

XIII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



ABORDAGENS MULTIMODAIS PARA O CONTROLE DA DOR EM MEDICINA VETERINÁRIA

Eduarda Damasceno Henriques^{1*}, Nathalie Marcela Pinto Erazo² e Suzane Lilian Beier³.

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato: eduardadamascenoh@gmail.com

²Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

³Docente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

A definição de dor recomendada pela International Association for the Study of Pain (IASP) é revisada desde 1979 e atualmente é conceituada como uma “experiência sensitiva e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial”². É um processo complexo⁹ com alta casuística na rotina veterinária, portanto, a atuação do manejo terapêutico para prevenção e controle da dor é elemento chave para a promoção do bem-estar animal. Nesse cenário, a medicina acredita na abordagem de analgesia multimodal como ferramenta que promove resultados satisfatórios, atuando em diferentes locais da via da dor, o que inclui o uso farmacológico de diversas classes associado a terapias integrativas complementares⁹. Essa recomendação é resultante da busca de maximizar os efeitos desejáveis e minimizar os deletérios¹⁹. Para atingir a redução da dor percebida é preciso avaliar tanto as características do paciente quanto a escala de dor presente ou a que o animal vai ser submetido¹².

Objetiva-se neste trabalho destacar as alternativas disponíveis ao profissional veterinário para analgesia, mecanismos de ação dos medicamentos, assim como informar possibilidades de agrupamentos desses a fim de potencializar a analgesia do paciente.

MATERIAL

O presente estudo foi elaborado por meio de bases de dados publicados nas plataformas de bancos científicos *online* “Google Scholar”, “Scielo”, “PubVet” e “PubMed”, além de livros acadêmicos e revistas científicas disponibilizados em bibliotecas digitais da produção intelectual. As palavras-chaves utilizadas foram: analgesia, anestesia, dor, abordagem multimodal, tratamento, controle, opioides, AINES, anestésicos locais, agonistas de receptores α_2 , antagonistas de NMDA. Foram reunidos fontes nacionais e internacionais considerando os anos de 2000 a 2023 sobre o assunto.

RESUMO DE TEMA

Os conceitos de nociceção e dor estão interligados, sendo que o primeiro corresponde à identificação de um estímulo doloroso por receptores nociceptores, enquanto o segundo não depende, somente, do estímulo doloroso⁶⁻¹¹. Para o organismo identificar e compreender que está sob uma injúria dolorosa há os processos de transdução, onde os receptores de terminações livres dos neurônios sensoriais primários são ativados e transformam o estímulo doloroso em eventos elétricos; a transmissão, em que o potencial de ação gerado percorrem fibras nervosas do tipo A δ e C, levam o estímulo até o corno dorsal da medula espinhal, onde ocorrem sinapses entre um terminal pós-sináptico de uma célula para um terminal pré-sináptico de outro; a modulação, onde essas fibras irão decussar na medula espinhal e ascender o córtex somatossensorial pelo tálamo, projetando também papel no processo de nociceção junto ao sistema límbico; por fim, a percepção^{3-4,16}.

No tratamento da dor, o objetivo é inibi-la, ou pelo menos, reduzi-la⁷⁻¹⁵. Simplificando, a dor pode ser classificada em dor aguda (até 3 meses) ou crônica (mais de 3 a 6 meses), diferenciadas pelo tempo de cada uma¹⁷ e as abordagens terapêuticas para o manejo da dor devem refletir esses diferentes perfis⁹. Por meio da combinação de analgésicos de classes e mecanismos de ação distintos, é possível ter efeitos em diferentes pontos do processo algico. Quando usados em conjunto, os analgésicos possuem efeitos aditivos e sinérgicos, reduzindo a dose necessária de cada um e, portanto, diminuindo a ocorrência de efeitos adversos de cada fármaco¹⁴⁻¹⁹. Essa abordagem precisa ser adaptada e individualizada para as necessidades de cada paciente, tendo em vista o tipo e intensidade da

dor, os efeitos colaterais dos fármacos e comorbidades preexistentes do animal¹⁹. Os medicamentos mais comumente usados na analgesia multimodal incluem opioides, AINES, anestésicos locais, agonistas de receptores α_2 adrenérgicos e antagonistas de NMDA⁹.

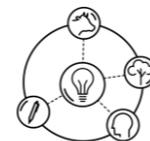
Os opioides são a base do tratamento da dor, considerados os mais potentes analgésicos conhecidos¹⁰. Esses medicamentos variam na especificidade, potência (forte, intermediário ou fraco) e eficácia do receptor⁹. Eles são divididos em quatro grupos: agonistas puros (morfina, metadona, meperidina, fentanil, alfentanil, remifentanil, sufentanil), agonistas-antagonistas (butorfanol, nalbufina, nalorfina) e agonistas parciais (buprenorfina) e antagonistas puros (naloxona, nalmeveno, naltrexona)⁹⁻¹³. Esses se ligam aos receptores opioides nos sistemas nervosos central e periférico, gerando o fechamento de canais de cálcio voltagem dependentes, a redução na produção de monofosfato de adenosina cíclico (AMPs) e o estímulo ao efluxo de K⁺ resultando em hiperpolarização celular, resultando na inibição das vias nociceptivas ascendentes⁷⁻⁹. Os efeitos colaterais mais comuns incluem vômito, disforia, náusea, taquipneia, bradicardia e liberação de histamina, comumente associados a doses excessivas, mas são combinados com benzodiazepínicos, agonistas dos receptores alfa 2 adrenérgicos ou acepromazina para melhorar a sedação e minimizar os efeitos colaterais⁹.

