



Tratamento da dor em pequenos animais: classificação, indicações e vias de administração dos analgésicos (revisão de literatura: parte II)

[*Pain treatment in small animals: classification, indications and administration routes of analgesics drugs (literature review: part II)*]

"Revisão/Review"

Grazielle Anahy Sousa **Aleixo**^{1*}, Eduardo Alberto **Tudury**¹, Maria Cristina Oliveira Cardoso **Coelho**¹, Lilian Sabrina Silvestre **Andrade**¹, Ana Luiza Neves Guimarães **Bessa**²

¹Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife-PE, Brasil.

²Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Recife-PE, Brasil.

*Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: grazielle@yahoo.com

Resumo

A dor é relatada como uma sensação desconfortável associada a uma lesão tecidual, capaz de proporcionar grandes transtornos para a saúde do animal por meio de uma ampla variedade de mecanismos neuroendócrinos como a liberação de adrenalina e aumento da glicemia, que podem inclusive resultar na morte do paciente. Ao compreender todos os processos fisiopatológicos envolvidos na percepção da dor e como reconhecê-la nos animais, o médico veterinário será capaz de instituir a terapia mais apropriada para cada paciente, levando em consideração o grau de dor apresentado pelo paciente e os diversos mecanismos de ação dos fármacos analgésicos disponíveis pela indústria farmacêutica. Atualmente os fármacos disponíveis para o tratamento da dor em cães e gatos são os anti-inflamatórios não esteroidais, opioides, Agonistas α_2 adrenérgicos, Antagonistas de receptor NMDA, anestésicos locais, além de medicamentos anticonvulsivantes. Os medicamentos analgésicos podem ser utilizados com bastante segurança em cães e gatos, desde que o médico veterinário conheça bem o seu mecanismo de ação, classificação, indicação, vias de administração e possíveis efeitos adversos. Com esse artigo de revisão de literatura, objetivou-se descrever sobre os principais fármacos analgésicos utilizados em pequenos animais, dando um enfoque especial à sua classificação, indicações e vias de administração.

Palavras-Chave: analgesia, cães, gato.

Abstract

Pain is reported as an uncomfortable sensation associated with a tissue injury, capable of providing health disorders on the animal through a wide variety of neuroendocrine mechanisms, such as adrenaline release and increased of glycemia, which may even result in the patient's death. By understanding all the pathophysiological processes involved in the perception of pain and how to recognize it in animals, since they are not able to verbalize what they feel (topics covered in the first part of this article), the veterinarian will be able to institute an appropriate therapy for each patient, taking into account the degree of pain presented by the patient and the various mechanisms of action of each analgesic drugs available by the pharmaceutical industry. Currently the drugs available for the treatment of pain in dogs and cats are non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, α_2 adrenergic agonists, NMDA receptor antagonists, local anesthetics and anticonvulsants. Analgesic drugs can be safely used in dogs and cats, if the veterinarians are well aware of its mechanism of action, classification, indication, routes of administration and possible adverse effects. With this literature review, it was aimed to describe the main analgesic drugs used in small animals, giving a special focus to their classification, indications and routes of administration.

Key-words: analgesia, cats, dogs.

Introdução

Como profissional responsável pela saúde e bem estar dos animais é dever do médico veterinário prevenir a dor e aliviar o sofrimento dos animais que estão sob seus cuidados (Coppens, 2000; Fantoni, 2012), entretanto alguns fatores que inicialmente levavam a relutância no uso dos analgésicos por médicos veterinários era o desconhecimento dos benefícios fisiológicos da analgesia, a falta de familiarização com os analgésicos indicados para cães e gatos e o temor de que a utilização de agentes potentes poderiam levar a quadros de dependência química, depressão respiratória e/ou problemas gastrintestinais (Fantoni et al., 2000). A maioria deles também considera o seu conhecimento, no que diz respeito ao reconhecimento e controle da dor pós-operatória insuficiente (Dohoo e Dohoo, 1996).

Apesar de toda história de aversão em utilizar analgésicos em animais, o que se observa atualmente é que o reconhecimento e tratamento da dor passaram a ser questões centrais na prática diária do médico veterinário (Faleiros et al., 1997). Isto se deve não apenas à maior conscientização sobre os benefícios que o alívio da dor pode ocasionar aos seus pacientes, mas também ao aparecimento de novos fármacos, mais seguros, testados e aprovados para uso em animais (Fantoni et al., 2000), bem como o desenvolvimento de novos equipamentos que permitem uma monitoração mais segura dos pacientes (Carroll, 2005).

Com este trabalho de revisão, objetivou-se realizar uma descrição sobre como prevenir ou tratar a dor associada a doenças ou procedimentos cirúrgicos em pequenos animais, dando um enfoque aos principais fármacos que podem ser utilizados, o mecanismo de ação desses medicamentos, principais indicações, além de relatar quais são os efeitos adversos que podem ser observados após sua administração.

Analgésicos

A dor, geralmente, é controlada pela utilização de analgésicos (Taylor e McGehee, 1996; Valadão et al., 2002), e sabe-se que os benefícios causados pelo tratamento da dor superam os possíveis riscos associados com a administração dessa classe de fármaco (Tranquilli et al., 2005b), tendo em vista que o tratamento analgésico melhora a qualidade de vida do animal e ajuda a restaurar as funções fisiológicas com maior rapidez, diminuindo assim, a morbidade e

mortalidade associadas à ela (Coppens, 2000; Valadão et al., 2002).

A analgesia pode ser considerada clinicamente como a redução da dor percebida (Hellyer et al., 1997) e dentre as estratégias para se conseguir tal efeito, a analgesia preemptiva é utilizada, na qual a administração de analgésicos é realizada antes do estímulo doloroso, com a intenção de reduzir as doses dos fármacos necessários para o alívio da dor, quando comparada ao uso de analgésicos somente após o estímulo doloroso (Wetmore e Glowaski, 2000). Quando se administram analgésicos após a percepção da dor, a resposta não é tão eficaz e geralmente se fazem necessárias doses maiores para atingir um nível de analgesia equivalente à administração do mesmo previamente ao estímulo (Bistner et al., 2002).

Existe grande evidência de que a melhor maneira de se tratar a dor pós-operatória é prevenindo-a com uma terapia analgésica antes da cirurgia, principalmente, quando se utilizam anestésicos inalatórios (Taylor e McGehee, 1996) porque alguns dos principais fármacos utilizados nos protocolos anestésicos, como o propofol e agentes anestésicos inalatórios (ex. Isoflurano) são bons anestésicos no que diz respeito a indução e rápida recuperação que proporcionam, entretanto não possuem efeito analgésico (Carroll, 2005).

