

## Controle da dor em bovinos: revisão bibliográfica

Jackson Schade<sup>1\*</sup>, Michail Sabino Moroz<sup>2</sup>, Anderson Fernando de Souza<sup>3</sup>, Beatriz Tofani Maia<sup>4</sup>, Juliana Massitel Curti<sup>5</sup>, Gustavo Romero Gonçalves<sup>6</sup>, Peterson Triches Dornbusch<sup>7</sup>

DOI: <https://doi.org/10.35699/2447-6218.2021.26317>

### Resumo

Com a crescente preocupação social quanto ao tratamento moral e ético dos animais de produção, o controle da dor em bovinos é um tema de grande relevância. Levando em consideração que os animais de produção são os que mais sofrem com a dor dentre os animais domésticos, faz-se necessário o desenvolvimento de estratégias e alternativas que minimizem o sofrimento e melhorem a qualidade de vida destes animais. É de extrema relevância conhecer as vias fisiopatológicas da dor, bem como classificá-las como adaptativa ou não adaptativa, crônica ou aguda, levando em consideração aspectos como intensidade e duração do estímulo doloroso. A utilização de estratégias que minimizem e previnam a ocorrência da dor é importante principalmente em casos de dor aguda resultante de procedimentos cirúrgicos. A utilização de anestésicos locais, anti-inflamatórios (esteroidais e não esteroidais), analgésicos sedativos (alfa-2 agonistas, opioides e antagonistas dos receptores NMDA), bem como possíveis associações, tem se mostrado eficaz em bovinos. Entretanto, vale ressaltar que para a utilização dos diferentes fármacos disponíveis, é necessário o conhecimento de farmacocinética, início de ação, duração, técnicas e vias de administração. A compreensão dos mecanismos associados à dor, bem como a seleção racional de fármacos, é necessária para que o subsequente tratamento da dor obtenha êxito, evitando assim, casos de progressão de dor aguda em crônica, que possam tornar o paciente refratário ao tratamento. O objetivo do presente trabalho é descrever as vias fisiopatológicas da dor, bem como as características dos principais fármacos disponíveis para o tratamento da dor em bovinos.

**Palavras-chave:** Bem estar animal. Qualidade de vida. Ruminante. Terapia Analgésica.

## Pain control in cattle: literature review

### Abstract

With the growing social concern about the moral and ethical treatment of farm animals, pain control in cattle is a topic of great relevance. Whereas farm animals suffer the most from pain among domestic animals, it is necessary to develop strategies and alternatives that minimize suffering and improve the quality of life of these animals. It is extremely important to know the pathophysiological pathways of pain, as well as to classify it as adaptive or non-adaptive, chronic or acute, taking into account aspects such as intensity and duration of the painful stimulus. The use

<sup>1</sup>Universidade Positivo, Curitiba, PR. Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-2267-2946>

<sup>2</sup>Universidade Positivo, Curitiba, PR. Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-7262-2541>

<sup>3</sup>Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP. Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-8066-4787>

<sup>4</sup>Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP. Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-1476-6894>

<sup>5</sup>Centro Universitário Ingá, Maringá, PR. Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-9587-0073>

<sup>6</sup>Centro Universitário Ingá, Maringá, PR. Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-1467-1406>

<sup>7</sup>Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR. Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-0280-6548>

\*Autor para correspondência: [schademv@gmail.com](mailto:schademv@gmail.com)

of strategies that minimize and prevent the occurrence of pain is important, especially in cases of acute pain resulting from surgical procedures. The use of local anesthetics, anti-inflammatory drugs (steroidal and non-steroidal), sedative analgesics (alpha-2 agonists, opioids and NMDA receptor antagonists), as well as possible associations, have been shown to be effective in cattle. However, it is necessary to know the pharmacokinetics, such as onset of action, duration, techniques and routes of administration, which are different for the different types of drugs available. For the pain management to be successful, it is necessary to understand the mechanisms associated with pain as well as the rational selection of drugs, avoiding cases of acute chronic pain progression, which may lead the patient refractory to treatment. Thus, the aim of the present study is to describe the pathophysiological pathways of pain, as well as the characteristics of the main drugs available for treatment of pain in cattle.

**Keywords:** Analgesic therapy. Animal welfare. Quality of life. Ruminant.

## Introdução

Os animais de produção são os que mais sofrem com a dor entre os animais domésticos. Condições clínicas dolorosas e a realização de procedimentos cirúrgicos cruentos com a finalidade de aumentar a capacidade produtiva ou corrigir problemas relacionados com a produção são frequentes nestas espécies (Luna, 2008). Dor de origem iatrogênica devido à realização de procedimentos cirúrgicos, tais como, descorna ou castração, ou associados a doenças, incluindo claudicações, desordens abdominais ou infecções são frequentemente observados em bovinos (Stock e Coetzee, 2015). No entanto, a profilaxia para a dor ou o tratamento analgésico são muitas vezes negligenciados (Luna, 2008).

Atualmente, a preocupação social quanto ao tratamento moral e ético dos animais de produção está se tornando cada vez mais frequente (Rollin, 2004). Neste contexto, o controle da dor deveria ser considerado para minimizar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida destes animais (Anderson e Muir, 2005a). A administração de fármacos para o alívio da dor em bovinos é variável entre Médicos Veterinários (Anderson e Edmondson, 2013). Em um levantamento realizado no Canadá, 6,9% dos bezerros de corte e 18,7% dos bezerros leiteiros submetidos a castração receberam medicação analgésica por Médicos Veterinários (Hewson et al., 2007). Em outro estudo, realizado no Reino Unido, os Médicos Veterinários questionados utilizavam pelo menos um fármaco analgésico (AINE (anti-inflamatório não esteroide),  $\alpha$ 2-agonista ou anestésico local) em cirurgias de castração (74,9%), descorna (98,8%) e cesariana (99,7%), entre outros procedimentos (Huxley e Whay, 2006).

