

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

O USO DA ANALGESIA EM AVES

Elaborado por Alexandra Tiso Comerlato

Acadêmica em Medicina Veterinária

Porto Alegre 2011/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
METODOLOGIA APLICADA À CONCLUSÃO DE CURSO**

O USO DA ANALGESIA EM AVES

Autora: Alexandra Tiso Comerlato

Matrícula: 00144305

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Veterinária da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul como requisito
para a obtenção do grau de Médica Veterinária.**

Orientador: Marcelo Meller Alievi

Co-Orientadora: Michelli W. Ataíde

Porto Alegre

2011/2

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo apoio e carinho que foram essenciais para realizar este sonho de me tornar Médica Veterinária. À minha família por entender meus incalculáveis momentos de ausência e torcer pela minha felicidade.

Aos meus amigos, por tornarem a vida acadêmica mais divertida, em especial à Letícia Tramontini e Ricardo Ambus, que lidaram com todas as dificuldades pelas quais passei nesta jornada, dando suporte indispensável nos momentos de frustração.

Aos meus orientadores, Marcelo Alievi e Michelli Ataíde, pelo exemplo profissional, paciência e pelas oportunidades de estágio que enriqueceram meus estudos. À todos os professores e funcionários da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, que foram a base do meu aprendizado e tornaram possível minha graduação.

Aos brilhantes profissionais e estudantes com os quais tive o prazer de trabalhar ao longo destes anos, pois acrescentaram o conhecimento mais importante nesta profissão: a experiência prática.

Aos animais que ajudei a criar, tratar e cuidar, pois com cada um deles aprendi algo novo; em especial ao Judiaria, que apesar de todo os obstáculos pelo qual passou é um cão cheio de uma alegria cativante.

A todos vocês, meu eterno carinho e sincero Muito Obrigada.

“Uma sociedade se define não somente pelo que cria, senão pelo que decide não destruir.”

Edgar O. Wilson

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: atividade dos nociceptores de acordo com a força exercida (a) e temperatura (b). 11
Fonte: GENTLE, 1989.

LISTA DE ABREVIATURAS

%:	Porcentagem
AINE:	Anti-inflamatório não esteroidal
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
BID:	Duas vezes ao dia
CAM	Concentração alveolar mínima
COX 1:	Ciclo-oxigenase-1
COX 2:	Ciclo-oxigenase-2
DMSO:	Dimetilsulfóxido
IM:	Via intramuscular
IV	Via intravenosa
kg	Quilograma
Mg	Miligrama
mL	Mililitro
SC	Via subcutânea
SID	Uma vez ao dia
SNC	Sistema nervoso central
TGI	Trato gastrintestinal
TID	Três vezes ao dia
VO	Via oral

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	8
2.	FISIOLOGIA DA DOR	9
3.	ANALGESIA PREEMPTIVA	14
4.	ANESTÉSICOS LOCAIS	15
5.	OPIÓIDES	16
5.1	Morfina	17
5.2	Butorfanol	17
5.3	Fentanil	18
5.4	Tramadol	19
6.	ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)	19
6.1	Flunixin meglumine	20
6.2	Meloxicam	21
6.3	Carprofeno	21
6.4	Cetoprofeno	21
6.5	Celecoxibe	21
6.6	Piroxicam	22
7.	CORTICOESTERÓIDES	22
8.	CONCLUSÕES	22
	REFERÊNCIAS	23
	APÊNDICE A	27
	APÊNDICE B	28
	APÊNDICE C	29
	APÊNDICE D	30
	APÊNDICE E	31
	APÊNDICE F	32

1. INTRODUÇÃO

A resposta à dor é estressante, levando a alterações no processo de cicatrização e estimulando o sistema nervoso simpático, alterando a circulação sanguínea, perfusão tecidual e a integridade do sistema imune (WELCH; MARTIN, 1997). Estudos anatômicos e bioquímicos revelam que a fisiologia da dor nas diferentes espécies animais é semelhante, cabendo ao clínico veterinário intervir para a suspensão deste fenômeno e prover ao animal uma melhor qualidade de vida (HUEZA, 2008).

Devido à necessidade de preservação da espécie, animais silvestres desenvolveram, ao longo do processo evolutivo, habilidades para não demonstrar a percepção de um estímulo nocivo, como a dor, tornando o seu reconhecimento difícil. O exame clínico ocorre sob situação de estresse, pela contenção física ou sob plano anestésico, dificultando ainda mais o diagnóstico por parte do clínico veterinário. Esses fatores contribuem para que a algia seja um amplo campo para estudos e pesquisas garantindo, dessa forma, melhor qualidade na medicina veterinária (HAWKINS; MURPHY, 2011; HAWKINS, 2006).

Nas aves existem ainda muitas dúvidas acerca de como estas demonstram a algia, principalmente nas diferentes espécies silvestres, cativas de parques e zoológicos e de vida livre ou mantidas como animais de estimação. A tarefa de reconhecer a dor é problemática pela falta de conhecimento do comportamento da normalidade e de qual é a real intensidade da dor, pois muitas vezes a ave só demonstrará esta quando há muito comprometimento do seu estado geral, onde pode ser observado isolamento, anorexia, diminuição ou aumento da atividade, entre outras alterações de comportamento (HAWKINS; MURPHY, 2011).

Os agentes analgésicos geralmente empregados são dosados de forma empírica. Baseado em espécies similares à qual se visa a analgesia e deixando a sua real eficácia duvidosa, já que existem poucos estudos sobre a farmacocinética e farmacodinâmica destes (SINGH, 2010). Entretanto, este tipo de estudo realizado com AINEs são de difícil interpretação já que a concentração plasmática não está verdadeiramente correlacionada com a duração da analgesia (HAWKINS; MURPHY, 2011).

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a fisiologia da dor em aves e a utilização dos principais medicamentos analgésicos, como AINEs e opióides, tanto para dor aguda como crônica. Grande parte das informações

foram obtidas de estudos realizados em aves de produção, por serem estes mais numerosos e completos.

2 FISILOGIA DA DOR

Em pequenos animais já existem escalas que podem ser seguidas com confiança, devido ao conhecimento do comportamento normal das espécies. Todos os vertebrados partilham semelhantes componentes neuroanatômicos e neurofarmacológicos requeridos para a nocicepção, detecção, transmissão e resposta a um estímulo doloroso (HAWKINS; MURPHY, 2011).