Os antiinflamatórios não esteroides (AINEs) possuem ação antipirética, antiinflamatória e analgésica⁹. Quimicamente podem ser divididos em salicilatos (ASA) e derivados do ácido carboxílico, como indometacina, carprofeno, fenilbutazona, meloxicam, ácido mefenâmico e deracoxib. Eles bloqueiam a ação enzimática da ciclooxigenase (COX), inibidor de COX-1 e COX-2, influenciando na expressão de derivados do ácido araquidônico no organismo, relacionado com a produção de prostaglandinas (PGs) e tromboxanos⁸⁻⁹. A COX-1 atua na produção de prostaglandinas e a COX-2 é induzida por estímulos pró-inflamatórios¹⁹. Na medula espinhal, as PGs produzidas funcionam como neurotransmissores nociceptivos e no tronco cerebral os AINEs induzem a antinociceção ativando a via inibitória descendente, inibindo a transmissão no corno dorsal⁹. Esses medicamentos são administrados no período perioperatório, bem como em outros estados de dor aguda e crônica⁹. São recomendados como poupadores de opioides para controle de dor aguda pós-operatória pela ERAS Society⁸. Na dor moderada a grave devem ser utilizados como parte de um protocolo multimodal. No entanto, não devem ser administrados com outros medicamentos que afetem os derivados do ácido araquidônico e os leucotrienos⁹.

A analgesia sistêmica pode ser completada pelo uso de anestésicos locais ao redor de nervos periféricos específicos ou do plexo nervoso. São usados medicamentos, a exemplo da lidocaína e bupivacaína, com objetivo de reduzir ou bloquear a transmissão nervosa⁸. Eles se ligam reversivelmente aos canais de sódio e bloqueiam a condução dos impulsos nervosos⁹. Os sistemas nervosos motor e autônomo podem ser afetados, dependendo da dose¹. A anestesia local pode ser tópica, como spray de lidocaína para ajudar na intubação ou creme de lidocaína e prilocaína para auxiliar o cateterismo vascular. Também pode ser por infiltração nos tecidos que circundam a área de interesse⁹. Há evidências crescentes do uso de anestésicos locais sistematicamente por via venosa, com benefícios de analgesia, anti-hiperalgesia e propriedades anti-inflamatórias⁸. Tanto a anestesia local quanto outros medicamentos isolados ou não, podem ter aplicação peridural ou intratecal, para bloqueio neuroaxial⁹.

Os agonistas dos adrenoceptores α_2 são medicamentos que produzem sedação, hipnose, analgesia e relaxamento muscular, porém os efeitos analgésicos são normalmente de curta duração quando comparados aos efeitos sedativos. Eles variam em especificidade e potência de receptor, sendo mais potente a dexmedetomidina, seguida da romifidina e da

XIII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente



xilazina. Essas drogas se ligam a receptores de adrenoceptores α_2 no corno dorsal da medula espinhal (analgesia espinhal), córtex cerebral e locus ceruleus (sedação e analgesia supraespinhal). Assim, inibem a liberação de neurotransmissores excitatórios, causando hiperpolarização da membrana. Esses agonistas são amplamente utilizados para sedação em procedimentos não invasivos e como parte de neuroleptoanalgesia e protocolos de medicamentos pré-anestésicos. Nesse cenário, o uso concomitante com opioides pode melhorar a analgesia, tendo efeitos significativos na redução de anestésicos injetáveis e inalatórios^{4,9}.

A ativação de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) é um dos pontos centrais do processamento de sinalização nociceptiva¹⁸. A cetamina modula a nociceção por ligação não competitiva e a inibição alostérica do local do receptor de glutamato excitatório do canal NMDA. Em doses anestésicas, pode produzir um estado dissociativo e, em doses menores, produz efeitos analgésicos, reduzindo o uso de opioides⁸. A exemplo de atuação semelhante, a amantadina possui capacidade de manter os receptores NMDA “fechados”⁹, garantindo um perfil de segurança clínica^{20,21}. Em estudo, foi demonstrado que o uso de amantadina combinada com AINEs melhorou os índices de analgesia⁷.