O objetivo do presente trabalho é descrever as vias fisiopatológicas da dor em animais, bem como as características dos principais fármacos disponíveis para o controle da dor em bovinos.

## Metodologia

Uma busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Google Scholar, ScienceDirect, PubMed, Scielo e CAB Abstracts, utilizando os termos: “farm animals”, “food animals”, “bovine”, “cattle”, “cow”, “pain”, “analgesia”. Não houve restrição de data de publicação ou idioma.

## Dor em animais

Dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* (IASP) como “experiência sensorial e/ou emocional desagradável associada à lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão”. Esta definição, embora estabelecida para seres humanos, tem sido uniformemente aplicada para animais (Hellebrekers, 2002), sendo extremamente ampla e aberta para interpretação (Leslie e Petersson-Wolfe, 2012). Trata-se de uma experiência subjetiva acompanhada de alterações emocionais como medo, ansiedade e até mesmo pânico (Andrade e Cassu, 2008).

No passado, acreditava-se que os animais não possuíam qualquer sensação de dor, da forma como o ser humano a conhecia, pois eram, em geral, considerados inferiores ao homem do ponto de vista evolutivo ou de desenvolvimento (Leslie e Petersson-Wolfe, 2012). De acordo com o princípio de analogia, se os animais possuem elementos neurais e consequências biológicas (fisiológicas, neuroendócrinas e comportamentais) semelhantes, se não iguais aos humanos, é muito provável que sintam dor de forma parecida (Anderson e Muir, 2005a).

A dor pode ser classificada de maneira ampla em adaptativa e não adaptativa. A dor adaptativa aumenta o potencial de sobrevivência por proteger o animal de uma lesão e promover a cura. Pelo contrário, a dor não adaptativa é uma doença criada por processos patológicos que resultam na persistência da dor muito tempo depois que a causa inicial foi removida (Anderson e Muir, 2005b).

## Dor adaptativa

O componente fisiológico da dor é chamado de nociceção, que consiste dos processos de transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção dos sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo (Anderson e Muir, 2005b; Klaumann et al., 2008).

Receptores de auto limiar (nociceptores) localizados nas terminações nervosas aferentes finas ou não mielinizadas A $\delta$  e C, respectivamente (fibras aferentes primárias), codificam o estímulo nocivo (mecânico, tér-

mico ou químico) em potenciais de ação (transdução), que são transmitidos para o corno dorsal da medula espinhal pelas fibras aferentes primárias, liberando glutamato na membrana pré-sináptica (transmissão). Os receptores  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e kainato (KA) presentes na membrana pós-sináptica (neurônio de segunda ordem) são ativados pelo glutamato e atuam como mediadores primários da transmissão excitatória rápida da dor (Anderson e Muir, 2005a). Os neurônios de segunda ordem formam um complexo sistema de vias diretas e indiretas de transmissão de informações nociceptivas que enviam o estímulo ao tálamo, mesencéfalo, sistema límbico e formação reticular. Estes centros nervosos são responsáveis pela percepção da dor, incluindo a localização e intensidade, bem como aspectos afetivos e cognitivos (Klaumann *et al.*, 2008). As informações sensoriais recebidas pelo encéfalo são moduladas por vias excitatórias e inibitórias descendentes (Anderson e Muir, 2005b). Estas projeções descendentes podem inibir a descarga dos neurônios de segunda ordem, atuando diretamente sobre eles por inibição de interneurônios excitatórios ou por estimulação de interneurônios inibitórios (Klaumann *et al.*, 2008). A inibição descendente é mediada principalmente por serotonina, noradrenalina e opioides endógenos. Estas substâncias hiperpolarizam os neurônios do corno dorsal, tornando-os menos sensíveis aos estímulos nociceptivos (Rang *et al.*, 2007). Na ausência de lesão tecidual, dor é considerada como sendo “fisiológica” e consiste em uma resposta protetora que utiliza as vias sensoriais normais, sinalizando o potencial para o desenvolvimento de uma lesão tecidual (Anderson e Muir, 2005a).

### Dor não adaptativa

Quando o estímulo nocivo é suficiente para causar lesão no tecido ou nervo, com consequente resposta inflamatória, a dor é considerada patológica e frequentemente envolve o desenvolvimento de sensibilização periférica e sensibilização central (Anderson e Muir, 2005a). O processo inflamatório associado a lesão inclui eventos vasculares e celulares que resultam da liberação de mediadores químicos, migração de células inflamatórias e ativação de cascatas enzimáticas (Rang *et al.*, 2007). A sensibilização periférica associada a inflamação ocorre com a liberação e disseminação local de íons hidrogênio e potássio, prostaglandinas (PGE2 e PGI2), histamina, serotonina, bradicinina, noradrenalina, substância P, citocinas (TNF $\alpha$ , IL-1 e 6) e quimiocinas (Hellebrekers, 2002; Kamerling, 2006). Estas substâncias atuam sinergicamente, produzindo uma “sopa sensibilizadora”, que diminui o limiar dos nociceptores e ativa nociceptores silenciosos. Como consequência, o estímulo que antes era percebido como inócuo (não doloroso) passa a ser uma experiência dolorosa (Hellebrekers, 2002; Klaumann *et al.*, 2008), resultando em uma zona de hiperalgesia primária. Vasodilatação local e extravasamento de plasma resulta em amplificação da resposta inflamatória e a propagação da hipersensibilidade para os tecidos adjacentes (hiperalgesia secundária) (Anderson e Muir, 2005a).