Dor é a experiência sensorial e emocional associada com real ou potencial dano tecidual, afetando a fisiologia e o comportamento do indivíduo na tentativa de evitar o dano tecidual, reduzir a probabilidade de recorrência e promover a recuperação (HAWKINS; MURPHY, 2011). Nos animais a fisiologia da dor envolve diversos processos. Primeiro há o processo periférico, onde é detectado o estímulo nocivo (mecânico, térmico ou químico) e transmitido para a medula espinhal. Em seguida ocorre a modulação e projeção do impulso ao cérebro, que é responsável pelo processamento da informação, e, conseqüentemente, determina a percepção do estímulo doloroso (MURPHY, 2006).

A dor nociceptiva ocorre por dano a um tecido não neural, devido à ativação de receptores específicos. É geralmente localizada e transitória, e usualmente ativa uma sequência de repostas, tanto reflexivas como conscientes. Todos os outros tipos são considerados dores clínicas ou patológicas, com frequência envolvendo dano tecidual inflamatório ou nervoso. A dor patológica pode ter sua origem num estímulo tátil delicado, causando uma prolongada e exagerada resposta a dor (hiperalgesia), ou pode persistir na ausência de um estímulo doloroso. A sensibilização periférica ocorre quando a inflamação no local da injúria cria uma resposta aumentada a um estímulo doloroso normal, com diminuição do limiar dos nociceptores (MURPHY, 2006; LOESER et al, 1994).

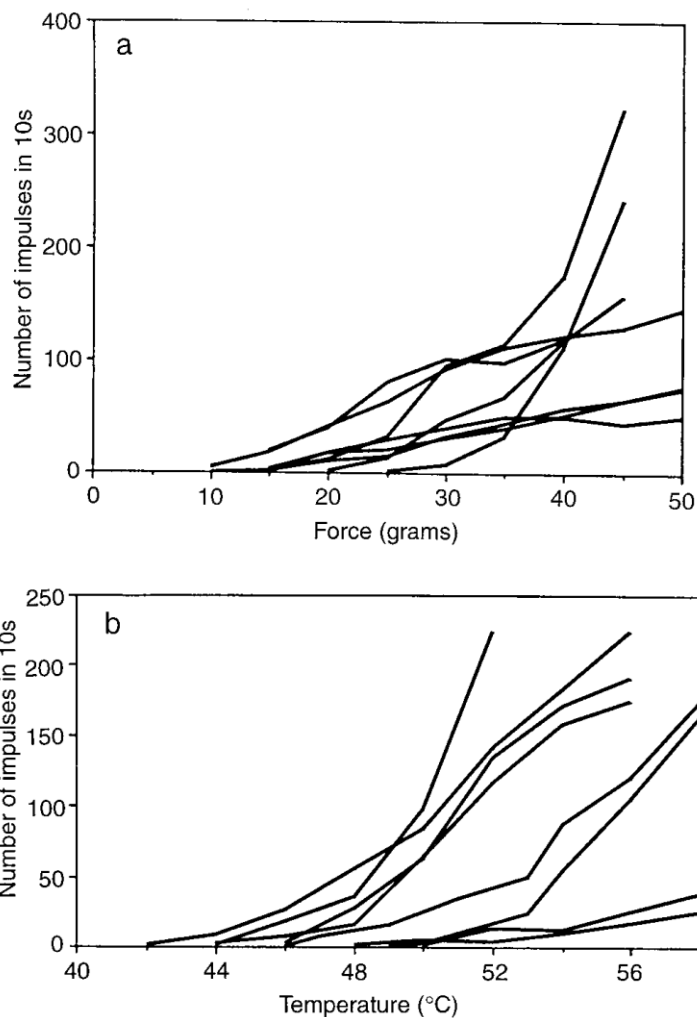
O dano celular pode ainda ativar receptores “silenciosos”, que magnificam a resposta à dor. Em adição à sensibilização periférica, pode ocorrer a do SNC, o que gera o aumento na excitabilidade da medula espinhal e o recrutamento de neurônios que geralmente não estão envolvidos na percepção da dor em circunstâncias normais. Quando o estímulo desse tipo de receptor periférico para a medula espinhal se propaga

por um período prolongado, uma grande gama de neurônios espinhais se tornam sensibilizados e hiper responsivos, tornando a resposta ao estímulo doloroso adicional maior e intermitente. Estímulos vindos da periferia que antes não eram álgicos, como o tátil, passam a ser, fenômenos que se denomina alodínia (MURPHY, 2006; LOESER et al, 1994).

Entender o mecanismo da sensibilização periférica e central ajuda a explicar o por que prevenir a sensibilização é algo crítico e mostra que existem muitas etapas nas quais o processo pode ser alterado por diferentes classes de terapia analgésica (MURPHY, 2006).

As aves possuem componentes neurológicos para responder apropriadamente a estímulos dolorosos. Possuem três tipos de nociceptores na pele e no bico: térmicos, mecânicos de alto limiar e polimodais, ativados pelo calor, estímulos mecânicos e químicos (NECKER, 2000). Os receptores mecânicos de alto limiar tem sua atividade aumentada de acordo com a exarcebação da força exercida pelo estímulo. Os receptores térmicos são ativados quando a temperatura excede os 45°C, com aumento de sua ativação acima de 50°C (figura 1). Estes tipos de receptores tem uma lenta adaptação fisiológica (GENTLE, 1989).

Figura 1: atividade dos nociceptores de acordo com a força exercida (a) e temperatura (b).



Fonte: GENTLE, 1989.

Somado às evidências comportamentais, evidências anatômicas e fisiológicas indicam que frequentemente há dor crônica em aves, em uma amputação de bico, por exemplo, pois após o período de aproximadamente 24 horas sem algia as aves começam a demonstrar dor protegendo a área afetada do contato externo (NECKER, 2000). Além disso, microscopicamente, podem ser observadas, adjacente ao tecido de cicatrização, fibras nervosas danificadas e em processo de regeneração formando neuromas extensos (MACHIN, 2007).

2.1 Reconhecendo a dor em aves

O reconhecimento da dor em aves é uma tarefa complexa, pois não existem indicadores universais de dor confiáveis para estes animais, porém estas tendem a responder a estímulos nocivos com alguns comportamentos anormais como voo de luta, fuga, vocalização e movimentação em excesso (MACHIN, 2007).