Os anestésicos inalatórios deixam os animais inconscientes e sem conseguir perceber a dor durante a cirurgia, porém promovem pouco bloqueio na nocicepção dos sistemas nervosos periférico (SNP) e central (SNC) e conseqüentemente, ao retornar à consciência, ela é claramente percebida pelo paciente (Carroll, 2005). O tratamento prévio à injúria (analgesia profilática, preemptiva ou preventiva), previne o desenvolvimento de sensibilização do SNC e pode ser mais efetiva do que o uso de agentes analgésicos quando os sinais de dor já são evidentes (Hellyer, 1997; Lascelles, 1999; Taylor, 1999), sendo especialmente indicada em procedimentos cirúrgicos (Tranquilli et al., 2005a), apesar de Fantoni e Mastrocinque (2004) citarem que ainda não foi comprovado que a administração do analgésico antes do estímulo doloroso previne a hipersensibilização periférica e central.

Outra estratégia para analgesia é a terapia multimodal, em que se utiliza a combinação de analgésicos de classes e mecanismos de ação distintos, visando exercer efeitos em diferentes pontos do processo algico e buscando analgesia mais eficiente. Além disso, analgésicos usados

conjuntamente possuem efeitos aditivos e sinérgicos, reduzindo a dose necessária de cada um e, portanto, diminuindo a ocorrência de efeitos adversos de cada fármaco (Wetmore e Glowaski, 2000). Recentes estudos também indicam que menores doses de anestésicos gerais são necessárias quando se realiza uma analgesia preemptiva (Bistner et al., 2002; Carroll, 2005).

Os analgésicos que podem ser empregados para a prevenção e/ou tratamento da dor em cães e gatos são os hipnoanalgésicos (opiáceos e opioides), $\alpha 2$ agonistas adrenérgicos, anestésicos locais e antiinflamatórios não esteroides (AINEs) (Coppens, 2000). Mais recentemente, o uso de antagonistas de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e o anticonvulsivante gabapentina também tem sido utilizado para essa finalidade (Kukanich, 2013; Crociolli et al., 2015).

Hipnoanalgésicos (Opiáceos e Opioides)

São fármacos dotados de ação hipnótica e analgésica, promovendo sonolência, torpor, desligamento e analgesia. São classificados em opiáceos, quando são compostos puros derivados do ópio e em opioides, que seria qualquer substância, natural ou sintética, que produz efeitos semelhantes à morfina (Duarte, 2005).

O uso do ópio, para combater a dor, data dos primórdios da civilização. O cultivo da papoula e a utilização do ópio foi descrito já ao redor de 5000 a.C., porém foi somente em 1806 que Frederick Sertürner, isolou e descreveu uma substância pura no ópio, que denominou de “morfina”, em alusão ao Deus grego do sonho (Morfeu). Posteriormente, outros compostos foram isolados do ópio, sendo atualmente conhecidos cerca de 24 alcalóides. Com a descoberta de que poderiam causar dependência, estimulou-se intensamente a pesquisa visando a síntese de substâncias tão potentes quanto a morfina, sem que produzissem este efeito. Embora, até o momento, ainda não se tenha encontrado um hipnoanalgésico ideal, as pesquisas vem levado à descoberta de medicamentos com menos efeitos colaterais (Duarte, 2005).

Os opioides são considerados os mais potentes analgésicos conhecidos (Pascoe, 2000), especialmente para os casos de dor severa. Têm ação analgésica através da interação com receptores específicos (Papich, 2000), onde se ligam reversivelmente e bloqueiam a transmissão dos estímulos nocivos até os centros superiores, alterando a percepção da dor e reduzindo também a sensibilização central (Lascelles, 1999; Bistner et

al., 2002). São utilizados comumente na medicação pré-anestésica, na analgesia trans e pós-operatória (Robertson e Taylor, 2004) e na terapêutica de doenças geradoras de dor (Andrade, 2008a).

Os efeitos farmacológicos dos hipnoanalgésicos são atribuídos à ativação de receptores localizados na camada superficial (substância gelatinosa) do corno dorsal da medula espinhal (Valadão et al., 2002). Foram descritos primariamente quatro tipos de receptores opióides: μ (mi), κ (kappa), σ (sigma) e δ (delta), mimetizando opioides endógenos, que diferem quanto à localização anatômica, cinética de ligação e principalmente, resposta fisiológica produzida (Papich, 2000). Os 15 receptores opióides estão distribuídos no SNC e em outros tecidos. A ação dos opioides inibe a liberação de neurotransmissores, como a substância P, e também têm ação inibitória de vias nociceptivas ascendentes (Fantoni, 2012).

Os receptores μ e κ são os mais importantes no que diz respeito ao efeito analgésico, e por esse motivo, os agonistas desses receptores são os opioides que mais promovem analgesia (Taylor, 1999; Papich, 2000).

Fármacos que são agonistas puros estimulam todos os receptores, mas agem basicamente no receptor μ , pelo qual eles têm alta afinidade e por isso causam um maior grau de alívio à dor, quando comparados com fármacos que são agonistas-antagonistas (Papich, 2000; Pascoe, 2000; Valadão et al., 2002).

Os agonistas parciais podem ser agonistas ou antagonistas para o receptor μ , dependendo da situação, pois atuam com agonistas quando são administrados como agente único e atuam como antagonistas, quando administrados simultaneamente com um agonista puro (ex. Morfina) (Valadão et al., 2002).

Os agonistas-antagonistas como o butorfanol, pentazocine e nalbufina, são agonistas do receptor κ promovendo analgesia, porém antagonistas para o receptor μ , e por isso antagonizam os opioides agonistas puros (Taylor, 1999; Valadão et al., 2002).

De acordo com sua classe, os opioides podem ser indicados para casos de dor discreta a moderada (ex. Buprenorfina) até a dor moderada a intensa (ex. Fentanil) (Carroll, 2005). A morfina é o opiáceo agonista μ de ação analgésica mais potente em pequenos animais e tem demonstrado bom efeito sedativo quando utilizado como pré-

anestésico em cães. A meperidina e o fentanil são opioides de curta duração (30 minutos até uma hora) sendo mais indicados para procedimentos breves (Da Costa, 2014).