A sensibilização central consiste em alteração dinâmica na excitabilidade dos neurônios do corno dorsal, que modifica suas propriedades nos campos receptivos (Klaumann *et al.*, 2008). Os estímulos periféricos persistentes, provenientes do tecido danificado, resultam em aumento da liberação de substância P, neurocinina A, neurotrofinas e glutamato nos terminais centrais da fibra aferente primária (Kamerling, 2006). Estímulos frequentes das fibras aferentes geram a somação dos potenciais de ação e consequente despolarização pós-sináptica cumulativa. O glutamato ativa os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), o qual é fosforilado para deslocar o bloqueio exercido pelo íon magnésio (“wind up”). A ativação dos receptores NMDA conduz ao aumento da concentração de cálcio nos neurônios do corno dorsal, resultando em aumento da excitabilidade e descargas ectópicas espontâneas. A produção de substâncias sensibilizadoras (prostaglandinas) pelas células gliais em resposta ao aumento da concentração de citocinas no líquido cerebroespinhal (TNF $\alpha$  e IL-1) também contribui para o aumento da excitabilidade neuronal sensorial no corno dorsal (Anderson e Muir, 2005b). Como resultado do processamento central alterado no corno dorsal da medula espinhal, as fibras A $\beta$  que antes respondiam apenas às sensações inócuas, são agora recrutadas gerando dor (Klaumann *et al.*, 2008). Dessa forma, acredita-se que a sensibilização dos neurônios do corno dorsal (sensibilização central) seja responsável pela sensação dolorosa a estímulos que habitualmente não causariam dor fora da área de lesão (alodinia) (Anderson e Muir, 2005a).

A extensão da sensibilização central da medula espinhal para o cérebro leva ao desenvolvimento ou modificação de padrões de memória e é responsável por mudanças no comportamento do animal. Dor intensa ou contínua conduz a alterações bioquímicas (transcricional) nos neurônios do corno dorsal, promovendo o desenvolvimento de estados de dor crônica causados por mudanças no fenótipo neuronal (neuroplasticidade). O desenvolvimento de sensibilização periférica e sensibilização central representam um processo doloroso contínuo, que existe em consequência de dor contínua, incessante e não tratada (Anderson e Muir, 2005b).

### Controle da dor em bovinos

A intensidade e a duração do estímulo doloroso é de grande importância na seleção de fármacos para o tratamento da dor. Por exemplo, animais que apresentam dor aguda como observado em fraturas, apresentam resposta mais favorável a terapia analgésica quando comparados com animais portadores de dor crônica relacionada a uma úlcera de sola (Anderson e Muir, 2005a). Além disso, a abordagem analgésica deve ser diferenciada entre casos agudos e crônicos. A progressão da dor aguda para a doença crônica pode resultar em alterações neurológicas, tornando o paciente refratário ao tratamento analgésico. Nestes casos, fármacos utilizados no tratamento de dor neuropática podem ser uma alternativa eficaz para o tratamento (Stock e Coetzee, 2015).

A dor aguda resultante de procedimentos cirúrgicos pode ser facilmente controlada por meio de estratégias que previnam a sua ocorrência (Anderson e Muir, 2005b). Analgesia preventiva envolve a administração de analgésicos antes que a lesão tecidual ocorra, minimizando a dor pós-cirúrgica, além de promover curto período de recuperação do paciente (Klaumann et al., 2008). O principal objetivo é evitar o desenvolvimento de sensibilização periférica e central, prevenindo a dor e tornando-a mais fácil de controlar (Hellebrekers, 2002). Entretanto, esta modalidade não elimina a necessidade de analgésicos no período pós-operatório (Klaumann et al., 2008).

Outra estratégia que visa maximizar o sucesso da terapia analgésica é o conceito de analgesia multimodal ou balanceada. Esta modalidade consiste na combinação de analgésicos de diferentes classes farmacológicas e/ou vias de administração para atuar em diferentes pontos ao longo da via nociceptiva, resultando em controle mais eficaz da dor (Anderson e Edmondson, 2013). Desta forma, analgesia multimodal em bovinos pode ser alcançada com a combinação de anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteroides (AINE),  $\alpha$ 2-agonistas, opioides, antagonistas dos receptores NMDA e antagonistas da dor neuropática (Anderson e Muir, 2005a).

### Anestésicos locais

Os anestésicos locais são os fármacos mais comumente utilizados para promover analgesia preventiva em animais de produção, atuando na prevenção da dor incisional durante cirurgias (Anderson e Muir, 2005a). O mecanismo de ação consiste no bloqueio reversível dos canais de sódio, impedindo a despolarização da fibra e a condução do impulso nervoso, causando a perda da sensibilidade dolorosa (Andrade e Cassu, 2008). Os anestésicos locais são bases fracas e para que exerçam seu efeito devem se dissociar em meio alcalino (Fantoni et al., 2006). Em tecidos infectados, inflamados ou isquêmicos a qualidade da anestesia local é frequentemente pobre, pois o meio relativamente ácido nestes tecidos inibe a dissociação da droga (Anderson e Edmondson, 2013).

A absorção do anestésico local determina a sua duração de ação e é influenciada pelo fluxo sanguíneo do tecido e a passagem para o compartimento intravascular. Além disso, quanto maior a absorção, maior o risco de toxicidade (Fantoni et al., 2006). Uma alternativa para diminuir a velocidade de absorção dos anestésicos locais é a adição de vasoconstritores como a adrenalina (Stock e Coetzee, 2015). Esta associação, além de diminuir o risco de toxicidade, aumenta de modo significativo a duração do efeito. Apresentações comerciais contendo associação de anestésicos locais e adrenalina estão disponíveis comercialmente. No entanto, a sua administração deve ser evitada em extremidades, pois a redução do consumo de oxigênio tecidual, associado à vasoconstrição, pode causar hipóxia e necrose nestes locais. Além disto, a administração intravenosa dos vasoconstritores pode

provocar efeitos indesejáveis como agitação e taquicardia (Fantoni et al., 2006).