Na avaliação algica devem ser levados em conta espécie, gênero, idade, raça, ambiente e doenças concomitantes. Seu tipo: aguda, crônica, somática, visceral, clínica ou neuropática também afeta o comportamento da ave. A dor é subjetiva e o componente emocional é difícil de ser traduzido já que as aves não possuem expressão facial, tornando difícil a interpretação de suas formas de comunicação. Em humanos aceitamos que a intensidade algica é a que o paciente informa sentir, mas em aves as percepções do clínico acerca do comportamento destas a determina. A variabilidade entre espécies ocorre por causa das diferenças quanto à sensibilidade, resposta consciente e resposta fisiológica à terapia analgésica. A variabilidade genética quanto à resposta ao estímulo doloroso tem sido demonstrada a nível individual e em diferentes linhagens em galinhas (HAWKINS; MURPHY, 2011).

Alterações comportamentais podem ser muito sutis mas são geralmente os sinais mais rapidamente notados pelos tratadores ou donos de animais. Estas alterações comportamentais não se manifestam uniformemente em diferentes espécies de aves, logo os observadores devem estar familiarizados com a toda a gama de comportamentos normais para a classe e para o indivíduo (HAWKINS; MURPHY, 2011).

Em galinhas, a dor aguda (como remoção de penas, por exemplo) é usualmente caracterizada por bater de asas e ou vocalização com diminuição dos movimentos de cabeça e aumento da frequência cardíaca e respiratória, bem como da pressão arterial. Choque elétrico e punção também produzem dor aguda, e resultam em comportamento de fuga, inclusive vigorosa (pular e bater de asas) com vocalização. Em contrapartida, inapetência, inatividade, e aparência emplumada são geralmente reações de aves com dor por um prolongado período (MACHIN, 2007).

Pela maioria das espécies de aves serem presas, não tendem a expressar a dor facilmente, com o intuito de não chamar a atenção de possíveis predadores, sendo assim essencial a observação cuidadosa do proprietário ou do tratador em mudanças comportamentais, como: agressividade, agitação, depressão, alterações posturais, relutância em se mover ou manter-se em estação e perda de peso (HUEZA, 2008).

Alguns comportamentos evoluíram em milhares de anos e tem valor para a sobrevivência; por exemplo, ficar imóvel é um comportamento comum de aves quando

sendo observados ou examinados, tornando a avaliação da dor um desafio. A posição, imóvel e “agachada” tem sido associada com dor prolongada, estresse e respostas ao medo. Quando um estímulo doloroso é aplicado a lesões ulcerativas de boca, as galinhas ficam sem se mover, encolhidas, com a cabeça próxima ao corpo. Remover suas penas causa uma progressão de alterações comportamentais, de uma resposta agitada e alerta na remoção inicial seguida por períodos de imobilidade em posição encolhida com as sucessivas remoções (HAWKINS; MURPHY, 2011).

O ato de ajeitar as penas está associada tanto com a dor aguda quanto crônica, esta pode estar diminuída quando uma ave está com dor, mas também pode aumentar, como forma de distração, e até mesmo pode ocorrer destruição das penas na dor crônica. Em espécies sociais mantidas em grupos, uma ave com dor frequentemente se isola, dorme longe do bando e o ato de ajeitar as penas entre si diminui. A ave que demonstra desconforto, doença ou fraqueza pode ser protegida por outros espécimes do grupo, porém em outras espécies um comportamento similar pode levar ao isolamento ou rebaixamento de estatus social do indivíduo, já que este pode atrair a atenção de predadores (HAWKINS; MURPHY, 2011). Um estudo em galinhas com artrite experimental demonstrou que a mudança no foco da atenção do indivíduo pode reduzir comportamentos de dor e potencialmente reduzir a inflamação periférica (GENTLE; TILSTON, 1999).

O tratamento da dor em uma ave está limitada pela confiança na avaliação dessa, que permanece altamente subjetiva, e clínicos com frequência precisam se basear em medições indiretas da dor. É difícil dizer quando a condição de uma ave é efetivamente tratada se não pode ser mensurada antes e depois da terapia. Conhecer comportamentos que tenham correlação algica pode ajudar, pois podem ser usados para monitorar a resposta à terapia analgésica. Escalas de dor e planilhas de escore estão sendo cada vez mais utilizadas para monitorar a dor em animais, especialmente quando formuladas para uma espécie em condições bem definidas. Para usá-las existe a necessidade de conhecer os etogramas normais ou os relacionados à dor de determinada espécie e/ou indivíduo em questão. Os comportamentos devem ser definidos e os termos devem ser claros para reduzir o viés e a variabilidade entre observadores. Uma vez que o sistema é implementado, funcionários não veterinários podem efetuar os escores. Estas escalas levam tempo e esforço para formular, pois a dor não é uma resposta de simples sim ou não, e sim a avaliação ocorre em um gradiente. A analgesia efetiva espera mostrar uma marcada e discernível mudança na postura e comportamento que irão efetivamente fazer

efeito em mudar o escore de dor. Se não ocorre mudança, então a droga, a dose ou a frequência necessitam ser revistas para aquele paciente em questão (HAWKINS; MURPHY, 2011).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define “dor” como uma sensação desagradável e uma experiência emocional associada com real ou potencial dano tecidual. Ela também inclui nesta definição uma nota importante: a incapacidade de comunicar não nega a possibilidade que um indivíduo esteja experimentando esta sensação e é necessário que se forneça adequado tratamento analgésico (MURPHY, 2006).

3 ANALGESIA PREEMPTIVA

Atualmente tem se demonstrado tanto em humanos como em animais que o dano tecidual, como em uma cirurgia, por exemplo, pode levar a uma sensibilização do sistema nervoso central, aumentando o desconforto pós operatório. A analgesia preemptiva impede que o estímulo nocivo chegue ao sistema nervoso central, quando fornecida num estágio inicial de trauma tecidual, como no pré e trans-operatório, havendo redução da inflamação, melhorando potencialmente a recuperação a curto e longo termo (HAWKINS, 2006). Um estudo em pombos que sofreram cirurgia ortopédica mostrou que os animais que receberam butorfanol antes e depois da cirurgia ortopédica voltaram ao seu comportamento normal mais cedo do que os que receberam butorfanol apenas no período pós operatório (MURPHY, 2006). Outro benefício é a redução da quantidade de anestésicos requerida, diminuindo os riscos associados à anestesia (LONGLEY, 2008). Este tipo de analgesia pode ser realizada com opióides, AINEs ou anestésicos locais (HAWKINS, 2006), sendo preferível o uso de uma analgesia multimodal, onde podem ser reduzidas as doses e, conseqüentemente, os efeitos colaterais dos agentes analgésicos (LONGLEY, 2008).