Como medicamento adjunto, a gabapentina ativa a via inibitória descendente induzindo a liberação de norepinefrina, assim induz a analgesia pela estimulação do adrenoceptor α_2 espinhal. Pode modular a dor alterando o tráfego das subunidades α_2 do canal de cálcio, suprimindo o glutamato e a substância P e modulando os receptores GABA do corno dorsal da medula espinhal. É indicado no manejo de dor perioperatória, pacientes traumatizados ou parte do tratamento para dor crônica. Essa medicação é parte do tratamento multimodal em humanos para dor neuropática^{9,18}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implementação da analgesia multimodal inclui vários componentes farmacológicos para aumentar a eficácia da abordagem e reduzir o consumo de cada medicamento, assim há o envolvimento de mecanismos simultâneos do controle da dor. Como resultado, tem-se a redução dos estímulos dolorosos, maior bem-estar, melhor recuperação após os procedimentos clínicos e cirúrgicos e menor taxa de desencadeamento de dor crônica. Nesse cenário, mais estudos devem ser realizados em pacientes para determinação das indicações e contra indicações dos diferentes protocolos de analgesia multimodal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEVERLY, A.; KAYE, A.D.; LJUNGWVIST, O; URMAN, R. D.. Essential elements of multimodal analgesia in enhanced recovery after surgery (ERAS) guidelines. **Anesthesiol Clin**. 2017;35(2):e115-e143.
2. DESANTANA, J. M.; PERISSINOTTI, D. M. N.; JUNIOR, J. O. O.; CORREIA, L. M. F.; OLIVEIRA, C. M.; FONSECA, P. R. B. Revised definition of pain after four decades. **Brazilian Journal of Pain**, v. 3, 197-198, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200191>. Acesso em: 10 abr. 2024.
3. FANTONI, D.T.; MASTRONCINQUE, S.; **Fisiopatologia e controle da dor aguda**. Anestesia em cães e gatos. São Paulo: Roca; 2010.
4. GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J.; GREENE, S. A.; ROBERTSON, S. A. **Veterinary Anesthesia and Analgesia: Lumb and Jones, Fifth Edition**. Anestesiologia e analgesia em veterinária: Tradução Idília Vanzellotti, Patricia Lydie Voeux, Roberto Thiesen. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2017.
5. KUKANICH, B.; KUKANICH, K.; RANKIN, D.; LOCUSON, C. W.; The effect of fluconazole on oral methadone in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 4, p. 501-509, 2019.
6. LAMONT, L. A. Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies.

Veterinary Clinic of Small Animals, Canada, v. 38, n. 1, p. 1173-1186, 2008.

7. LASCELLES, B. D.; et al Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 227, n. 7, p. 1112-1117, 2005.

8. MARTINS, T. P.; SOUZA, D. M.; SOUZA, D. M. Use of multimodal anesthesia in the treatment of postoperative pain. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 4, p. 427-434, 2023.

9. MATHEWS, K.; KRONEN, P.W.; LASCELLES, D., NOLAN, A.; ROBERTSON, S.; STEAGALL, P.V.M.; WRIGHT, B.; YAMASHITA, K. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. **J. Small Anim. Pract.** 2014, 55, p. 10–68.

10. PASCOE, P.J. Opioids Analgesics. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 30, p. 757-772, 2000.

11. SNEDDON, L. U. **Comparative Physiology of Nociception and Pain**. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2017>. Acesso em: 12 abr. 2024

12. SOUZA, P. S.; MILIOZZI, G.; RODRIGUES, C. A.; FRANCO, M.; SABINO, F. A. Therapeutic Approach in Patient Pain Control in the Post-Operative. **Ciência Veterinária UniFil**, v. 1, n. 2, 2018. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/revista-vet/article/view/40/34>. Acesso em: 10 abr. 2024.

13. TRIVEDI, M.; SHAIKH, S.; GWINNUTT, C. **Farmacologia dos Opióides**. Disponível em: <https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2024.

14. WETMORE, L.A.; GLOWASKI, M.M. Epidural analgesia in veterinary critical care. **Clinical Techniques in Animal Small Practice**, v.15, p.177-188, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/svms.2000.16545>. Acesso em: 12 abr. 2024.

15. WSAVA: guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, p. 1-59, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jsap.12200>. Acesso em: 10 abr. 2024.

16. YAM, M.F.; LOH, Y.C.; TAN, C.S.; ADAM, S. K.; MANAN, N. A.; BASIR, R. General Pathways of pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 19, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19082164>. Acesso em: 11 abr. 2024.

17. RODRIGUES, A. A.; FREITAS, M. L. L.; VELOSO, D. B. B.; MOURA, L. D. Analgesia: pain control in veterinary medicine. In: CONGRESSO INTERNACIONAL CIÊNCIA E SOCIEDADE, 1, 2023, Teresina (PI). **Anais CICS 2023**, Teresina: Centro Universitário Santo Agostinho, 2023. p. 1-7.

18. PRIMO, A. G. D. P; Dor Crônica em Cães e Gatos: Do reconhecimento ao tratamento- Uma revisão de literatura. Brasília, Distrito Federal: Universidade de Brasília, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. 95 p.

19. YOUNG, A.; BUVANENDRAN, A. Recent advances in multimodal analgesia. **Anesthesiology Clin.**, v. 30, p. 91-100, 2012.