Exemplos de anestésicos locais disponíveis são o cloridrato de lidocaína e o cloridrato de bupivacaína (Coetzee, 2011). Lidocaína a 2% é o anestésico local mais comumente utilizado em bovinos, devido a sua boa eficácia, curto período de latência, menor risco de toxicidade e baixo custo (Anderson e Edmondson, 2013). Após administração, o início de ação ocorre em 2 a 5 minutos e persiste por aproximadamente 90 minutos, o qual pode ser aumentado para 120 minutos com a adição do vasoconstritor adrenalina. A bupivacaína apresenta como vantagem um longo período de ação (2 a 4 horas) (Fantoni et al., 2006), entretanto, o período de latência prolongado (20 a 30 minutos), além do alto custo e maior risco de toxicidade tornam este fármaco menos interessante para uso na espécie bovina (Coetzee, 2011).

Diversas técnicas de administração podem ser utilizadas em bovinos, incluindo anestesia infiltrativa (botoão anestésico ou infiltrativa local), bloqueio perineural, anestesia regional ("L" invertido, epidural e paravertebral) e anestesia intravenosa regional (bloqueio de Bier) (Fantoni e Cortopassi, 2008; Anderson e Edmondson, 2013).

A anestesia epidural pode ser realizada no espaço sacrococcígeo (S5-Co1, epidural caudal alta) ou intercoccígeo (Co1-Co2, epidural caudal baixa). Quando se deseja analgesia da região perineal, com o animal em estação, um volume baixo de lidocaína (0,5-1,0mL/50kg de peso vivo) deverá ser administrado. Por outro lado, a administração de maior volume (1mL/50kg de peso vivo) é necessário para analgesia da região pélvica e abdominal. No entanto, quando maior volume é administrado ocorre o bloqueio dos nervos motores e o procedimento deverá ser, obrigatoriamente, realizado com o animal em decúbito (Anderson e Edmondson, 2013).

Para anestésias infiltrativas, muitas vezes é necessária a administração de grandes volumes de anestésico local. Nestes casos, o volume de lidocaína administrado não deve ultrapassar a dose máxima de 7mg/kg. Entretanto, quando associado a adrenalina, a dose máxima poderá ser elevada para 9mg/kg (Fantoni e Cortopassi, 2008). Quando o volume administrado é maior que o estipulado como dose máxima, sinais de intoxicação por anestésico local podem ocorrer e consistem em sinais neurológicos (dormência, torpor, tremores musculares, perda da consciência, convulsão, coma e apneia) e cardiovasculares (depressão miocárdica) (Fantoni et al., 2006).

### Anti-inflamatórios

Os fármacos anti-inflamatórios incluem os anti-inflamatórios esteroides, conhecidos também como corticosteroides, e os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (Anderson e Edmondson, 2013).

O uso de corticosteroides para o controle da dor e inflamação associados a procedimentos cirúrgicos, apesar de utilizado por muitos profissionais, não é recomendado devido à preocupação com o risco aumentado de infecção e inibição da cicatrização (Stock e Coetzee, 2015).

Os AINE são os fármacos mais comumente utilizados no controle da dor leve a moderada, em especial, no manejo da dor crônica, tanto em seres humanos quanto na Medicina Veterinária (Andrade e Cassu, 2008). Apresentam efeitos anti-inflamatório analgésico e antipirético, os quais são relacionados ao bloqueio da enzima ciclooxigenase (COX) e consequente inibição da produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico (Tasaka, 2006). COX-1 e COX-2 são as duas principais isoformas da enzima COX. A COX-1 é expressa de maneira constitutiva, sendo responsável pela produção de prostaglandinas envolvidas na manutenção da homeostase, incluindo a diminuição da acidez abomasal e manutenção do fluxo sanguíneo renal. A COX-2 é expressa de maneira induzida, produzindo prostaglandinas (PGE-2, PGI-2) relacionadas com o processo inflamatório. Desta forma são responsáveis por vasodilatação local, hiperalgesia e potencialização de efeitos de outros mediadores como bradicinina e histamina, responsáveis por hiperalgesia e aumento da permeabilidade vascular (Rang *et al.*, 2007; Andrade e Cassu, 2008).

Os AINE podem ser classificados de acordo com a capacidade de inibição das isoformas COX-1 e COX-2. Dessa forma, podem ser divididos em não seletivos, preferenciais COX-2 e seletivos COX-2. Os AINE não seletivos foram inicialmente desenvolvidos e atuam inibindo as enzimas COX-1 e COX-2 em proporções semelhantes,

os quais incluem o ácido acetilsalicílico (AAS), diclofenaco, fenilbutazona, flunixin meglumine, piroxicam e cetoprofeno. Devido à forte inibição da isoforma constitutiva COX-1, estes fármacos apresentam maior risco para o desenvolvimento de efeitos adversos como úlcera de abomaso e insuficiência renal aguda especialmente em animais desidratados. Os AINE preferenciais COX-2 foram a primeira geração de AINE desenvolvidos com o objetivo de diminuir a ocorrência de efeitos adversos relacionados a inibição da enzima COX-1, sendo o meloxicam e o carprofeno, os principais representantes. A segunda geração de AINE seletivos COX-2 foram lançados mais recentemente e são considerados os mais seguros quanto ao desenvolvimento de efeitos adversos, sendo o seu representante em Medicina Veterinária o firocoxibe (Tasaka, 2006; Jericó e Andrade, 2008; Steagall e Rocha, 2012). Entretanto, este fármaco ainda não está disponível para administração em bovinos (Stock e Coetzee, 2015).