Evitar o estresse ambiental auxilia na redução da dor (LONGLEY, 2008), e para tal o paciente deve ser mantido em um local silencioso, afastado do odor de predadores. Se a ave for de estimação, manter o contato humano é benéfico. O tratamento de suporte deve ser instuído para manter a ave aquecida, seca e limpa (MURPHY, 2006).

4 ANESTÉSICOS LOCAIS

Promovem analgesia regional por bloqueio da transmissão dos impulsos nervosos. A lidocaína e a bupivacaína bloqueiam os canais de sódio do nervo, diminuindo, ou até mesmo bloqueando, a condução do impulso nervoso. Assim, elas reduzem a sensibilização dos nociceptores, minimizando a do SNC (MURPHY, 2006; WELCH; MARTIN, 1997).

Os anestésicos locais não necessitam de distribuição sistêmica para alcançar seu efeito analgésico, porém são lentamente absorvidos pela irrigação do local onde foram aplicados (MURPHY, 2006) ou pelas membranas mucosas após aplicação tópica. A taxa de absorção depende da dose administrada, da vascularização no local de injeção e das características próprias do fármaco (WELCH; MARTIN, 1997). A administração IV pode ocorrer acidentalmente quando atinge-se um vaso sanguíneo no momento da aplicação, gerando sinais agudos de toxicidade (HAWKINS; MURPHY, 2011). Após a absorção, as mais altas concentrações encontram-se nos órgãos ricamente irrigados, como cérebro, pulmões e rins, porém fatores como o grau de ligação a proteínas e lipossolubilidade do fármaco afetam a distribuição deste (WELCH; MARTIN, 1997).

Quando aplicada em aves, a lidocaína a 2% (20mg.mL) deve ser diluída na proporção de 1:10 para que seja obtido o volume necessário para o bloqueio local ou regional (HAWKINS; MURPHY, 2011; CARPENTER, 2004), porém não é conhecido se esta diluição fornece a concentração tecidual necessária para a analgesia ou sua duração (HAWKINS; MURPHY, 2011). A dose total não deve exceder 1mg.kg^{-1} (MURPHY, 2006), e acima de 3mg.kg^{-1} pode ser letal. A dose segura de bupivacaína é de 2mg.kg^{-1} , podendo ser utilizada na injeção intra-articular (3mg diluídos em 0,3mL de solução fisiológica, em galinhas) e em preparações tópicas com DMSO na proporção de 50:50 para amputação de bico em galinhas (CARPENTER, 2004).

Seus efeitos tóxicos incluem tremores, ataxia, decúbito, torpor, alterações cardiovasculares e morte (MURPHY, 2006), que ocorre por parada respiratória secundária à depressão medular. O tratamento requer ventilação assistida e benzodiazepínicos ou barbitúricos para controlar as possíveis convulsões (WELCH; MARTIN, 1997). A duração do efeito anestésico depende das propriedades moleculares do fármaco, especialmente da sua lipossolubilidade (MURPHY, 2006), porém mais estudos são necessários para determinar este parâmetro em aves.

5 OPIÓIDES

São drogas únicas que não somente bloqueiam os estímulos nocivos que chegam ao cérebro mas também atuam em centros cerebrais mais altos, controlando os componentes afetivos. Após sua absorção, se distribuem rapidamente pelos tecidos, de acordo com sua lipofilia. Por exemplo, o fentanil é altamente lipofílico, distribuindo-se rapidamente ao cérebro, mas também permanecendo no tecido adiposo, o que funciona como uma reserva de lenta liberação da droga. Este acúmulo em tecidos e reservatórios plasmáticos gera uma discrepância entre sua meia vida e a duração da analgesia. Os receptores de opióides fazem parte da família dos receptores de proteína G. A interação com este tipo de drogas está associada com a diminuição da ativação da enzima adenil ciclase, com subsequente diminuição nos níveis de AMPc na célula (WELCH; MARTIN, 1997).

Os opióides, quando se ligam a seus receptores, diminuem a entrada de cálcio na célula por manterem os canais de cálcio fechados. Também causam um efluxo de potássio, resultando na hiperpolarização da membrana, limitando a entrada de cálcio na célula. Como resultado disto há também a diminuição na liberação de dopamina, serotonina e de peptídeos responsáveis pela nocicepção, como a substância P, resultando no bloqueio na transmissão nociceptiva (WELCH; MARTIN, 1997).

Existem três tipos principais de receptores de opióides: os mu, responsáveis pela analgesia e euforia, também responsáveis pela dependência física, sedação e depressão respiratória; os receptores kappa, também envolvidos na analgesia, e em um grau menor, sedação e depressão respiratória; e os receptores sigma, responsáveis pelo estímulo cardíaco e respiratório, ansiedade e alucinações. A ação e potência dos diferentes opióides está relacionada com os receptores específicos em que atuam (BENNET, 1994). Além do efeito analgésico no SNC há recentes evidências de que existam receptores periféricos para opióides, sendo possível a analgesia por sua injeção intra articular, por exemplo (HAWKINS, 2006).

São classificados em agonistas puros, agonistas parciais, agonistas e antagonistas ou antagonistas puros. Os opióides agonistas possuem uma curva de analgesia dose-dependente, enquanto os agonistas-antagonistas atingem um platô, onde o aumento da dose não leva ao aumento da analgesia. Em pombos, a distribuição regional dos receptores mu e kappa no prosencéfalo e mesencéfalo parecem ser similares à de mamíferos, mas os receptores kappa e sigma são mais proeminentes. Esta particularidade na distribuição e expressão quantitativa dos receptores pode explicar

porque os agonistas dos receptores μ não possuem o mesmo efeito analgésico que em mamíferos (HAWKINS; MURPHY, 2011).