Com propriedades semelhantes, o tramadol é um analgésico que apresenta moderadas afinidade pelo receptor μ e ação analgésica que se estende por um período mínimo de quatro horas (Marangoni, 2014).

Os efeitos adversos que podem ocorrer após a administração dos opioides incluem a sedação, excitação, disforia (alucinação), bradicardia, hipotensão, liberação de histamina e depressão respiratória (Hellyer, 1997; Papich, 2000).

Os efeitos gastrointestinais compreendem náusea, vômito, salivação, diminuição na motilidade intestinal e constipação. Os gatos são particularmente, propensos a esses efeitos e por esse motivo devem ser utilizadas doses adequadas ou reduzidas (associando-se a tranquilizantes) nesta espécie (Pascoe, 2000).

Se a reação adversa é severa, os opioides ainda apresentam o benefício de poder ter esse efeito revertido rapidamente com a administração de antagonistas puros (ex. Naloxona) ou agonistas-antagonistas. A escolha entre um antagonista puro e um agonista-antagonista deve levar em consideração se é desejável a completa reversão dos efeitos, ou se é preferível preservar certo grau de analgesia e sedação, o que ocorre na administração do agonista-antagonista (Fantoni et al., 2000; Fantoni e Mastrocinque, 2002).

Agonistas α_2 adrenérgicos

Podem ser utilizados como analgésicos, porque os mesmos ativam receptores α_2 adrenérgicos localizados no cérebro e medula espinhal, e essa ativação provoca uma diminuição da liberação dos neurotransmissores nociceptivos (ex.: Histamina, prostaglandina e substância P) (Andrade, 2008a).

Esses fármacos provocam além da analgesia, um grau de sedação que chega a exceder a duração da ação analgésica (Carroll, 2005) e por isso, apesar de possuir excelente efeito analgésico, os α_2 agonistas são mais empregados na medicina veterinária como agente sedativo (Lascelles, 2002). Uma prática atual no controle da dor pós-operatória imediata, tem sido a aplicação destes fármacos pela via epidural promovendo analgesia duradoura quando comparada a administração endovenosa, além de necessitar de doses menores, tornando-os

uma alternativa viável ao uso de opioides (Caires, 2014).

Os fármacos pertencentes a este grupo incluem xilazina, clonidina, detomidina, romifidina, medetomidina e dexmedetomidina (POHL, 2012), porém os fármacos dessa classe mais utilizados em pequenos animais são a xilazina e a medetomidina (Wetmore e Glowaski, 2000). A dexmedetomidina é um agonista α_2 adrenérgico bastante seletivo que tem grande ação analgésica e sedativa e vem se apresentando como uma nova opção na anestesiologia veterinária. Seu potencial analgésico dose-dependente tem dado destaque a ela nas pesquisas (Caires, 2014) podendo ser aplicada como medicação pré-anestésica, por via peridural ou como infusão contínua por via intravenosa (IV) (Uilenreef et al., 2008).

Podem ser observados alguns efeitos colaterais sistêmicos com o uso dos agonistas α_2 , como hipertensão por vasoconstrição, bradicardia reflexa, hipotensão tardia, depressão respiratória, êmese e aumento na produção de urina (Rankin, 2015). Como pode ocorrer vômito e alterações cardiocirculatórias após sua administração, o uso dos agonistas α_2 adrenérgicos pode ser contraindicado em casos onde existe o aumento das pressões intra-ocular, intra-craniana, intra-abdominal ou esofágica e em cardiopatas (Tranquilli et al., 2005b).

Ao serem empregados no período pós-operatório é necessário ter maior cuidado, porque pode ocorrer depressão profunda no sistema cardiopulmonar, entretanto, caso se faça necessário antagonizar os efeitos dos α_2 agonistas, podem ser utilizados α -antagonistas, como a ioimbina ou atipamezol (Carroll, 2005).

Quando administrados em associação com os opioides, levam a uma intensificação do poder analgésico (Tranquilli et al., 2005b). Essa relação sinérgica de analgesia e sedação ocasionada por essa associação permite que haja redução nas doses dos fármacos (Epstein et al., 2015).

Anestésicos locais

Os anestésicos locais têm a capacidade de impedir a transmissão do impulso nociceptivo ao SNC (Fantoni et al., 2000; Tranquilli et al., 2005b), impedindo as transmissões nervosas pelo bloqueio dos canais de sódio (Wetmore e Glowaski, 2000). Os agentes mais utilizados em pequenos animais são a lidocaína, bupivacaína e ropivacaína, apresentando os dois últimos, um maior tempo de ação (Carroll, 2005; Andrade, 2008a). Dá-se

preferência pelos anestésicos locais de longa duração para evitar sucessivas administrações do fármaco, apesar de todos os anestésicos locais serem capazes de proporcionar alívio da dor (Bistner et al., 2002).

Inúmeras técnicas estão disponíveis para administrar os anestésicos locais, entre elas a epidural, paravertebral, infiltração local, bloqueio de plexo, anestesia regional e bloqueio intercostal e intrapleural (Carroll, 2005). Como eles tem a capacidade de bloquear todas as informações nociceptivas que são transmitidas ao SNC, ocorre uma redução na quantidade de anestésico geral requerido (Lascelles, 2002; Carroll, 2005; Do Prado Guirro, 2015). Podem ser utilizadas ainda as vias intravenosa tipo Bier, sistêmica, transcutânea (cremes e adesivos), cremes e sprays para mucosas, gotas oculares e óticas, assim como a via intra-articular (Massone, 2003c; Fantoni e Cortopassi, 2010).

A administração sistêmica da lidocaína tem demonstrado produzir analgesia em vários modelos animais e através de uma simples aplicação endovenosa, é possível aliviar alguns tipos de dores neuropáticas por até semanas. A lidocaína também tem sido administrada em infusão venosa para aliviar a dor cirúrgica aguda, utilizando uma dose carga inicial de 0,5 a 2 mg/Kg pela via IV, seguido por 30 a 120 microgramas/kg/minuto como infusão constante (Dewey e Costa, 2016).

Quando se deseja aumentar o tempo de ação de um anestésico local, o mesmo pode ser associado à um vasoconstrictor (ex.: Adrenalina), para diminuir a absorção do anestésico e, conseqüentemente, prolongar seu tempo de ação (Lascelles, 2002; Tranquilli et al., 2005b), bem como reduzir a toxicidade (Massone, 2003a).