Outros analgésicos (anestésicos locais, xilazina, opioides e cetamina), atuam inibindo a detecção ou intensidade da dor por bloquear um ponto específico da via nociceptiva. Entretanto, esses fármacos não tratam o processo responsável pela persistência da dor. O desenvolvimento de sensibilização periférica e central, como visto anteriormente, são provocados pelo processo inflamatório envolvido com a lesão tecidual. Dessa forma, os AINE constituem parte fundamental para a terapia multimodal da dor, uma vez que atuam diminuindo o processo inflamatório (Anderson e Muir, 2005a). Os principais AINE utilizados em bovinos e suas respectivas doses, via e frequência de administração estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1 – Dose, via e frequência de administração (horas) dos principais anti-inflamatórios não esteroides (AINE) utilizados em bovinos.

Fármaco	Dose (mg/kg)	Via de administração	Frequência (h)
Flunixin meglumine	1,1-2,2	IM ou IV	12-24
Fenilbutazona	4,0-8,0	VO	24-48
	4,0	IV	24
Meloxicam	0,5	IM ou IV	24
	0,5-1,0	VO	24-48
Cetoprofeno	3,0	IM ou IV	24
Carprofeno	1,4	SC ou IV	24
Diclofenaco	1,0	SC, IM ou IV	24
Ácido acetilsalicílico	50-100	VO	12
Dipirona	50	SC, IM ou IV	Única
Firocoxib	0,5	VO ou IV	-

VO = via oral; IM = intramuscular; SC = subcutânea.

O flunixin meglumine é o principal AINE utilizado em bovinos, apresentando tempo de meia-vida de 3 a 8 horas quando administrado por via intravenosa (IV). Observações clínicas sugerem que este fármaco oferece excelente analgesia visceral, porém apresenta efeitos menos potentes para injúrias musculoesqueléticas (Anderson e Muir, 2005b).

A fenilbutazona é caracterizada por apresentar longo período de meia-vida (40-55h) quando comparado com outros AINE, sendo o seu uso proibido em vacas leiteiras acima de 20 meses de idade pela *Food and Drug Administration* (FDA) (Coetzee, 2011). Ao contrário do flunixin meglumine, oferece excelente analgesia musculoesquelética e menor benefício para o controle da dor visceral (Anderson e Muir, 2005b). Após administração oral, apresenta biodisponibilidade variando entre 54% e 69%, com pico de concentração plasmática alcançada em 8,9 a 10,5h (Lees et al., 1988). Dessa forma, torna-se uma boa opção para administração pela via oral (VO), visto que está comercialmente disponível a apresentação em pó. Apesar de estudos clínicos demonstrarem a utilização de fenilbutazona pela via intramuscular (IM) (Marçal et al., 2006), esta via é contraindicada devido ao risco de lesão muscular e retardo na absorção pela intensa ligação com proteínas (Tasaka, 2006; Smith et al., 2008). Além disto, a administração perivascular pode causar flebite e necrose (Tasaka, 2006).

O meloxicam constitui uma boa opção quando há necessidade de analgesia por mais de três dias, pois inibe preferencialmente a COX-2, o que o torna mais seguro (Anderson e Edmondson, 2013). Apresenta tempo de meia-vida plasmática médio de 22 horas quando administrado pelas vias IV ou subcutânea (SC). Um estudo em bezerros ruminantes de três meses de idade revelou que o meloxicam apresenta meia-vida prolongada e elevada biodisponibilidade quando administrado por VO (Coetzee et al., 2009).

O cetoprofeno administrado pela via IV, apresenta curto tempo de meia-vida plasmática (0,42h) (Stock e Coetzee, 2015) e pequeno volume de distribuição (Smith et al., 2008), sendo necessárias múltiplas doses para manutenção da analgesia (Stock e Coetzee, 2015). Desta forma, a utilização de cetoprofeno parece ter diminuído substancialmente nos últimos anos, pois não oferece vantagens sobre outros AINE, além de ser mais caro (Smith et al., 2008).

O carprofeno é outro AINE preferencial COX-2, sendo também uma boa opção quando o há necessidade de administração prolongada (> 3 dias). Propriedades farmacocinéticas em bovinos incluem tempo de meia-vida prolongado (30,7 horas) depuração lenta e possível excreção biliar. Além disto, apresenta tempo de meia-vida prolongado (49,7 horas) em animais jovens (< 10 sema-

nas de idade), atribuída a depuração e eliminação mais lenta (Stock e Coetzee, 2015). Por apresentar mínima excreção no leite, constitui boa opção para utilização em vacas leiteiras em período de lactação (Smith et al., 2008).

O AAS, apesar de historicamente utilizado, é associado com limitada distribuição tecidual, baixa absorção oral e rápida eliminação em ruminantes, não sendo uma boa opção analgésica para a espécie bovina (Stock e Coetzee, 2015).

Fármacos como o diclofenaco de sódio e o piroxicam apresentam poucos dados referentes a farmacocinética e utilização em bovinos. Entretanto, estão presentes em apresentações comerciais associados com antibióticos para uso em bovinos. Dessa forma, deve-se tomar o cuidado para não administrar outro AINE quando utilizados antibióticos associados ao diclofenaco ou piroxicam, visto que a utilização concomitante de dois AINE potencializa a ocorrência de efeitos adversos (Tasaka, 2006).

A dipirona é um fármaco antipirético e analgésico que apresenta pobre ação anti-inflamatória devido a sua fraca ligação com proteínas e mínima distribuição em tecidos inflamados (Jericó e Andrade, 2008). É um fármaco não licenciado para animais de produção de alimentos e está proibido há décadas nos EUA e Europa devido aos efeitos adversos causados em humanos (Steagall e Rocha, 2012).

