3 Terceira fase

A administração peridural da buprenorfina produziu efeitos antinociceptivos de duração prolongada em relação às outras vias de administração (IV, IM e SC), e ao estudo de Pypendop et al. (2008). Neste estudo recente, os efeitos antinociceptivos da administração peridural de morfina e buprenorfina foram comparados utilizando o aparelho de mensuração do LNT. A buprenorfina, na dose de 0,0125 mg/kg, aumentou significativamente os LNT entre 1 e 10 h em relação ao basal e ao grupo controle (Pypendop et al., 2008). Os diferentes períodos de

latência e ação relatados no presente estudo e o de Pypendop et al. (2008) podem estar relacionadas com a dose administrada de buprenorfina, já que a primeira fase do estudo demonstrou um efeito antinociceptivo dose-resposta desse fármaco em gatos. Deve-se ainda considerar o fato que o aparelho de mensuração do LNT foi empregado ao redor da cauda (Pypendop et al., 2008) e não do tórax, como originalmente a metodologia foi desenvolvida e validada para gatos (Dixon et al., 2002). Além disso, o número de animais empregados, a variabilidade individual e das populações de gatos em resposta ao opióide, a análise estatística empregada e o uso de diferentes observadores podem explicar as diferenças entre os estudos.

Os opióides que apresentam alta lipofilicidade, tais como o fentanil e a metadona, geralmente possuem latência e duração de ação mais curtas do que opióides hidrofílicos, tal com a morfina (Tung & Yaksh, 1982; Duke et al., 1994a, b). Devido s propriedade lipofílicas da buprenorfina, acredita-se que a absorção sistêmica do fármaco, após a injeção peridural, tenha produzido os efeitos antinociceptivos observados no presente estudo. Essa hipótese pode ser considerada, pois os resultados dessa fase indicaram um aumento na antinocicepção térmica e mecânica ao nível do tórax e membros torácicos, pouco tempo após o tratamento. Porém, como um efeito antinociceptivo de longa duração foi observado, é provável que tanto uma atividade sistêmica do fármaco, quanto a espinal, ou até mesmo supra-espinal, tenha ocorrido. Com base na metodologia do presente estudo, não é possível saber se os resultados obtidos foram determinados pela absorção sistêmica da buprenorfina, com uma conseqüente distribuição para o sistema nervoso central, ou se houve também a migração cranial do fármaco, após a administração peridural, produzindo um efeito analgésico espinal, ou até mesmo uma combinação das duas ações. Futuros estudos determinando as concentrações de buprenorfina no plasma e no fluido cérebro espinal, e correlacionando estas com os efeitos analgésicos, poderiam esclarecer o mecanismo pelo qual a administração peridural do fármaco produz analgesia. Tal informação ainda é desconhecida, mesmo em outras espécies animais. Por ser um opióide lipofílico, a migração cranial da buprenorfina não seria esperada, porém este fármaco possui um perfil farmacodinâmico único que poderia explicar porque o mesmo apresentou uma antinocicepção de longa duração: sua alta afinidade pelos

receptores μ , com os quais se liga avidamente, porém se dissocia lentamente, produzindo um efeito analgésico de longa duração (Cowan et al., 1977).

Apesar da administração peridural de buprenorfina ou morfina não ter reduzido a concentração alveolar mínima do isofluorano em gatos (Pypendop et al., 2006), isto não significa que o fármaco não produza analgesia. Estudos no homem demonstram que a administração peridural de buprenorfina pode produzir analgesia tão efetiva quanto a morfina pela mesma via de administração, porém com uma menor incidência de efeitos colaterais (Wolff et al., 1986). Na Medicina Veterinária, a buprenorfina administrada pela via peridural é utilizada em cães e gatos que requerem analgesia da região pélvica, principalmente nos casos em que a retenção urinária é indesejável (Hansen, 2001; Smith & Yu, 2001).