A administração de dosagens excessivas (ex.: Lidocaína: acima de 10 mg/kg para cães e 6 mg/kg para gatos) ou injeções intravasculares acidentais podem levar a quadros de intoxicação, caracterizados por sedação, ataxia, nistagmo, tremores (Tranquilli et al., 2005b), hipotensão, disritmias (Lascelles, 2002) e até parada respiratória (Massone, 2003a).

Anti-inflamatório não esteroideal (AINEs)

Essa classe farmacológica pode ser amplamente utilizada no tratamento da dor em cães e gatos, inclusive alguns estudos tem demonstrado que seu uso pode ser mais efetivo do que alguns opioides no combate da dor em determinados procedimentos cirúrgicos, mas assim como existe

certa relutância dos veterinários em administrar opioides, muitos também tem a mesma preocupação em relação aos AINEs, especialmente quando se referem aos possíveis efeitos colaterais que esses podem ocasionar no trato gastrointestinal (Fantoni e Mastrocinque, 2002).

Os AINEs são o grupo de fármacos mais utilizados para o tratamento da dor leve a moderada, e, principalmente no manejo da dor crônica (Andrade, 2008b). Se associado à opioides, pode ser empregado no tratamento da dor severa (Fantoni et al., 2000).

São fármacos que atuam bloqueando a enzima cicloxigenase (COX) que transforma o ácido araquidônico em uma série de mediadores inflamatórios (ex. Prostaglandinas, tromboxana e prostaciclina), que levam ao desenvolvimento do processo inflamatório (Fantoni e Mastrocinque, 2002). Quando essa resposta se torna exagerada, com a liberação de muitos mediadores (resultando na dor), se faz necessário uma intervenção para inibir esse processo (Kim e Giorgi, 2013). Com a inibição das cicloxigenases ocorre uma redução na produção desses mediadores, que são responsáveis pela sensibilização dos nociceptores periféricos (Tranquilli et al., 2005b; Innes et al., 2010).

Em 1995, os pesquisadores Vane e Botting descobriram a existência de duas cicloxigenases, a 1 (COX-1) e a 2 (COX-2), apresentado cada uma delas diferentes funções dentro do organismo (Fantoni e Mastrocinque, 2002). Mais recentemente foi descoberta a COX-3, no córtex cerebral de cães (Kukanich, 2013). As cicloxigenases produzem prostaglandinas que induzem à febre, e sua inibição produz efeitos analgésicos e antipiréticos (Andrade, 2008b; Fantoni, 2012). A COX-1 seria responsável pela conversão do ácido araquidônico em algumas substâncias (ex. PGE₂, PGI₂, tromboxano) necessárias para o adequado funcionamento de diversos sistemas, visto que as mesmas garantem o suprimento sanguíneo renal, protegem a mucosa gástrica da ação dos sucos gástricos e estimulam a agregação plaquetária (Fantoni e Mastrocinque, 2002). A segunda isoforma (COX-2) seria uma enzima preferencialmente induzida e sintetizada pelos macrófagos e células inflamatórias, com efeitos inflamatórios importantes (Andrade, 2008b). Quando os AINEs atuam bloqueando a COX-1, diversos efeitos colaterais indesejáveis podem se desenvolver (Fantoni e Mastrocinque, 2002).

Os fármacos mais atuais apresentam seletividade maior para a COX-2, que se acredita ser a responsável pela formação das prostaglandinas que atuam como mediadores da inflamação, ao mesmo tempo em que tem pouco efeito sobre a COX-1 (Tranquilli et al., 2005b) e conseqüentemente, são analgésicos mais eficazes e causam menos efeitos colaterais (Carroll, 2005). A introdução de novos AINEs seletivos para a isoforma COX-2 resultou na redução dos efeitos adversos, particularmente gastrintestinais, mantendo os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos (Gruet et al., 2013).

Dentre os AINES mais utilizados em cães e gatos se destacam os ácidos propiônicos (ex. Carprofeno, cetoprofeno e vedaprofeno), ácidos aminonicotínicos (ex. Flunixinina meglumina), pirazolônicos (ex. Dipirona e fenilbutazona), oxicans (ex. Meloxicam), sulfonalídeos (ex. Nimesulida), coxibes (ex. Firocoxibe) e outros de ação mista (ex. Paracetamol, benzidamina, glicosaminoglicanos e sulfato de condroitina) (Andrade, 2008b). Tem também propriedades anti-inflamatórias e por tanto analgésicas, o ácido acetilsalicílico e as tetraciclina quando usadas para transtornos inflamatórios degenerativos articulares (DeCamp et al., 2016) e modernos anti-inflamatórios como o tepoxalin, o etodolac e o robenacoxib (Dewey e Costa, 2016).

Devem ser utilizados com cautela em animais com histórico de sangramento gastrintestinal ou nefropatia, ou ainda em pacientes que serão tratados com outros fármacos que reconhecidamente podem afetar as funções desses órgãos. Gatos em geral, estão mais predispostos aos efeitos tóxicos dos AINEs, principalmente quando esses fármacos são administrados por um período mais prolongado (Tranquilli et al., 2005b). Quando se opta por um tratamento analgésico com um AINEs, outros fármacos (ex.: Análogo da prostaglandina – misoprostol; antagonistas de receptores de histamina 2 – ranitidina; inibidores de bomba de prótons - omeprazol) podem ser utilizados visando reduzir seu efeito erosivo sobre o trato gastrintestinal (Tranquilli et al., 2005b).

Alguns AINEs, em especial a aspirina, tem a capacidade de reduzir a função das plaquetas, ocasionando um maior tempo de sangramento e por esse motivo não tem indicação no tratamento da dor ocasionada por procedimentos cirúrgicos (Tranquilli et al., 2005b).

Antagonistas de receptor NMDA

Sabe-se da contribuição do receptor NMDA para a sensibilização e hiperalgesia no SNC e isso despertou a realização de pesquisas com terapias buscando minimizar o aumento progressivo e repetido de descargas no potencial de ação dos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Na medicina veterinária dois fármacos relevantes apresentam essa atividade antagonista nesse receptor, a cetamina e a amantadina (Lamont, 2008).

A cetamina é um adjuvante analgésico em doses subanestésicas e é indicada para dor aguda pós-operatória e neuropática, sendo bastante empregada em infusão contínua em cirurgias com trauma extensivo (Lamont, 2008). A amantadina, diferentemente da cetamina, não possui efeitos psicotrpicos, sendo preconizada para o tratamento da dor crônica. O efeito da amantadina é esperado quando a dor ou sensibilização central já estão presentes e não se espera, portanto, que ocorra uma redução nos estímulos agudos. O seu uso deve ser associado a outros fármacos, aumentando o potencial analgésico de fármacos como os opioides e a gabapentina (Kukanich, 2013).