O firocoxibe é o representante da nova geração de AINE COX-2 seletivos em Medicina Veterinária (Tasaka, 2006). Estudos referentes a utilização deste fármaco em bovinos foram realizados em bezerros pré-ruminantes. As propriedades farmacocinéticas foram caracterizadas por elevada biodisponibilidade, tempo de meia-vida prolongado (18,8h) e grande volume de distribuição (Stock et al., 2014).

Com o objetivo de evitar a presença de resíduos e a preocupação na segurança alimentar, a administração de AINE em animais de produção de alimentos, como os bovinos, deve respeitar o período de carência para a presença de resíduos na carne e no leite (Tabela 2).

### Analgésicos Sedativos

Os principais fármacos analgésicos sedativos utilizados em Medicina Veterinária são os  $\alpha 2$ -agonistas, opioides e antagonistas dos receptores NMDA (Coetzee, 2013). Entretanto, a aquisição de fármacos psicotrópicos como os opioides, por Médicos Veterinários, apresenta regulação e procedimentos de acordo com a Portaria SVS/Anvisa nº 344/98 e IN MAPA nº 35/17. Informações referentes a dose, via e frequência de administração dos principais analgésicos sedativos utilizados em bovinos estão expostos na Tabela 3.

Tabela 2 – Período de carência para carne e leite dos principais anti-inflamatórios não esteroides (AINE) utilizados em bovinos.

Fármaco	Via	Carne	Leite
Flunixin meglumine	IV	4 dias	36 horas
	IM	30 dias	3 dias
Fenilbutazona	VO	50 dias	Não aprovado
	IM	55 dias	Não aprovado
Meloxicam	IM ou IV	15 dias	5 dias
Cetoprofeno	IM ou IV	7 dias	24 horas
Carprofeno	SC ou IV	21 dias	0 dias
Diclofenaco	SC, IM ou IV	10 dias	3 dias
AAS	VO	24 horas	24 horas
Dipirona	-	Não indicado	Não indicado
Firocoxibe	IV ou VO	Estudos inexistentes	Estudos inexistentes

VO = via oral; IM = intramuscular; SC = subcutânea; AAS = ácido acetilsalicílico.

Tabela 3 – Dose, via e frequência de administração (horas) dos principais fármacos analgésicos sedativos utilizados em bovinos.

Fármaco	Dose (mg/kg)	Via	Frequência (h)
Xilazina	0,05-0,3	IM ou IV	-
	0,02-0,05*	IM ou IV	-
	0,05	EP	-
Butorfanol	0,02-0,05	IV	2-4
		SC	6-8
Morfina	0,5*-1,0	IV	12
	0,5-0,1	EP	24
Cetamina	0,05-0,1*	IM ou IV	-

SC = subcutâneo; IM = intramuscular; IV = intravenosa; EP = epidural.

\*Dose para associação de cetamina, xilazina e opioide.

A xilazina é o principal fármaco  $\alpha_2$ -agonista utilizado em bovinos, o qual produz sedação, relaxamento muscular e analgesia (Coetzee, 2011). Fornece analgesia moderada, a qual ocorre devido a ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos no sistema nervoso central, incluindo ação medular e encefálica. Devido à ampla distribuição dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, os agonistas destes receptores podem suprimir os sinais nociceptivos nas seguintes vias da dor: inibição da liberação de neurotransmissores originados das fibras aferentes primárias para os neurônios de segunda ordem; modulação pré e pós-sináptica de sinais nociceptivos segmentares no corno dorsal; influência no sistema de modulação descendente do tronco cerebral ou afetando a modulação ascendente de sinais nociceptivos no diencéfalo e áreas límbicas (Luna et al., 2012).

Efeitos adversos relacionados à administração de  $\alpha_2$ -agonistas incluem diminuição do débito cardíaco, diminuição da frequência respiratória mediada centralmente e hipomotilidade intestinal (Coetzee, 2013). A dose de xilazina recomendada para sedação é de 0,05 a 0,3mg/kg, IV ou IM. A administração de baixas doses (< 0,1mg/kg) é caracterizada por leve diminuição do tônus muscular, sendo mantida a capacidade de permanecer em estação. Por outro lado, doses maiores (> 0,1mg/kg) produzem intensa sedação e relaxamento muscular, levando o animal ao decúbito. Devido ao efeito depressor da motilidade intestinal, recomenda-se jejum antes da administração de xilazina para reduzir o risco do desenvolvimento de timpanismo e aspiração de conteúdo ruminal (Coetzee, 2011).

A administração epidural de  $\alpha 2$ -agonistas pode produzir analgesia com mínimos efeitos sedativos e cardiovasculares quando comparados com a via intravenosa e intramuscular (Coetzee, 2011). Quando administrada pela via epidural, xilazina (0,05mg/kg diluídos em 5 mL de solução fisiológica), apresenta prolongado período de latência ( $12 \pm 1$  minutos) e ação ( $303 \pm 11$  minutos) quando comparados a administração de lidocaína pela mesma via. Desta forma, a combinação de lidocaína e xilazina, administrada pela via epidural, oferece analgesia de início mais rápido e duração prolongada (Stock e Coetzee, 2015).

Os opioides são fármacos que apresentam potente efeito analgésico por atuarem em receptores  $\mu$  ( $\mu$ ),  $\kappa$  ( $\kappa$ ) e  $\delta$  ( $\delta$ ) ao nível cerebral, medular e periférico. A ativação destes receptores é associada a hiperpolarização dos neurônios e consequente inibição da excitação neuronal nas vias nociceptivas (Górniak, 2006). Embora os três receptores produzam analgesia, o receptor  $\mu$  é o principal responsável pelos efeitos adversos, incluindo depressão respiratória, hipomotilidade gastrointestinal, náuseas, sedação e euforia (Stock e Coetzee, 2015).

