

DOR NEUROPÁTICA: TRATAMENTO E REABILITAÇÃO EM PEQUENOS ANIMAIS

Neuropathic pain: treatment and rehabilitation for small animals

LEEUWEN, Alexandra van

Faculdade de Jaguariúna

DOMINGOS, Matheus Henrique

Faculdade de Jaguariúna

LOPES, Patrícia Cristina Ferro

Docente da Faculdade de Jaguariúna

Resumo: A dor neuropática, como um processo algico decorrente de lesão primária em sistema nervoso atingindo o sistema somatossensitivo, é explicada por diversas teorias, dada a complexidade de sua fisiopatogenia. Seu diagnóstico é complicado pela ausência de mensuração objetiva da nocicepção. O presente trabalho vem por meio de uma revisão de literatura acerca da dor neuropática, identificar seus principais aspectos em pequenos animais, tendo por foco seu tratamento, destacando-se modalidades adjuvantes à terapêutica medicamentosa tradicional, como a fisioterapia e a acupuntura, as quais têm papel fundamental no adequado manejo da dor, apresentando-se como terapias seguras, pouco ou não-invasivas, com reduzidos efeitos adversos e de custo acessível.

Palavras-chave: Analgesia; Fisioterapia; Processo algico.

Abstract: Neuropathic pain, as a painful process due to primary injury in the nervous system reaching somatosensory system, is explained by several theories, given the complexity of its pathophysiology. Its diagnosis is complicated by the absence of objective measurement of nociception. This work presents a literature review about neuropathic pain, identifying its main aspects in small animals, focusing on its treatment, highlighting modalities that are adjuvants to traditional drug therapy, such as physiotherapy and acupuncture, which have a key role in the adequate management of pain, presenting as safe, low or non-invasive therapies with reduced adverse effects and affordable cost.

Keywords: Analgesia; Physiotherapy; Pain process.

1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática é por definição “uma dor causada ou iniciada por lesão primária ou disfunção do sistema nervoso”, que afeta o sistema somatossensitivo (IASP; KRAYCHETE; SAKATA, 2011; MATHEWS, 2014). Os mecanismos fisiopatológicos da dor em cães e gatos são análogos aos mecanismos de ativação da dor em humanos em processos traumáticos, intervenções cirúrgicas, desordens inflamatórias, neoplásicas ou metabólicas,

dada também a semelhança entre o sistema nervoso das respectivas espécies. A dor de característica neuropática se classifica em periférica, quando de origem em nervo periférico ou raiz nervosa, e central, com origem na medula espinhal e encéfalo. Os sinais clínicos se caracterizam por apresentação espontânea de hiperalgesia – alteração quantitativa – ou alodinia – alteração qualitativa (CORLETTTO, 2013; ROCCA *et al.*, [s.d.]).

Causas comuns da dor neuropática em pequenos animais são traumas de sistema nervoso central ou periférico, compressão de raízes nervosas ou nervos, síndrome paraneoplásica, cistite intersticial idiopática, doença intestinal inflamatória, neuropatia diabética, síndrome orofacial e hiperestesia do gato. Diante da impossibilidade de verbalizar adequadamente a sensibilidade dolorosa, a identificação de intensidade e localização exata do processo algico em animais é difícil tanto para a dor aguda quanto para aquela de origem crônica neuropática, cujo diagnóstico é ainda mais complicado (CORLETTTO, 2013; ROCCA *et al.*, [s.d.]; MATHEWS, 2008).

Parâmetros comportamentais (como vocalização, inapetência, letargia, agressividade) e fisiológicos (como midríase, hipertensão, taquicardia) devem ser considerados para o diagnóstico da dor, porém, muitas vezes, não apresentam consistência para a adequada avaliação clínica. Contudo, é imprescindível que seu controle seja realizado de maneira efetiva, uma vez que a dor não tratada se relaciona a maiores taxas de morbidade. Os animais ficam mais suscetíveis à imunossupressão, inapetência, ou anorexia, distúrbios gastrintestinais, hipertensão, arritmias cardíacas, alterações comportamentais (DEWEY, 2006; ROCCA *et al.*, [s.d.]).

Para estabelecer o tratamento da dor neuropática deve-se ter uma abordagem multimodal, incluindo técnicas farmacológicas e não farmacológicas, tendo por base as evidências clínicas e estudos prévios. É preciso considerar as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos agentes escolhidos, analisando riscos de efeitos adversos, dependência física, abuso ou eventual dose excessiva. Não se deve associar fármacos com o mesmo mecanismo de ação, já que sua combinação pode resultar em riscos de interação medicamentosa. O tratamento sintomático da dor neuropática visa redução da hiperexcitabilidade neuronal (KRAYCHETE; SAKATA, 2011).