Os opióides são recomendados para aplicação parenteral pela baixa biodisponibilidade quando administrados pela via oral, fato associado principalmente ao efeito de primeira passagem (uma vez absorvidos, passam pelo fígado onde são metabolizados, liberando uma quantidade muito pequena de droga ativa na circulação sanguínea). Um estudo realizado em papagaio-de-hispaniola (*Amazona ventralis*) demonstrou que a biodisponibilidade do butorfanol administrado por via oral na dose de 5mg.kg^{-1} foi de menos de 10% (HAWKINS, 2006). Entretanto, após a administração de tramadol na dose de $7,5\text{mg.kg}^{-1}$ por via oral em pavão-comum (*Pavo cristatus*) foram detectados níveis de metabólito ativo igual ou maior que o considerado mínimo efetivo para efeito analgésico em humanos por até 12 horas. Portanto, devido à variedade entre espécies de aves quanto à taxa metabólica e particularidades do trato gastrointestinal, mais estudos são necessários para determinar o uso de opióides por esta via (BLACK et al, 2010).

5.1 Morfina

A morfina é um agonista μ puro, que não tem sido muito utilizado na medicina aviária devido ao pouco conhecimento do efeito da droga em aves e pelos resultados controversos de estudos que demonstram pouca analgesia ou até mesmo hiperalgesia, além de incoordenação motora e sedação (HAWKINS; MURPHY, 2011). Para manter um nível plasmático terapêutico da droga similar ao de humanos, deve ser administrada na dose mínima de 2mg.kg^{-1} , sendo a leve sedação o único efeito adverso observado (SINGH et al, 2010).

5.2 Butorfanol

O butorfanol é um opióide agonista/antagonista, com baixa atividade e alta afinidade por receptores μ (ação antagonista), baixa atividade em receptores sigma e forte ação agonista em receptores kappa, portanto mais recomendado em aves, já que este parece ser o receptor mais importante relacionado à analgesia (HAWKINS; MURPHY, 2011; MACHIN, 2005).

Possui a vantagem de produzir menos depressão respiratória dose-dependente do que os agonistas dos receptores μ , sendo uma droga recomendada para analgesia

preemptiva como parte de protocolos pré-cirúrgicos por não causar efeitos deletérios cardiopulmonares durante a anestesia. Entretanto, em algumas espécies, pode reduzir a CAM de isoflurano (HAWKINS; MURPHY, 2011), que é mais importante em cacatua (*Cacatua spp*), cuja redução é de 25%, do que em papagaio-africano (*Psittacus erithacus*), com redução de 11%, e não significativa em papagaio-verdadeiro (*Amazona aestiva*) (MACHIN, 2005). Como as aves não possuem alvéolos, um termo mais apropriado para CAM seria concentração pulmonar mínima (PAVEZ et al, 2011). Efeitos adversos como a disforia não foram relatados em aves (HAWKINS, 2006). As principais doses recomendadas encontram-se no apêndice A.

O grande inconveniente do uso desta droga é sua meia vida plasmática, sugerindo uma administração frequente, aproximadamente a cada duas horas, o que na maior parte dos casos é impraticável devido à falta de serviço 24 horas e ao estresse da manipulação do paciente (HAWKINS; MURPHY, 2011).

Estudos recentes demonstram que um tipo de tartarato de butorfanol encapsulado em lipossomas, de longa ação, é efetivo e seguro em papagaios-de-hispaniola (*Amazona ventralis*) provendo analgesia por até cinco dias, após administração SC na dose de 10mg.kg⁻¹ a 15mg.kg⁻¹ (SLADKY et al, 2006). Esta formulação também é efetiva para analgesia em tiriba-de-cara-suja (*Pyrrhura molinae*) com atrite induzida experimentalmente, na dose de 15mg.kg⁻¹ (MURPHY et al, 2009). Estes resultados são encorajadores porque sua longa ação poderia resultar em menor frequência de administração, reduzindo também a manipulação do paciente para múltiplas injeções (SLADKY et al, 2006), o que é sempre favorável quando se trata de animais silvestres.

5.3 Fentanil

É um agonista mu de curta duração quando administrado em bolus (HAWKINS; MURPHY, 2011). Seu uso se tornou popular pela estabilidade cardiovascular ainda que administrado em altas doses (PAVEZ et al, 2011). Pelo curto período de ação, o fentanil é uma boa escolha para uso em infusão contínua durante a anestesia inalatória com isoflurano (HAWKINS; MURPHY, 2011), pois pode levar à redução de até 55% na CAM deste em búteo-de-cauda-vermelha (*Buteo jamaicensis*) sem causar alterações cardiovasculares significativas na dose IV de 20 µg kg⁻¹. Hipoventilação pode ocorrer quando são administradas altas doses de opióides, portanto recomenda-se ventilação controlada durante a anestesia (PAVEZ et al, 2011).

Segundo HOPPES et al, 2003, o fentanil administrado na dose de $20\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, IM, não foi eficiente para analgesia em cacatua-branca (*Cacatua alba*), porém com uma dose de $200\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, SC, esta foi obtida em 50% das aves estudadas por até 90 minutos, com o efeito adverso de hiperatividade em algumas aves e sedação em outras.

5.4 Tramadol

O cloridato de tramadol está disponível em formulações orais e injetáveis (HAWKINS; MURPHY, 2011), possui fraca ação agonista nos receptores μ e inibe a recaptção de norepinefrina e serotonina. Seu metabólito primário, o M1, possui alta afinidade pelos receptores μ (SOUZA et al, 2009), sendo responsável pelo efeito analgésico potente em mamíferos. Nestes, outros metabólitos tem sido descritos, porém sem evidências de que produzam efeito analgésico (HAWKINS; MURPHY, 2011).

A biodisponibilidade após a administração oral em águia-de-cabeça-branca (*Haliaeetus leucocephalus*) é alta (97%), atingindo concentrações plasmáticas de tramadol consideradas analgésicas em humanos, sendo que o mesmo ocorre quando administrada IV (SOUZA et al, 2009). Também em pavão da índia (*Pavo cristatus*) a administração VO produz níveis de M1 plasmático iguais ou acima do considerado mínimo efetivo para analgesia em humanos (BLACK et al, 2010), porém são necessários estudos que demonstrem o real potencial analgésico em aves, através de estímulos nociceptivos. Todavia deve-se avaliar dose, eficácia e segurança da sua aplicação nas diferentes espécies de aves (HAWKINS; MURPHY, 2011), pois a possibilidade da administração por via oral parece bastante promissora para o uso deste fármaco, sendo bastante útil em aves de difícil contenção física para aplicação IM ou IV de analgésicos. As doses utilizadas nestes estudos se encontram no apêndice B.