O butorfanol é o principal opioide utilizado em Medicina Veterinária. Trata-se de um agonista dos receptores  $\kappa$  e antagonista dos receptores  $\mu$ , que produz, por este motivo, analgesia com mínimos efeitos adversos (Stock e Coetzee, 2015). A dose recomendada para este fármaco em bovinos é de 0,02 a 0,05mg/kg, IV a cada 2 a 4 horas ou SC a cada 6 a 8 horas (Anderson e Edmondson, 2013).

A morfina é um opioide agonista dos receptores  $\mu$  e  $\kappa$  que exerce potente efeito analgésico, sendo eficaz no controle da dor moderada a grave (Steagall e Luna, 2012). Este fármaco é associado a efeitos adversos devido a estimulação dos receptores  $\mu$  opioides (Andrade e Casu, 2008). Para bovinos, a dose recomendada é de 0,5 a 1,0 mg/kg, IV a cada 12 horas. A administração epidural (0,05 a 0,1mg/kg, SID, diluídos em 20 mL de solução fisiológica) pode ser utilizada para promover analgesia de longa duração, sem interferir na função motora. A principal desvantagem da utilização de morfina por esta via é o prolongado período de latência, que varia de 2 a 3 horas (Anderson e Edmondson, 2013).

A cetamina produz anestesia dissociativa quando utilizada na dose de 2 a 4mg/kg, IV e consiste no antagonista dos receptores NMDA mais comumente utilizado em Medicina Veterinária (Stock e Coetzee, 2015). O seu efeito analgésico é relacionado principalmente ao bloqueio dos receptores NMDA no corno dorsal da medula espinhal, além da atuação em receptores  $\mu$  e  $\kappa$  opioides (Fantoni e Cortopassi, 2008; Stock e Coetzee, 2015). O uso de cetamina pela via epidural caudal, tem demons-

trado resultados promissores em bovinos, com mínimas alterações na frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, motilidade ruminal e pressão arterial. A duração da analgesia e presença de ataxia variam com o volume administrado. Cetamina 5% administrada nos volumes de 5, 10 ou 20 mL apresentaram grau de ataxia crescente e tempo de analgesia de 17, 34 e 62 minutos respectivamente (Lee et al., 2003).

A associação de fármacos analgésicos sedativos em doses sub-terapêuticas, consideradas baixas para produzir efeito sozinhas, podem atuar de maneira sinérgica, potencializando o efeito analgésico e sedativo (Stock e Coetzee, 2015). A combinação de xilazina (0,02 a 0,05mg/kg) e cetamina (0,05 a 0,1mg/kg), IM ou IV, promove sedação moderada, sem levar o bovino a decúbito. Butorfanol (0,05mg/kg) ou morfina (0,05mg/kg) podem ser incluídos para aumentar o efeito analgésico (Coetzee, 2013). Esta associação tem sido benéfica quando da execução de procedimentos cirúrgicos em bovinos indóceis ou que apresentam dor grave relacionada a doença primária (Stock e Coetzee, 2015).

### Controle da dor neuropática

A Gabapentina é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA), desenvolvido originalmente para o tratamento de distúrbios espásticos e epilepsia (Coetzee, 2011). Estudos em seres humanos tem reportado que este fármaco é efetivo no controle da dor neuropática de origem inflamatória, apresentando efeitos sinérgicos quando associados com AINE para promover efeitos anti-hiperalgésicos (Hurley et al., 2002). Dados de farmacocinética sugerem que a gabapentina administrada na dose de 15mg/kg, VO, a cada 24 horas, pode ser utilizada para o tratamento da dor neuropática e inflamatória relacionadas a sensibilização central em bovinos (Coetzee, 2011). No entanto, apresentações comerciais para uso em bovinos são inexistentes.

### Conclusão

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas vias da dor é de fundamental importância para o desenvolvimento de terapias racionais no controle da dor. O conceito de analgesia preventiva constitui um ponto chave para prevenir o desenvolvimento pós-cirúrgico de sensibilização periférica e central. Diferentes fármacos, incluindo anestésicos locais, AINE,  $\alpha 2$ -agonistas, opioides, cetamina e gabapentina podem ser utilizados em protocolos de analgesia multimodal em bovinos, visando maior eficácia da terapia analgésica.

A consciência de promover um ambiente livre de dor e sofrimento, não só aos bovinos, mas a qualquer animal de produção, não se limita a desempenho produtivo e lucro melhores, mas sobretudo o respeito à vida.