Com base nos resultados do presente estudo, a administração peridural de buprenorfina pode ser considerada uma técnica analgésica viável e eficaz para os períodos intra e pós-operatório, uma vez que o fármaco produziu período de latência curto, similar à administração IV na primeira e segunda fase deste estudo, contanto com maior duração de ação. Mesmo em relação a estudos anteriores, quando o mesmo aparelho de mensuração do LNT foi utilizado, a via peridural apresentou atividade antinociceptiva térmica superior em relação às vias IV, IM, SC, sublingual, e transdermal (Robertson et al., 2003a, b, 2005a; Steagall et al., 2006, 2007; Johnson et al., 2007; Slingsby & Taylor, 2008).

Assim como nas outras fases do estudo, um grupo controle não foi incluído, entretanto em estudos anteriores com os mesmos animais, os LNT e LNM não aumentaram ou diminuíram significativamente ao longo do tempo após a administração de solução fisiológica 0,9% (Millette et al., 2008; Ambros et al., 2009). Como mencioando anteriormente, a metodologia do presente estudo já foi validada em outras ocasiões (Dixon et al., 2002, 2007; Robertson et al., 2003a; Steagall et al., 2006, 2007, 2008; Slingsby & Taylor, 2008) e a inclusão de um grupo controle foi desnecessária.

8. Conclusão

A administração intravenosa de buprenorfina produziu curto período de latência a partir de 15 minutos em todos os grupos (B1, B2 e B4). Baseados nos LNM, as doses de 0,02 e 0,04 mg/kg produziram um maior efeito antinociceptivo em relação ao valor basal e maior período de ação quando comparadas a dose de 0,01 mg/kg. O estudo demonstrou um modesto efeito antinociceptivo dose-resposta da buprenorfina em gatos.

A via de administração da buprenorfina influencia os efeitos antinociceptivos do fármaco. A administração IV de buprenorfina produziu efeitos antinociceptivos de curta latência, e de maior intensidade e duração de ação, em comparação às vias IM e SC. A administração SC de buprenorfina não deve ser utilizada para o tratamento da dor em felinos domésticos.

A administração peridural de buprenorfina, na dose de 0,02 mg/kg, produziu efeitos antinociceptivos de longa duração por 24 h quando comparada as vias IV, IM e SC.

9. Referências Bibliográficas

- Adetunji A, Adewoye CO, Ajadi RA. Comparison of peridural anaesthesia with lignocaine or xylazine in cats. *Vet J* 2002; 163: 335-6.
- Ambros B, Steagall PV, Mantovani FB, Gilbert P, Duke-Novakovski T. Antinociceptive effects of epidural hydromorphone in conscious cats. *Am J Vet Res* 2009; em fase de publicação
- AVMA. U.S. Pet Ownership and Demographics Sourcebook. Membership and Field Services, American Veterinary Medical Association, Illinois (2002)
- Branson KR, Ko JCH, Tranquilli WJ, Benson J, Thurmon JC. Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1993; 16: 369-72.
- 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.
- Clarke SP, Bennett D. Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 439-45.
- Clarke SP, Mellor D, Clements DN, Gemmill T, Farrell M, Carmichael S, Bennett D. Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *Vet Rec* 2005; 157: 793-9.
- Chrubasik J, Chrubasik S, Martin E. The ideal epidural of opioid – fact or fantasy? *Eur J Anaesthesiol* 1993; 10: 79-100.
- Coleman DL, Slingsby LS. Attitudes of veterinary nurses to the assessment of pain and the use of pain scales. *Vet Rec* 2007; 160: 541-4.
- Cowan A, Doxey JC, Harry EJR. The animal pharmacology of buprenorphine, an oripavine agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60: 547-54.
- Dias RA, Garcia RC, Silva DF, Amaku M, Ferreira JSN, Ferreira F. Estimativa de populações canina e felina domiciliadas em zona urbana do Estado de São Paulo. *Rev. Saúde Pública* 2004; 38: 565-70.
- 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.

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.

Dohoo SE, Dohoo IR. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996; 37: 546-51.

Duke T, Cox AMK, Remedios AM, Cribb PH. The analgesic effect of administering fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of cats. *Vet Surg* 1994a; 23: 143-8.