São considerados fármacos com propriedades também de antagonizar o receptor NMDA a tiletamina, o óxido nítrico e opioides como a metadona e meperidina (Dewey e Costa, 2016).

Anticonvulsivante

A gabapentina é um anticonvulsivante com propriedades ansiolíticas e analgésicas, com mecanismo de ação não totalmente estabelecido, com possibilidade de interação com o receptor NMDA, com canais iônicos e também de causar aumento das concentrações do ácido gama amino butírico (GABA) no cérebro, agindo como um análogo estrutural desse neurotransmissor. Sua utilização tem sido como adjuvante analgésico para o controle da dor neuropática (Crocioni et al., 2015).

Outros mecanismos para o tratamento da dor

A acupuntura, o laser, o ultrassom e o uso de frio também têm capacidades de mitigar a dor (Dewey e Costa, 2016). Fármacos derivados da planta Cannabis sp. (cannabinoides) vem sendo atualmente utilizados com eficiência para tratamento de dores crônicas de origem articular, do câncer e muscular, mas encontram resistência da sociedade e de órgãos de controle governamentais

para sua livre e ampla utilização (Becker e Silver, 2016).

Quando utilizar analgésicos

A dor é fundamental para a integridade do indivíduo e a sobrevivência da espécie, sendo sobretudo, um mecanismo de proteção do corpo, que é acionado sempre que qualquer tecido estiver sendo lesionado, fazendo como que o indivíduo reaja para se afastar do agente agressor (Camargo et al., 2007).

Embora o comportamento protetor como resposta à dor subaguda possa trazer benefícios, a dor persistente pode levar a um estado de depressão semelhante ao desencadeado por estímulos estressantes inevitáveis, comprometendo a qualidade de vida. Por esse motivo, se faz necessário o correto diagnóstico de todo e qualquer processo doloroso e a instituição do tratamento (Camargo et al., 2007). Pacientes com dor apresentam atraso na cura de lesões e recuperação de doenças, falta de apetite, emagrecimento e imunodepressão, entre outros sinais (Flôr et al., 2013).

Pode-se considerar que um animal, vítima de certas doenças ou submetido a procedimentos cirúrgicos que são reportados como dolorosos na espécie humana, sinta dor e necessite de analgesia (Fantoni et al., 2000), porque os mecanismos e estruturas anatômicas envolvidas na nocicepção

são semelhantes entre seres humanos e animais (Tranquilli et al., 2005a).

Clinicamente, cães e gatos que são submetidos a diversos procedimentos, desde ovariosalpingohisterectomia (OSH) a reparos de fraturas ou toracotomias, ficam muito mais confortáveis e calmos quando algum tipo de analgesia é fornecida (Pascoe, 1992).

Reconhecer que algumas doenças ou procedimentos são mais dolorosos do que outros permite que se tomem cuidados adequados para minimizar a dor e para que a escolha do agente analgésico seja a mais apropriada (Hellyer, 1999). No dia-a-dia, os veterinários e tutores usam observações comportamentais para avaliar o bem-estar daqueles que se encontram sob sua proteção. É importante ressaltar que a dor é uma sensação e, portanto, totalmente subjetiva, ou seja, sua avaliação depende totalmente do indivíduo que a padece, sendo o doente, sem a intervenção do médico, quem decide se está ou não dolorido (Camargo et al., 2007).

A dor pode ser estimada de acordo com o nível de dor esperada em relação à doença, cirurgia ou procedimento a ser realizado (Tabela 1), alterações comportamentais e fisiológicas do paciente, além da observação da resposta obtida com o tratamento instituído. Se ainda assim houver alguma imprecisão de que o animal está sentido dor, recomenda-se que o tratamento seja instituído de qualquer maneira (Carroll, 2005).

Tabela 1. Nível de dor esperada de acordo com a doença, cirurgia ou procedimento.

Doença, cirurgia, ou procedimento	Nível de dor esperada
Laparotomia exploratória	Severa
Peritonite	Severa
Ovariosalpingohisterectomia (OSH)	Moderada
Cistotomia	Moderada
Limpeza ocular	Discreta
Remoção de suturas	Ausente

Fonte: Melo et al. (2009).

Quando a dor está ausente, não se faz necessário a utilização de nenhum tipo de analgésico (Hellyer, 1999). Na presença de dor discreta, o uso de AINEs, α_2 agonistas, anestésicos locais ou opioides agonistas-antagonistas é eficaz (Fantoni et al., 2000; Fantoni e Mastrocinque, 2002). Quando a dor é moderada, os fármacos indicados são os opioides agonistas, opioides agonistas-antagonistas, α_2 agonistas ou AINEs. A dor severa só deve ser tratada através do emprego de opioides agonistas (Hellyer, 1999). Se mesmo assim, os sinais de dor permanecerem evidentes,

pode-se optar pelo aumento na frequência de administração ou da dose, além da associação a um AINEs ou anestésico local (Fantoni et al., 2000; Fantoni e Mastrocinque, 2002).

Um conceito atual de extrema importância relacionado ao fornecimento de analgesia para pequenos animais é o tratamento multimodal da dor. A analgesia balanceada ou multimodal se refere ao uso simultâneo de diferentes fármacos analgésicos (duas ou mais classes) ou técnicas analgésicas, como citado anteriormente, para maximizar o controle da dor com doses mínimas de

cada fármaco (Fantoni e Mastrocinque, 2002; Tranquilli et al., 2005a), uma vez que a transmissão da dor envolve muitas vias, mecanismos e sistemas de transmissão e é pouco provável que apenas um tipo de analgésico seja capaz de proporcionar uma analgesia completa, independente da dose empregada (Lascelles, 1999).

A duração de um tratamento analgésico vai variar de acordo com o efeito específico do fármaco utilizado, persistência do estímulo nociceptivo e também da reação individual do paciente (Coppens, 2000), entretanto a observação clínica combinada com as experiências em humanos sugere que o alívio da dor é necessário por pelo menos 12 a 48 horas após os

procedimentos cirúrgicos (Dohoo e Dohoo, 1996). Alguns autores citam que o tratamento deve ser mantido por pelo menos três dias (Carroll, 2005).