O protocolo farmacológico inclui opióides, os quais são utilizados também no tratamento de dor aguda e considerados os mais potentes analgésicos, sendo opção para tratamento da dor severa (ALEIXO; TUDURY, 2005). São empregados também medicamentos como antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), anestésicos locais como a lidocaína, agonistas alfa-adrenérgicos, anti-inflamatórios não esteroidais, fármacos anticonvulsivantes como a gabapentina, antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina (ROCCA *et al.*, [s.d.]). O uso de agentes não-opioides no alívio do processo álgico tornou-se mais frequente devido à observação de semelhança entre a fisiopatogenia da dor crônica e dor crônica neuropática com afecções como epilepsia e depressão (FIGUEIREDO, 2012). O tratamento não-farmacológico, por sua vez, inclui modalidades terapêuticas complementares como acupuntura, quiropraxia, estimulação elétrica transcutânea (TENS), laserterapia, tecaterapia, massoterapia, ozonioterapia, dentre outras técnicas físicas.

O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da dor neuropática, identificando seus principais aspectos em pequenos animais, tendo por foco o seu tratamento, incluindo a terapêutica medicamentosa tradicional e outras modalidades terapêuticas, principalmente a fisioterapia.

2. A DOR NEUROPÁTICA

2.1 Conceitos de dor neuropática

A hipersensibilização de um tecido pode ser responsável por aumentar a sensibilidade ao estímulo doloroso (hiperalgesia) ou ainda amplificar a sensação de dor por meio de estímulos que em situações normais não seriam percebidos como tal (alodinia). A dor neuropática pode ser mais bem compreendida como ativação anormal da via nociceptiva, representada por fibras de pequeno calibre (fibras não mielinizadas C e fibras A δ pouco mielinizadas) e trato espinotalâmico. Por outro lado, verifica-se a concomitância de ambos os tipos de dor, a neuropática e a nociceptiva, que se refere à ativação de receptores ou da via dolorosa por lesão em tecidos ósseos,

musculares ou ligamentares (SCHESTATSKY, 2008; TRANQUILLI *et al.*, 2007).

Cabe lembrar que a dor nociceptiva é aquela ocasionada por estimulação física ou química de nociceptores mediante lesão do tecido, enquanto que a dor neuropática pode resultar da redução de mecanismos inibidores nociceptivos ou de um estado de hipersensibilidade central ou periférica, por mecanismos de facilitação sináptica (memória da dor) devido à lesão em sistema nervoso a nível central ou periférico. A neuroplasticidade, capacidade do sistema nociceptor de sofrer alterações em mecanismos de percepção e condução dos impulsos, pode contribuir para o aumento de percepção da dor, colaborando com o desenvolvimento de síndromes dolorosas crônicas (KLAUMANN *et al.*, 2008; VALE, 2000).

A dor neuropática, como lesão ou disfunção que causa interrupção na bainha de mielina, atinge tanto o sistema nervoso periférico quanto o central. Em medicina veterinária, o foco se encontra em déficits de função motora e sensitiva por lesão neurológica após cirurgias ou traumas. Lesões em nervos, por danos/doenças que atinjam axônios e bainha de mielina, podem prejudicar a habilidade de condução de impulsos nervosos; causando hipoestesia (sensação reduzida ao estímulo de dor) e dormência, juntamente com déficit da função motora; bem como podem amplificar a nocicepção. A alteração em qualidade e padrão de sensibilidade dolorosa ocorre por reorganização da transmissão sensorial, com modificações na expressão de neurotransmissores, neuromoduladores, receptores, canais de íons e proteínas estruturais (MATHEWS, 2008; DEWEY, 2006).

2.2 Neuropatias centrais e periféricas

A sensibilização central ocorre quando a hiperexcitabilidade de nociceptores periféricos se propaga para segmentos espinhais, resultando em mudanças secundárias no corno dorsal da medula espinhal (CDME). Essa sensibilização também ocorre em via ascendente da medula espinhal, no tronco encefálico, no tálamo, na substância branca cortical, no córtex somatossensorial e sistema espinotalâmico, após lesão parcial de nervo periférico. Considera-se a hipótese de que, como consequência da

denervação, há redução da atividade do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), pela diminuição do número de seus receptores, resultando em hiperatividade de glutamato com ativação de receptores NMDA no tálamo, ocasionando hiperatividade de neurônios em tálamo e córtex (ORLANDO, 2011; ROCCA *et al.*, [s.d]).