6 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINEs)

Na medicina veterinária, os AINEs são utilizados com frequência para aliviar os sinais clínicos de processos degenerativos músculo esqueléticos, traumas e prover analgesia pós-cirúrgica, sendo também empregados no pré-operatório, com objetivo de

diminuir o uso de anestésicos e melhorar a recuperação pós-operatória (HUEZA, 2008) por reduzir a sensibilidade tissular causada pelo trauma cirúrgico (MACHIN,2007).

O mecanismo de ação de um AINE tradicional envolve o bloqueio na produção de prostaglandinas pela inibição das enzimas COX no local da injúria, diminuindo a formação de mediadores da algia no sistema nervoso periférico. As drogas inibidoras da enzima COX-2 possuem menos efeitos colaterais, como ulceração gastrointestinal, sangramentos e nefrotoxicidade (HUEZA, 2008), permitindo uma terapia anti-inflamatória prolongada (WELCH; MARTIN, 1997), entretanto estas drogas podem ocasionalmente provocar o vômito (COLES, 2005).

São absorvidos após administração oral, subcutânea ou intramuscular. Todos possuem alta taxa de ligação à proteínas, em alguns casos maior de 99%, justificando sua longa ação anti-inflamatória e analgésica nos tecidos, quando comparado à sua meia-vida plasmática. Logo, esta não é uma forma adequada de avaliar a atividade fisiológica deste tipo de analgésico (HAWKINS, 2006).

Segundo BAERT; DE BACKER, 2003 em cinco espécies de aves estudadas há uma correlação negativa entre meia-vida e peso vivo, sugerindo que a alometria pode não ser válida para extrapolar doses entre diferentes aves.

AINEs são a classe de analgésicos mais amplamente prescritas na medicina de pequenos animais. São utilizados para aliviar a dor aguda, tanto somática quanto visceral, e crônica, como na osteoartrite. Apesar da falta de estudos em aves, se assume que o mecanismo de ação é similar ao de mamíferos (HAWKINS; MURPHY, 2011). Segundo MATHOUNNET et al, 2001, há uma ampla distribuição de COX-2 nos tecidos de galinhas.

6.1 Flunixin meglumine

Parece produzir mais efeitos colaterais em aves do que outros AINEs, podendo ocorrer tenesmo e regurgitação em doses altas ($10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), além de diarreia (BENNET, 1994). Nefrotoxicidade já foi relatada em aves, assim como isquemia renal e necrose. O uso repetido da droga pode induzir lesões de gota renal em uma variedade de espécies de aves (MACHIN, 2005), portanto o emprego deste medicamento tem sido preconizado particularmente para o tratamento de choque e traumatismo (HUEZA, 2008). Também pode ser utilizado em casos de hipertermia, com efeito rápido e seguro (BENNET, 1994). No apêndice C encontram-se as doses recomendadas.

6.2 Meloxicam

O mecanismo de ação anti-inflamatória deste medicamento consiste na inibição exclusiva da enzima COX2 (HUEZA, 2008). Na dose de $0,5\text{mg.kg}^{-1}$ não ocorrem efeitos colaterais em psitacídeos, tanto VO quanto IV, sendo a bioviabilidade alta em ambas as vias (WILSON et al, 2005), porém o efeito analgésico desta droga em aves não foi estabelecido (MACHIN, 2005). A meia-vida parece ser inversamente proporcional ao peso da ave, sendo que animais menores necessitam maiores intervalos entre doses que as maiores (BAERT; DE BACKER, 2003). O apêndice D expõe doses utilizadas em espécies de aves.

6.3 Carprofeno

É um fraco inibidor da enzima COX, o que explica sua alta margem de segurança (HAWKINS,2006), sendo que sua propriedade terapêutica se dá também pela inibição da fosfolipase A2. Tem sido muito empregado no tratamento pós-operatório e também em afecções articulares dolorosas de pássaros; devendo ser utilizado com cautela em aves idosas que apresentam algum comprometimento hepático ou renal, pois este pode ser agravado pelo tratamento prolongado (HUEZA, 2008). O apêndice E expõe as principais doses utilizadas.

6.4 Cetoprofeno

Seu mecanismo de ação se dá pela inibição tanto das enzimas COX quanto lipoxigenases. É bastante empregado em aves devido à sua potente ação analgésica (HUEZA, 2008), porém, segundo GRAHAM et al, 2005, em codornas-japonesas (*Coturnix japonica*) há baixa biodisponibilidade quando administrado por via oral (24%), e intramuscular (54%), sendo o AINE com a meia-vida mais baixa relatada para a espécie. Neste estudo não foi realizado jejum prévio à administração por via oral, fator que poderia aumentar a biodisponibilidade. As doses utilizadas encontram-se no apêndice F.

6.5 Celecoxibe

Inibe especificamente a enzima COX2, sendo utilizado no tratamento de degenerações osteoarticulares. Tem sido empregado com sucesso em psitacídeos com

Síndrome de Dilatação Proventricular, na dose de $10.\text{mg}.\text{kg}^{-1}.\text{SID.VO}$, melhorando a função gastrointestinal e condição corporal em tratamentos prolongados de mais de 24 semanas. Deve ser utilizado com cautela em aves com hepatopatias, devido à sua biotransformação ocorrer no fígado (HUEZA, 2008).

6.6 Piroxicam

É um AINE não seletivo, com maior inibição da COX 1 que da COX 2, utilizado tanto pelas suas propriedades anti-inflamatórias quanto como agente anti-cancerígeno³. Não há relatos de toxicidade em aves (HAWKINS; MURPHY, 2011), sendo utilizado clinicamente por longos períodos (meses) para tratamento de problemas articulares em grúdeos na dose de $0,5\text{mg}.\text{kg}^{-1}.\text{BID.VO}$ (MURPHY, 2006).

7 CORTICOESTERÓIDES

Podem reduzir a dor por supressão da resposta ao trauma através da redução: da proliferação de fibroblastos, da migração de macrófagos, da sensibilização de linfócitos e das respostas a mediadores da inflamação (MACHIN, 2007).