Caso o tratamento analgésico instituído leve ao desenvolvimento de efeitos colaterais significativos ou que não se observe uma resposta satisfatória, o mesmo deve ser modificado ou interrompido (Carroll, 2005).

Vias de administração de agentes analgésicos

Existem diversas técnicas que podem ser empregadas para se administrar agentes analgésicos (Tabela 2), sendo sua escolha baseada na cinética do fármaco utilizado (Carroll, 1999).

Tabela 2. Vias de administração dos fármacos analgésicos em pequenos animais.

Técnica	Classe de fármacos que podem ser utilizados
Infiltração local	Anestésicos locais
Bloqueio nervoso regional	Anestésicos locais
Administração intra-articular	Anestésicos locais e Opioides/Opiáceos
Administração epidural	Anestésicos locais, Opioides/Opiáceos e agonistas α_2 adrenérgicos
Administração sistêmica	AINEs, Opioides/Opiáceos e agonistas α_2 adrenérgicos

Fonte: Shafford et al. (2001).

Administração parenteral

É a via mais utilizada para a grande maioria dos analgésicos (Carroll, 1999). A injeção pela via IV leva a uma ação de duração mais curta, quando comparada às vias intramuscular (IM) e subcutânea (SC), todavia a dose terapêutica do fármaco requerida também é mais baixa (Bistner et al., 2002).

Administração oral

Através dessa via, os fármacos penetram na membrana mucosa e em seguida são absorvidos sistemicamente. É muito comum o uso da via oral (VO) para a administração de AINEs, principalmente quando a resposta imediata não for obrigatória (Bistner et al., 2002).

Administração local

Algumas técnicas de administração local, descritas a seguir, também tem sido utilizadas no tratamento da dor:

- Transdérmica

Fármacos altamente lipossolúveis podem ser absorvidos através da pele e por esse motivo foram desenvolvidos sistemas de liberação transdérmico (Pascoe, 2000) que envolvem a utilização de um adesivo que é aplicado na pele para o fármaco ser

absorvido através da superfície cutânea intacta para a circulação sistêmica. Devido a administração lenta e contínua do fármaco, são reduzidas as chances de alternância entre sub e sobre dosagens, comuns de ocorrer quando se realiza uma administração em bolus (Lascelles, 2002).

Já existem disponíveis emplastos de fentanil, buprenorfina, lidocaína e prilocaína, entretanto, em animais apenas o de fentanil já foi seguramente testado (Tranquilli et al., 2005c).

- Infiltração de ferimento

A infiltração de agentes anestésicos locais em um ferimento cirúrgico é capaz de reduzir a dor nos períodos trans e pós-operatório imediato (Bistner et al., 2002), sendo essa técnica provavelmente a mais simples para promover analgesia da ferida (Carroll, 1999).

Deve-se infiltrar o anestésico local descrevendo figuras geométricas que cubram toda a extensão da ferida e o local deve ser massageado (apenas a pele íntegra) para que ocorra boa difusão anestésica, aguardando entre cinco a dez minutos antes de efetuar o procedimento, respeitando o período de latência de cada fármaco (Massone, 2003b).

- Bloqueio do plexo braquial

Proporciona analgesia dos membros anteriores através do bloqueio do plexo braquial (Bistner et al., 2002), sendo recomendado para procedimentos realizados na parte distal à articulação escapuloumeral (Carroll, 2005).

A agulha deve ser introduzida até que ela se encontre imediatamente caudal à primeira costela, sempre com a agulha por baixo da escápula. Ao acoplar a seringa, recomenda-se aspirá-la para verificar se houve a punção acidental de um vaso, e seguida à confirmação do adequado posicionamento da mesma, injeta-se o agente analgésico. A agulha vai sendo lentamente removida e a cada centímetro, uma nova aplicação do analgésico deve ser efetuada, até que a agulha possa ser facilmente removida da pele (Tranquilli et al., 2005c).

Bloqueia-se toda a função sensorial e motora da porção distal do membro torácico até a região mesoumeral (Carroll, 1999) logo, o cuidado principal será evitar a locomoção do paciente após a intervenção até que haja a reversão da sensibilidade e motricidade (Massone, 2003c).

- Bloqueio do nervo ciático

Pode-se conseguir analgesia de um membro posterior com o bloqueio do nervo ciático. Os pontos de referência anatômicos para esse bloqueio são o trocanter maior do fêmur e a tuberosidade isquiática. Identifica-se o nível que corresponde ao colo femoral, (depressão a meio-caminho entre esses dois pontos de referência), onde a agulha de calibre 22 ou 25 deve ser inserida para injetar o fármaco (Bistner et al., 2002).

- Bloqueio de nervos intercostais

Nesta técnica, os nervos intercostais são bloqueados diretamente (Carroll, 1999). A recomendação é dessensibilizar os nervos intercostais do local da incisão e dois nervos craniais e dois nervos caudais a esse espaço (Carroll, 2005). A agulha deve atravessar a pele e o tecido subcutâneo, até chegar aos músculos intercostais, onde deve ser depositado o anestésico local (Tranquilli et al., 2005c).

- Injeção intrapleural

O anestésico local (geralmente bupivacaína a 0,5%) pode ser diluído com solução fisiológica e instilado na cavidade torácica através de um dreno torácico (Carroll, 1999; Carroll, 2005). O paciente é posicionado com o lado lesionado para baixo ou

em decúbito dorsal durante 15 a 20 minutos, para que o agente entre em contato com os nervos intercostais segmentares (Carroll, 1999; Bistner et al., 2002; Carroll, 2005).

Tanto a técnica intercostal quanto a intrapleural são utilizadas para dores associadas às toracotomias. As duas técnicas podem ser empregadas em associação sem, no entanto, ultrapassar a dose total do fármaco recomendada para a espécie (Carroll, 1999). Também já se demonstrou que um bloqueio intrapleural é eficaz no tratamento da dor na região abdominal superior, sendo indicada para cirurgias da vesícula biliar e renal (Bistner et al., 2002).

A analgesia intrapleural é uma alternativa para o bloqueio intercostal no controle da dor pós-toracotomia, pois a mesma permite analgesia prolongada sem a necessidade de várias punções (Carroll, 1999; Carroll, 2005).