## Referências

- Anderson, D. E.; Edmondson, M. A. 2013. Prevention and management of surgical pain in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 29(1): 157–84. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.11.006>.
- Anderson, D. E.; Muir, W. W. 2005a. Pain management in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 21(3): 623–35. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2005.07.002>.
- Anderson, D. E.; Muir, W. W. 2005b. Pain management in ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 21(1): 19–31. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.12.008>.
- Andrade, S. F.; Cassu, R. N. 2008. Analgésicos. p. 97–113. In: Andrade, S. F., ed. *Manual de terapêutica veterinária*. 3 ed. Roca, São Paulo, SP, Brasil.
- Coetzee, J. F. 2013. A review of analgesic compounds used in food animals in the United States. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 29(1): 11–28. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.11.008>.
- Coetzee, J. F. 2011. A review of pain assessment techniques and pharmacological approaches to pain relief after bovine castration: Practical implications for cattle production within the United States. *Applied Animal Behaviour Science*. 135(3): 192–213. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2011.10.016>.
- Coetzee, J. F.; Kukanich, B.; Mosher, R.; Allen, P. S. 2009. Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves. *Veterinary Therapeutics*. 10(4): 1–8.
- Fantoni, D. T.; Cortopassi, S. R. G.; Bernardi, M. M. 2006. Anestésicos locais. p. 144–52. In: Spinosa, H. S.; Górnaiak, S. L.; Bernardi, M. M., eds. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 4 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Fantoni, D. T.; Cortopassi, S. R. G. 2008. Terapêutica do sistema nervoso central. p. 460–6. In: Andrade, S. F., ed. *Manual de terapêutica veterinária*. 3 ed. Roca, São Paulo, SP, Brasil.
- Górnaiak, S. L. 2006. Hipnoanalgésicos e neuroleptoanalgesia. p. 176–85. In: Spinosa, H. S.; Górnaiak, S. L.; Bernardi, M. M., eds. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 4 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Hellebrekers, L. J. 2002. *Dor em animais*. Manole, São Paulo, SP, Brasil.
- Hewson, C. J.; Dohoo, I. R.; Lemke, K. A.; Barkema, W. 2007. Canadian veterinarians' use of analgesics in cattle, pigs, and horses in 2004 and 2005. *Canadian Veterinary Journal*. 48(2): 155–64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1780232/>.
- Hurley, R. W.; Chatterjea, D.; Feng, M. R.; Taylor, C. P.; Hammond, D. L. 2002. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology*. 97(5): 1263–73. Doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-200211000-00033>.
- Huxley, J. N.; Whay, H. R. 2006. Current attitudes of cattle practitioners to pain and the use of analgesics in cattle. *Veterinary Record*. 159(20): 662–8. Doi: <https://doi.org/10.1136/vr.159.20.662>.
- Jericó, M. M.; Andrade, S. F. 2008. Anti-inflamatórios. p. 115–41. In: Andrade, S. F., ed. *Manual de terapêutica veterinária*. 3 ed. Roca, São Paulo, SP, Brasil.
- Kamerling, S. G. 2006. O sistema sensorial somático. p. 763–84. In: Reece, W. O., ed. *Dukes, fisiologia dos animais domésticos*. 12 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Klaumann, P. R.; Wouk, A. F. P. F.; Sillas, T. 2008. Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*. 13(1): 1–12. Doi: <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v13i1.11532>.
- Lee, I.; Yoshiuchi, T.; Yamagishi, N.; Oboshi, K.; Ayukawa, Y.; Sasaki, N.; Yamada, H. 2003. Analgesic effect of caudal epidural ketamine in cattle. *Journal of Veterinary Science*. 4(3): 261–4. Doi: <https://doi.org/10.4142/jvs.2003.4.3.261>.
- Lees, P.; Ayliffe, T.; Maitho, T. E.; Taylor, J. B. O. 1988. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of phenylbutazone in cattle following intravenous, intramuscular and oral administration. *Research in Veterinary Science*. 44(1): 57–67. Doi: [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(88\)90014-8](https://doi.org/10.1016/0034-5288(88)90014-8).
- Leslie, K. E.; Petersson-Wolfe, C. S. 2012. Assessment and management of pain in dairy cows with clinical mastitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 28(2): 289–305. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2012.04.002>.
- Luna, S. P. L. 2008. Dor, ciência e bem-estar em animais. *Ciência Veterinária nos Trópicos*. 11(1): 17–21. Disponível em: <http://rcvt.org.br/suplemento11/17-21.pdf>.
- Luna, S. P. L.; Costa, M.; Cassu, R. N. 2012. Depressores do sistema nervoso central. p. 109–23. In: Barros, C. M.; Stasi, L. C., eds. *Farmacologia Veterinária*. Manole, São Paulo, SP, Brasil.
- Marçal, W. S.; Oliveira Junior, B. C.; Ortunho, V. V. 2006. Avaliação clínica da fenilbutazona em bovinos. *Ciência Animal Brasileira*. 7(4): 399–405. Doi: <https://doi.org/10.5216/cab.v7i4.869>.
- Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J. 2007. *Rang e Dale Farmacologia*. 6 ed. Elsevier, São Paulo, SP, Brasil.
- Rollin, B. E. 2004. Annual meeting keynote address: animal agriculture and emerging social ethics for animals. *Journal of Animal Science*. 82(3): 955–64. Doi: <https://doi.org/10.2527/2004.823955x>.
- Smith, G. W.; Davis, J. L.; Tell, L. A.; Webb, A.; Riviere, J. E. 2008. Extralabel use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 232(50): 697–701. Doi: <https://doi.org/10.2460/javma.232.5.697>.
- Steagall, P. V. M.; Luna, S. P. L. 2012. Opioides. p. 124–36. In: Barros, C. M.; Stasi, L. C., eds. *Farmacologia Veterinária*. Manole, São Paulo, SP, Brasil.
- Steagall, P. V. M.; Rocha, N. P. 2012. Farmacologia dos anti-inflamatórios não esteroidais e antipiréticos-analgésicos. p. 210–25. In: Barros, C. M.; Stasi, L. C., eds. *Farmacologia Veterinária*. Manole, São Paulo, SP, Brasil.
- Stock, M. L.; Coetzee, J. F. 2015. Clinical pharmacology of analgesic drugs in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 31(1): 113–38. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2014.11.002>.
- Stock, M. L.; Gehring, R.; Barth, L. A.; Wulf, L. W.; Coetzee, J. F. 2014. Pharmacokinetics of firocoxib in preweaned calves after oral and intravenous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 37(5): 57–463. Doi: <https://doi.org/10.1111/jvp.12124>.
- Tasaka, A. C. 2006. Anti-inflamatórios não esteroidais. p. 256–73. In: Spinosa, H. S.; Górnaiak, S. L.; Bernardi, M. M., eds. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*. 4 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.