Segundo HOCKING; ROBERTSON; GENTLE, 2001, a betametasona ($0,04\text{mg}.\text{kg}^{-1}$), a dexametasona ($0,06\text{mg}.\text{kg}^{-1}$), e a metilprednisolona ($2\text{mg}.\text{kg}^{-1}$) por via IM diminuíram o comportamento de dor em galinhas domésticas que sofreram injeção intra-articular de uratos de sódio (causando sinovite).

A possibilidade de imunossupressão e outras complicações tornam a utilização dos AINEs mais adequada na maioria dos casos (CLYDE; MURPHY, 1999), porém são recomendadas doses de $0,2\text{mg}.\text{kg}^{-1}$ a $4\text{mg}.\text{kg}^{-1}$ de dexametasona como anti-inflamatório, no choque e no trauma (LONGLEY, 2008). O uso deve ser ainda mais restrito em aves sofrendo altos níveis de estresse (MACHIN, 2005).

8 CONCLUSÕES

Ainda que a algia em aves seja de difícil diagnóstico para a maioria das espécies, especialmente silvestres, o clínico médico veterinário deve prover analgesia ao paciente baseado em estudos já realizados, pois esta é uma etapa importante no tratamento das afecções, reduzindo o estresse e melhorando a condição geral da ave. O número de estudos na área é crescente, e estas informações devem ser criticamente avaliadas na eleição do fármaco e da dose a ser utilizada, preferindo-se a combinação destas sempre que possível e favorável ao indivíduo, reduzindo os efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

- ABU-MADI, N. Avian anesthesia. The veterinary clinics of North America: exotic animal practice, Philadelphia, v.4, p147-167, 2001.
- BAERT, K; DE BACKER, P. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology Pharmacology, New York, v.134, n.1, p.25-33, 2003.
- BENNET, R.A. Surgical considerations. In: RITCHIE, B.W.; HARRISON, G.K.; HARRISON, L.R. (eds) Avian Medicine: Principles and Application. Flórida: Wingers Publishing, 1994. p.1081-1095.
- BLACK, P.A. et al. Tramadol pharmacokinetics in peafowl. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, Lawrence, v. 41, n.4, p.671-676, 2010.
- CARPENTER, J.W. Exotic animal formulary. ed 3. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004. 564p.
- CLYDE, V.; MURPHY, J.P. Avian analgesia. In: FOWLER, M; MILLER, R. (eds). Zoo and Wild Animal Medicine: Current Therapy. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999. p. 309–314.
- COLES, B. H. Essencials of avian medicine and surgery. 3 ed.Oxford: Blackwell, 2007. 397p.
- COLES, B.H. Prescribing for exotic birds. In: BISHOP, Y. (ed). The veterinary formulary ed 6. London: Pharmaceutical Press, 2005. p102-108
- GENTLE, M.J.. Cutaneous sensory afferents recorded from the nervus intramandibularis of *Gallus gallus* var. *domesticus*. Journal of Comparative Physiology, Berlin, v.164, p763–774, 1989.
- GENTLE, M.J.; TILSTON, V.L. Reduction in peripheral inflammation by changes in attention. Physiology & Behavior. Elmsford: Elsevier, v.66, n.2, p. 289–292, 1999.]
- GRAHAM, J.E. et al. Pharmacokinetics of ketoprofen in Japanese quail (*Coturnix japonica*). Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Oxford, v.28, n.4, p399-402, 2005.
- GRETCHEN, A.C. et al. Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. American Journal of Veterinary Research, Chicago, v. 70, n. 12, p. 1471-1476, 2009.
- HAWKINS, M.G.; MURPHY, J.P. Avian Analgesia. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice, Philadelphia, v. 14, n.1, p.61–80, 2011.

- HAWKINS, M.G. The Use of Analgesics in Birds, Reptiles, and Small Exotic Mammals. *Journal of Exotic Pet Medicine*, New York, v. 15, n. 3, p. 177-192, 2006:
- HOCKING, P. M.; ROBERTSON, G.W.; GENTLE, M.J. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on pain-related behaviour in a model of articular pain in the domestic fowl. *Research in Veterinary Science*, London, v.78, p. 69-75, 2004.
- HOCKING, P.; ROBERTSON, G.; GENTLE, M. Effects of anti-inflammatory steroid drugs on pain coping behaviours in a model of articular pain in the domestic fowl. *Research in Veterinary Science*, London, v. 71, n.3, p. 161–166, 2001.
- HOPPE, S. et al. Disposition and analgesic effects of fentanyl in white cockatoos (*Cacatua alba*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, Boca Raton, v.17 n.3, p.124–130, 2003.
- HUCKABEE, JR. Raptor therapeutics. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, Philadelphia, v.91. p 91-116, 2000.
- HUEZA, I.M. Farmacologia das aves: o uso de medicamentos antiinflamatórios em aves silvestres. *Ars veterinária*, Jaboticabal, v. 24, n. 1, p. 15-24, 2008.
- LONGLEY, L.A. *Anaesthesia of exotic pets*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008. 314p.
- LOESER, J.D. et al. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage. In: MERSKEY, H.; BOGDUK, N. (eds). *Classification of Chronic Pain*, 2 ed; Seattle: IASP Press. 1994. p 209-214.
- MACHIN, K.L. Wildlife Analgesia. In: WEST, G; HEARD, D; CAULKETT, N. *Zoo Animal and Wildlife Immobilization and Anesthesia*. Iowa: Blackwell Publishing, 2007.
- MACHIN, K.L. Avian analgesia. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, v.14, n.4, p.236–242, 2005.
- MACHIN, K.L. et al. Pharmacodynamics of flunixin and ketoprofen in mallard ducks. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, Lawrence, v.32, p.222-229, 2001.
- MATHONNET, M. et al. Cyclo-oxygenase 2 tissue distribution and developmental pattern of expression in the chicken. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, Oxford, v.28, n.5-6, p. 425–32, 2001.
- MURPHY, J.P. et al. Evaluation of liposome-encapsulated butorphanol tartrate for alleviation of experimentally induced arthritic pain in green-cheeked conures (*Pyrrhura molinae*). *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v.70, n.10, p.1211-1219, 2009
- MURPHY, J.P. Pain management. In: HARRISON, G.J.; LIGHTFOOT, T.L. (eds). *Clinical Avian Medicine*. Palm Beach: Spix Publishing Inc, 2006. v.1, p.1-8.