- Analgesia epidural

Anestésicos locais, opioides, benzodiazepínicos, agonista α_2 adrenérgicos e antagonistas dos receptores NMDA podem ser administrados por essa via, sendo alguns destes mais utilizados para fins anestésicos (Carvalho e Luna, 2007). Uma das principais vantagens da técnica seria o aumento no tempo de ação do fármaco, quando comparado a outras vias de administração (ex.: Morfina via IM tem quatro horas de ação e via epidural tem 24 horas) (Fantoni et al., 2000) com menos efeitos colaterais devido à exigência de menores doses (Bistner et al., 2002).

O uso da via epidural é recomendado para pacientes de alto risco cirúrgico, para cirurgias cesarianas, analgesia caudal (ex. Períneo, cauda e abdômen) e dependendo do analgésico utilizado, para algumas toracotomias, pacientes politraumatizados e amputações de membros pélvicos (Carroll, 1999; Bistner et al., 2002).

Em muitos casos, sente-se um “estalido” quando a agulha é introduzida no espaço epidural (Bistner et al., 2002). Outra maneira de ter certeza de que a agulha se encontra no local apropriado seria aplicar uma gota de solução fisiológica no mandril da agulha (Tranquilli et al., 2005c) pois ao atingir-se o espaço epidural, ocorre a aspiração da mesma ou a falta de resistência à injeção de ar nesse espaço (Massone, 2003 b).

Não se recomenda a anestesia epidural em casos de hipotensão, choque, anemia e hipovolemia. Também são contraindicações a convulsão, meningite, síndrome hemorrágica,

doenças do SNC, dermatite local, impossibilidade de contenção de animal irascível e alterações na coluna (Vandermeulen et al., 1997).

A anestesia epidural lombosacral com bupivacaína oferece boa analgesia trans e pós cirúrgica imediata na cirurgia descompressiva e de estabilização da síndrome da cauda equina e por fraturas locais, levando a menor consumo de anestésicos gerais (Tudury et al., 2014).

- Administração subaracnóidea (Raqui-anestesia)

A comprovação de que a agulha se encontra no espaço subaracnóide se dará pelo gotejamento de líquido cefalorraquidiano (que se situa num espaço milimétrico entre a aracnóide e a pia-mater) no mandril da agulha (Massone, 2003b).

Esta anestesia possui as mesmas contraindicações da técnica epidural, porém para realização deste tipo de bloqueio se faz necessário que o animal esteja sob anestesia, o que dificulta sua utilização quando comparado à anestesia epidural. As principais complicações são o traumatismo da medula espinhal, irritação, inflamação e fibrose, infecções por antisepsia inadequada ou septicemia e hipotensão (bloqueio simpático). Doses altas podem causar depressão respiratória e em casos de intoxicação, ocasionar arritmias e convulsões (Massone, 2003b).

- Administração intra-articular

Os pontos de referência utilizados para a adequada introdução da agulha no espaço articular vão depender da articulação que se deseja atingir, entretanto quando a administração do analgésico é realizada durante o procedimento cirúrgico, a direta visualização do espaço articular facilita o procedimento. A agulha é introduzida no espaço articular e uma quantidade de fluido é drenado de forma que se possa introduzir o analgésico (Tranquilli et al., 2005c).

Considerações Finais

Atualmente a medicina veterinária conta com uma ampla variedade de fármacos analgésicos para combater ou prevenir a dor em cães e gatos, desde medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais a opioides. Esses medicamentos podem ser utilizados isoladamente ou em associações (analgesia multimodal), proporcionando um alívio da dor seguro para o paciente, desde que o médico veterinário esteja familiarizado com os fármacos que irá receitar, respeitando suas doses, indicações e vias de administração.

Referências

- Andrade, S.F. Analgésicos. In: . **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. p.77-88 (a).
- Andrade, S.F. Anti-inflamatórios. In: . **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. p.115-140 (b).
- Becker, K.; Silver, R. How cannabis can treat your dog's pain and anxiety. Disponível em: <http://www.healthy-holistic-living.com/cannabis-for-dog-pain-anxiety.html>. Acesso em: 09 jan. 2016.
- Bistner, S.I.; Ford, R.B.; Raffe, M.R.M. Tratamento da dor em pacientes traumatizados. In: . **Manual de procedimentos veterinários & tratamento emergencial**. 7. ed. São Paulo: Roca, 2002. p.7-15.
- Caires, L.P.; Clark, R.M.O. Agonistas alfa-2 pela via epidural na analgesia de cães e gatos - Revisão de literatura. **Veterinaria e Zootecnia**, 21(3): 359-369, 2014.
- Camargo, J.P.; Futema, F.; Bechara, J.N. Dor em pequenos animais: como estabelecer um diagnóstico preciso e precoce? **Nosso Clínico**, 59: 24-30, 2007.
- Carroll, G.L. Analgesics and pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 29(3):701-717, 1999.
- Carroll, G.L. Tratamento da dor peri operatória. In: Fossum, T.W. **Cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. Roca: São Paulo, 2005. p.90-100.
- Carvalho, Y.K.; Luna, S.P.L. Anestesia e analgesia por via epidural em cães-atualização farmacológica para uma técnica tradicional. **Clínica Veterinária**, 70: 68-76, 2007.
- Coppens, P. The Analgesic plan: a strategy to control pain. **European Journal of Companion Animal Practice**, 10(1): 23-27, 2000.
- Crociolli, G.C.; Cassu, R.N.; Barbero, R.C.; Rocha, T.L.; Gomes, D.R.; Nicácio, G.M. Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. **Journal of Veterinary Medical Science**, 77(8): 1011-1015, 2015.
- Da Costa, P.F.; Moro, J.V.; Ortiz, E.M.G.; Chung, D.G.; Carneiro, R.L.; Nunes, N. Parâmetros ventilométricos e hemogasométricos em cadelas submetidas à ovariectomia, pré-medicadas com tramadol ou morfina e