Duke T, Cox AMK, Remedios AM, Cribb PH. The cardiopulmonary effects of placing fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of isoflurane-anesthetized cats. *Vet Surg* 1994b; 23: 149-55.

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.

Fertziger AP, Stein EA, Lynch JJ. Letter: Suppression of morphine-induced mania in cats. *Psychopharmacologia* 1974; 36: 185-7.

Friedmann E, Katcher AH, Lynch JJ, Thomas SA. Animal companions and one year survival of patients after discharge from a coronary care unit. *Public Health Rep* 1980; 95: 307-12.

Godfrey DR. Osteoarthritis in cats: a retrospective radiological study. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 425-9.

Golder FJ, Pascoe PJ, Bailey CS, Ilkiw JE, Tripp LD. The effect of epidural morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *J Vet Anaesth* 1998; 25: 52-6.

Govindarajan R, Bakalova T, Michael R, Abadir AR. Epidural buprenorphine in management of pain in multiple rib fractures. *Acta Anesth Scand* 2001; 46: 660-5.

Hansen BD. Epidural catheter analgesia in dogs and cats: Technique and review of 182 cases (1991-1999). *J Vet Emerg Crit Care* 2001; 11: 95-103.

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.

Headey B. (2003) Pet ownership: good for health? *Med J Aust* 2003; 179: 460–1.

Headey B, Grabka M, Kelley J. (2002) Pet ownership is good for your health and saves public expenditure too: Australian and German longitudinal evidence. *Aust Social Monitor* 2002; 4: 93–9.

Hewson CJ, Dohoo IR, Lemke KA. Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. *Can Vet J* 2006; 47: 352-9.

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.

Johnson JA, Robertson SA, Pypendop BH. Antinociceptive effects of butorphanol, buprenorphine, or both, administered intramuscularly in cats. *Am J Vet Res* 2007; 68: 699-703.

Joubert KE. Anaesthesia and analgesia for dogs and cats in South Africa undergoing sterilisation and with osteoarthritis - an update from 2000. *J S Afr Vet Assoc* 2006; 77: 224-8.

Joubert KE. The use of analgesic drugs by South African veterinarians. *J S Afr Vet Assoc* 2001; 72: 57-60.

Kato J, Saeki S, Ogawa S. Effect on narcotic analgesics on somatosympathetic reflex discharges in anesthetized cats: buprenorphine and naloxone. *Masui* 1990; 39: 605-12.

Lamont LA. Feline perioperative pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002; 32: 747-63.

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, 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.

Leander JD. Buprenorphine is a potent κ -opioid receptor antagonist in pigeons and mice. *Eur J Pharmacol* 1988; 151: 457-61.

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.

Lizasoain I, Leza JC, Lorenzo P. Buprenorphine: bell-shaped response dose-response curve for its antagonist effects. *Gen Pharmacol* 1991; 22: 297-300.

Millette VM, Steagall PV, Duke-Novakovski T, Livingston AJ. Effects of meperidine or saline on thermal, mechanical and electrical nociceptive thresholds in cats. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 543-7.

Mogil JS. The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7744-51

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.

Morimoto K, Nishimura R, Matsunaga S, Mochizuki M, Sasaki N. Epidural analgesia with a combination of bupivacaine and buprenorphine in rats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48: 303-12.

Murrell JC, Robertson SA, Taylor PM, McCown JL, Bloomfield M, Sear JW. Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *Vet Rec* 2007; 160: 578-83.

Pascoe PJ. Local and regional anesthesia and analgesia. *Semin Vet Med Surg* 1997; 12: 94-105.

Pascoe PJ, Dyson DH. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs. Epidural morphine vs. intercostal bupivacaine. *Vet Surg* 1993; 22: 141-7.

Pedersen JE, Chraemmer-Jorgensen B, Schmidt JF, Risbo A. Peroperative buprenorphine: do high dosages shorten analgesia postoperatively? *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 660-3.

Petrie A, Watson P. *Statistics for veterinary and animal science*. 1st 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* 2006a; 67: 16-20.