MURPHY, P.J; LUDDERS, J.W. Avian analgesia. *Veterinary clinics of North America: exotic animal practice*, Philadelphia, v.4, p.35-46, 2001.

NECKER, R. The Somatosensory System. In WHITTOW, G.C. (ed). *Sturkie's Avian Physiology*. 5ed. San Diego: Academic Press, 2000. p. 57-70.

PAVEZ, J.C. et al. Effect of fentanyl target-controlled infusions on isoflurane minimum anaesthetic concentration and cardiovascular function in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, Oxford, v.38, p. 344–351. 2011

SINGH, P.M. et al. Pharmacokinetics of morphine after intravenous administration in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Oxford, v. 33, n.5, p.515–518, 2010.

SLADKY, K.K. et al. Serum concentrations and analgesic effects of liposome-encapsulated and standard butorphanol tartrate in parrots. *American journal of veterinary research*, Chicago, v.67, n.5, p.775-781, 2006

SOUZA, M.J. et al. Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Tramadol in the Bald Eagle (*Haliaeetus leucocephalus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, Boca Raton, v. 23 n. 4, p. 247-252, 2009.

TULLY, T. N. Formulary. In: ALTMAN R, B et al. *Avian Medicine and Surgery*. Filadélfia: WB Saunders, 1997. p671-688.

WELCH, S.P.; MARTIN, R.B. Opioid and nonopioid analgesics. In: STITZEL C.R.; CRAIG, R.E (eds). *Modern farmacology with clinical application*. 5ed. Boston: Little & Brown, 1997.p310-329.

WILSON, G. H. et al. Pharmacokinetics and use of meloxicam in psittacine birds. *European A. A. V. Conference*, 8, 2005, Arles, p. 230-232.

APÊNDICE A

Butorfanol

Dose	Espécie(s)	Autor	Comentários
0,3–2 mg/kg ⁻¹ q 6–12 h	Não especificado	COLES, 2007.	Produz boa analgesia pós-cirúrgica e reduz a dose de anestésico inalatório. Doses mais altas produzem marcada sedação e até decúbito em alguns rapinantes.
0,005-0,25mg.kg ⁻¹ .IV	Ratitas	TULLY, 1997.	
0,3 a 1mg.kg ⁻¹ .IM	Rapinantes	HUCKABEE, 2000.	Doses maiores podem causar decúbito.
1mg.kg ⁻¹ .IM q 24h	Maioria das espécies de aves	ABU-MADI,2001.	
1 a 2 mg.kg ⁻¹ q 4-24h	Não especificado	HAWKINS, 2006.	
2 mg.kg ⁻¹ .SID.IM	Não especificado	COLES, 2005.	Pode ser utilizado por até 28 dias.

APÊNDICE B

Tramadol			
Dose	Espécie	Autor	Comentários
11mg.kg ⁻¹ .VO	Águia-de-cabeça-branca	SOUZA et al, 2009.	Concentrações plasmáticas consideradas analgésicas para humanos persistiram por até 10 horas.
4mg.kg ⁻¹ .IV	Águia-de-cabeça-branca	SOUZA et al, 2009.	Concentrações plasmáticas consideradas analgésicas para humanos persistiram por até 5 horas.
7,5mg.kg ⁻¹ .VO	Pavão-da-índia	BLACK et al, 2010.	Níveis plasmáticos considerados analgésicos em humanos persistiram por até 12 horas.

APÊNDICE C

Flunixin meglumine			
Dose	Espécie	Autor	Comentários
1mg.kg ⁻¹ .SID.IM	Não especificado	MURPHY; LUDDERS, 2001.	A hidratação é essencial.
1.0 a 1,5mg.kg ⁻¹ .SID.IM	Não especificado	HUEZA, 2008.	Máximo de três aplicações. Doses mais altas (10mg.kg) podem ser utilizadas no choque e traumatismo.
5mg.kg ⁻¹	Pato-real	MACHIN et al, 2001.	Inibição dos níveis de tromboxano por até 12 horas
3mg.kg ⁻¹	Galinha doméstica	HOCKING; ROBERTSON; GENTLE, 2004	Analgesia significativa em sinovite induzida por uratos de sódio.

APÊNDICE D

Meloxicam			
Dose	Espécie	Autor	Comentários
0,5mg.kg ⁻¹ .BID.VO	Psitacídeos	WILSON et al, 2005.	
0,1mg.kg ⁻¹	Não especificado	MACHIN, 2005.	Sem relatos da eficácia como analgésico
1mg.kg ⁻¹	Papagaios	GRETCHEN et al, 2009.	Eficaz para tratamento de artrite.
0,1 a 0,4mg.kg ⁻¹ .SID.VO	Não especificado	HUEZA, 2008.	
0.1-0.5mg.kg ¹ .SID SC ou VO	Não especificado	HAWKINS, 2006.	A meia-vida em galinhas e pombos é 3 vezes maior que em avestruzes, patos e perus.
2 a 10mg.kg ⁻¹ .IM	Não especificado	COLES, 2005.	Indicado para afecções inflamatórias

APÊNDICE E

Carprofeno			
Dose	Espécie	Autor	Comentários
1 a 4mg.kg ⁻¹ .BID.VO/SC	Não especificado	HAWKINS, 2006	Utilizar no máximo por sete dias.
2 a 4mg.kg ⁻¹ .BID/TID.VO	Não especificado	MURPHY; LUDDERS, 2001.	
1mg.kg.SC ou 2 a 4mg.kg ⁻¹ . BID/TID. VO.	Não especificado	HUEZA, 2008.	A dose de 1mg.kg ⁻¹ é utilizada para analgesia por até 90 minutos e a de 2 a 4mg.kg ⁻¹ para ação anti-inflamatória.

APÊNDICE F

Cetoprofeno			
Dose	Espécie	Autor	Comentários
1 a 5 mg.kg ⁻¹ .BID/TID.IM/IV/VO	Não especificado	HUEZA, 2008.	Evitar sua administração a pacientes com presença de alimento no TGI, pois há diminuição acentuada da sua absorção.
1 a 5mg.kg ⁻¹ .BID/TID.IM	Não especificado	HAWKINS, 2006	
2mg.kg ⁻¹ .IM	Não especificado	COLES, 2005.	