- anestesiadas com isoflurano. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, 21(3): 167-172, 2014.
- DeCamp, C.E; Johnston, S.A.; Déjardin, L.M.; Schaefer, S.L. **Handbook of small animal orthopedics and fracture repair**, 5.ed. Saint Louis: Elsevier, 2016. p. 868.
- Dewey, C.W.; Costa, R.C. **Practical guide of canine and feline neurology**. 3. ed. New Delhi: Wiley Blackwell, 2016. p. 672.
- Do Prado Guirro, E.C.B.; Da Cunha, O.; Thomas, L.D. Efeito antinociceptivo da anestesia local por tumescência em cadelas submetidas à mastectomia completa bilateral. **Veterinária em Foco**, 11(1): 12-21, 2015.
- Dohoo, S.E.; Dohoo, I.R. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. **Canadian Veterinary Journal**, 37(9): 546-551, 1996.
- Duarte, D.F. Uma breve história do ópio e dos opioides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 55(1): 135-146, 2005.
- Epstein, M.; Rodan, I.; Griffenhagen, G.; Kadrlík, J.; Petty, M.; Robertson, S.; Simpson, W. Pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 51(2): 67– 84, 2015.
- Fantoni, D.T.; Krumeneri, J.L.; Galego, M.P. Utilização de analgésicos em pequenos animais. **Clínica Veterinária**, 28: 23-33, 2000.
- Fantoni, D.T.; Mastrocinque, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: Fantoni, D.T; Cortopassi, S.R. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002. p.324-326.
- Fantoni, D.T; Cortopassi, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 620.
- Fantoni, D.T.; Mastrocinque, S. Analgesia preemptiva: mito ou fato? **Clínica Veterinária**, 49: 24-32, 2004.
- Fantoni, D.T. Fatos históricos: a dor como sinal vital; A ética no tratamento da dor; Princípios básicos de farmacocinética e farmacodinâmica dos analgésicos para alívio da dor. In: . **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p.3-27.
- Flôr, P.B.; Yazbek, K.V.; Ida, K.K.; Fantoni, D.T. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 40(3): 316–327, 2013.
- Gruet, P.; Seewald, K. King, J.N. Robenacoxib versus meloxicam for the management of pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs: a randomized, non-inferiority clinical trial. **Veterinary Research**, 9(92): 1-12, 2013.
- Hellyer, P.W. Management of acute and surgical pain. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, 12(2): 106-114, 1997.
- Hellyer, P.W. Minimizing postoperative discomfort in dogs and cats. **Veterinary Medicine-Clinical Solutions for Practicing Veterinarians**, 94(3): 259-265, 1999.
- Innes, J. F.; Clayton, J.; Lascelles, B.D. Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. **Veterinary Record**, 166(8): 226-230, 2010.
- Kim, T.W.; Giorgi, M. A brief overview of the coxib drugs in the veterinary field. **American Journal of Animal and Veterinary Sciences**, 8(2): 89-97, 2013.
- Kukanich, B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an evidence-based approach. **Veterinary Clinics: Small Animals**, 43: 1109-1125, 2013.
- Lamont, L.A. Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 38(6): 1187-1203, 2008.
- Lascelles, B.D.X. Analgesia preoperatoria - opiáceos y AINEs. **Waltham Focus**, 9(4): 2-9, 1999.
- Lascelles, B.D.X. Farmacologia clínica de agentes analgésicos. In: Hellebrekers, L.J. **Dor em animais**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2002. p.81- 108.
- Marangoni, J.M. Uso do Tramadol em Cães e Gatos-Revisão. **Nucleus**, 11(2; suppl.), 2014.
- Massone, F. Aplicações parenterais. In: _____. **Atlas de anestesiologia veterinária**. São Paulo: Roca, 2003. p.3-13. (a)
- Massone, F. Anestésias locais no tronco de pequenos animais. In: . **Atlas de anestesiologia veterinária**. São Paulo: Roca, 2003. p.43- 56. (b)
- Massone, F. Anestésias locais em membros de pequenos animais. In: . **Atlas de anestesiologia veterinária**. São Paulo: Roca, 2003. p.96- 102. (c)

- Melo, C.C.S.; Aleixo, G.A.S.; Potier, G.M.A. Cuidados pré, trans e pós-operatórios. In: Tudury, E.A.; Potier, G.M.A. **Tratado de técnica cirúrgica veterinária**. São Paulo: Medvet, 2009. p.173-196.
- Papich, M.G. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 30(4): 815-831, 2000.
- Pascoe, P.J. The case for the routine use of analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 22(2): 357-358, 1992.
- Pascoe, P.J. Opioid analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 30(4): 757-772, 2000.
- Pohl, V.H.; Carregaro, A.B.; Lopes C.; Gehrcke M.I.; Muller D.C.M.; Garlet C.D. Epidural anesthesia and postoperative analgesia with alpha-2 adrenergic agonists and lidocaine for ovariohysterectomy in bitches. **Canadian Journal Veterinary Research**. 76: 215-220, 2012.
- Rankin, D. C. Sedatives and Tranquilizers. In: Grimm, K.A.; Lamont, L.A.; Tranquilli, W.J.; Greene, S.S.; Robertson, S.A. **Veterinary anesthesia and analgesia. The fifth edition of lumb and jones**. 5ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2015. p.196-206.
- Robertson, S.A.; Taylor, P.M. Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain – clinical pharmacology. **Journal of feline medicine and surgery**, 6(5): 321-333, 2004.
- Shafford, H.L.; Lascelles, B D.X.; Hellyer, P.W. Preemptive analgesia: managing pain before it begins. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, 96(6): 478-491, 2001.
- Taylor, R.; McGehee, R. Management of postoperative Pain. In: . **Manual of small animal postoperative care**. 2. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p.74-81.
- Taylor, P.M. Newer analgesics. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 29(3): 719-735, 1999.
- Tranquilli, W.J.; Grimm, K.A.; Lamont, L.A. Terminologia, fisiologia, reconhecimento e estratégias clínicas para tratamento da dor. In: . **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. p.1-12. (a).
- Tranquilli, W.J.; Grimm, K.A.; Lamont, L.A. Drogas analgésicas. In: . **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. p.13-30 (b).
- Tranquilli, W.J.; Grimm, K.A.; Lamont, L.A. Técnicas analgésicas. In: . **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. p.31-66 (c).
- Tudury, E. A.; Fernandes, T. H. T.; Figueiredo, M. L.; Araújo, B. M.; Bonelli, M. A.; Silva, A. C.; Santos, C. R. O. Anestesia epidural na cirurgia descompressiva lombossacral de cães. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 66(3): 787-796, 2014.
- Uilenreef, J.J.; Murrell, J.C.; Mckusick, B.C; Hellebrekers, L. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, 35(1): 1-12, 2008.
- Valadão, C.A.; Duque, J.C.; Farias, A. Administração epidural de opioides em cães. **Ciência Rural**, 32(2): 347-355, 2002.
- Vandermeulen, E.; Gogarten, W.; Van-Aken, H. Risks and complications of epidural anaesthesia. **Anaesthetist**, 46: 179-186, 1997.
- Wetmore, L.A.; Glowaski, M.M. Epidural analgesia in veterinary critical care. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, 15(3): 177-188, 2000.