Pypendop BH, Pascoe PJ, Ilkiw JE. Effects of epidural administration of morphine and buprenorphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 2006b; 67: 1471-5.

Pypendop BH, Siao KT, Pascoe PJ, Ilkiw JE. Effects of epidurally administered morphine or buprenorphine on the thermal threshold in cats. *Am J Vet Res* 2008; 69: 983-7.

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 MR. Recent advances in our understanding of pain: how should they affect management? *Semin Vet Med Surg Small Anim* 1997; 12: 75-9.

Remedios AM, Duke T. Chronic epidural implantation of vascular access catheters in cats. *Lab Anim Sci* 1993; 43: 262-4.

Robertson SA. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1267-90.

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 BD, 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.

Robertson SA, Wegner K, Lascelles BD. Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 76-81.

Siegel JM (1990) Stressful life events and use of physician services among the elderly: the moderating effects of pet ownership. *J Pers Soc Psychol* 1990; 58: 1081-6.

Slingsby LS, 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, Taylor PM. Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a dose-finding study. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31: 135-42.

Smith LJ, Yu JK. A comparison of epidural buprenorphine with epidural morphine for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2001; 28: 87-96.

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 PV, Carnicelli P, Taylor PM, Luna SPL, Dixon MJ, Ferreira TH. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure thresholds in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29: 531-7.

Steagall PV, Taylor PM, Brondani JT, Luna SP, Dixon MJ. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 24-31.

Steagall PV, Taylor PM, Brondani JT, Luna SP, Dixon MJ, Ferreira TH. Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 344-50.

Steagall PV, Taylor PM, Rodrigues LCC, Ferreira TH, Minto BW, Aguiar AJA. Analgesia after ovariohysterectomy in cats with buprenorphine and carprofen alone or in combination. *Vet Rec* 2009; em fase de publicação.

Stoelting RK, Hillier SC. *Pharmacology and Physiology in anesthetic practice*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

Taylor PM. Pain management in dogs and cats – More causes and locations to contemplate. *Vet J* 2003; 165: 186-7.

Taylor PM, Robertson SA. Pain management in cats – past, present and future. Part 1. the cat is unique. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 313-20.

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.

Taylor PM, Steagall PV, Dixon MJ, Ferreira TH, Luna SP. Carprofen and buprenorphine prevent hyperalgesia in a model of inflammatory pain in cats. *Res Vet Sci* 2007a; 83: 369-75.

Taylor PM, Slingsby L, Pypendop BH, Johnson J, Robertson SA. Variable response to opioid analgesia in cats. *Vet Anaesth Analg* 2007b; 34: 1–16.

Tung AS, Yaksh TL. The antinociceptive effects of epidural opiates in the cat: studies on the pharmacology and the effects of lipophilicity in spinal analgesia. *Pain* 1982; 12: 343-56.

Valverde A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1205-30.

Valverde A, Dyson DH, Cockshutt JR, Mc Donell W, Valliant AC. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. *Am J Vet Res* 1991; 52: 505-9.

Valverde A, Dyson DH, Mcdonell WN. Epidural morphine reduces halothane MAC in the dog. *Can J Anaesth* 1989; 36: 629-32.

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.

Wang C, Chakrabarti MK, Whitwan JG. Lack of ceiling effect for intrathecal buprenorphine on C fibre mediated somatosympathetic reflexes. *Brit J Anaesth* 1993; 71: 528-33.

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 SA. Dose-related thermal antinociceptive effects of intravenous hydromorphone in cats. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 132-8.

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

Wetmore LA, Glowaski MM. Epidural analgesia in veterinary critical care. *Clin Tech Small Anim Pract* 2000; 15: 177-88.

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.

Wolff J, Carl P, Crawford ME. Epidural buprenorphine for postoperative analgesia. A controlled comparison with epidural morphine. *Anaesthesia* 1986; 41: 76-9.

Yaksh TL. Multiple opioid receptor systems in brain and spinal cord: Part I. *Eur J Anaesthesiol* 1984; 1: 171-99.