A lesão direta em nervo periférico ocasiona degeneração walleriana, que é a destruição de axônios e suas bainhas de mielina após secção do nervo, geralmente traumática. Tal evento desencadeia mecanismos inflamatórios que, por meio de mediadores, induzem a ativação de fibras nociceptivas¹. Fibras A β , que normalmente transmitem impulsos não nocivos, passam a enviar respostas exageradas para a medula espinhal, contribuindo para dor espontânea, hiperalgesia e alodinia. Descargas contínuas em fibras C podem produzir sensações de queimação intermitente, enquanto que as espontâneas em fibras A β ou A δ podem resultar em disestesias cortante ou parestesias. A formação de neuroma no local da lesão leva a descargas ectópicas anormais por alterações intracelulares de diferentes subtipos de canais de sódio, causando não somente dor, como sensibilização central. Mediante lesão em nervo periférico, terminações de fibras adjacentes às lesionadas expressam receptores α 1-adrenérgicos, ficando mais sensíveis à ação de norepinefrina, resultando em estimulação simpática repetida (ORLANDO, 2011; DEWEY, 2006).

As doenças de nervos periféricos em pequenos animais podem ser degenerativas, metabólicas, neoplásicas, inflamatórias/infecciosas ou auto-imunes, traumáticas e tóxicas. As neuropatias centrais em animais correspondem a tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), anomalias do desenvolvimento como a siringomielia, e vasculites, como a meningoencefalomielite granulomatosa no cão. Dentre as neuropatias

¹ Os nociceptores das fibras A δ , que respondem a estímulos mecânicos e mecanotérmicos, conduzem o impulso nervoso de forma rápida produzindo a sensação da dor primária. Enquanto os nociceptores das fibras C, que respondem a variados estímulos, térmicos, mecânicos e químicos, produzem a sensação da dor secundária. O local onde ocorrem sinapses, no CDME, divide-se em lâminas distintas conforme características citológicas dos neurônios: **lâmina I**, neurônios predominantemente responsivos a estímulos nocivos; **lâmina II**, interneurônios excitatórios e inibitórios, com respostas a nociceptores aferentes; **lâminas III e IV**, neurônios que recebem aferências de fibras A β , com resposta predominante a estímulos não-nocivos; e **lâmina V**, ação de fibras aferentes A β , A δ , C e também de estruturas viscerais (ORLANDO, 2011).

periféricas, destacam-se neoplasias do sistema nervoso periférico (SNP), neuropatia diabética, polirradiculoneurite, inervação vascular como causa de dor espinhal. Cabe ressaltar que a dor neuropática também se associa a traumas acidentais e cirúrgicos, dentre os quais redução de hérnias inguinais ou perineais, fraturas pélvicas, neuralgia de pudendo, neuralgia de membros como complicação de fraturas ou formação de hematomas por trauma, amputação, síndrome da cauda equina, lesão da medula espinhal – como hérnias de disco e mielopatia fibrocartilaginosa. Assim como a causa pode ter origem visceral, como na cistite intersticial felina, doença inflamatória intestinal, pancreatites e tumores pancreáticos (ROCCA *et al.*, [s.d]; MATHEWS, 2008; DEWEY, 2006).

2.3 Fisiopatogenia

A nocicepção envolve quatro etapas: **transdução** – energia de estímulo nocivo de origem térmica, mecânica ou química, que se converte em potencial de ação por receptores sensoriais – nociceptores; **transmissão** – transmissão para SNC a partir da transdução periférica; **percepção** – assimilação dos sinais no SNC e interpretação como dor; **modulação** – impulsos descendentes inibitórios ou facilitadores que modulam a transmissão nociceptiva na medula espinhal (ORLANDO, 2011; DEWEY, 2006).

Em relação a fisiopatologia da dor neuropática, Schestatsky (2008) criticou a ênfase dada na sensibilização central como causa da mesma, já que muitos casos respondem a bloqueios anestésicos de nervos periféricos. Desta forma, o autor ressaltou como mecanismos mais aceitáveis: a geração ectópica de impulsos nervosos às fibras de pequeno calibre do tipo C e A δ , e a alteração na distribuição e conformação de canais iônicos (principalmente canais de sódio) após lesão do nervo. Tal ocorrência resultaria em aumento da excitabilidade axonal nas fibras finas nociceptivas, gerando sintomas de características neuropáticas em regiões distantes do foco inicial da lesão. Esta teoria se sustenta pela eficiente ação de anticonvulsivantes no tratamento da dor neuropática, uma vez que fármacos como carbamazepina e gabapentina agem sobre os canais de sódio, podendo assim o processo algico ser considerado como “epilepsia do nervo ou da via nociceptiva”.

Algumas moléculas exercem importante papel na dor por meio de mecanismos distintos, entre elas estão as Citocinas, que são mediadores necessários para condução da resposta inflamatória/imunológica a locais de infecção e lesão. Dentre essas moléculas, tem-se as consideradas pró-inflamatórias: as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e o fator de necrose tumoral (FNT). Como citocinas anti-inflamatórias destaca-se a atividade de IL-4, IL-10, IL-13 e fator transformador de crescimento β (FTC β). Pesquisas recentes têm relacionado a expressão de IL-1 β em neurônios nociceptivos do gânglio da raiz dorsal e sua ação na inflamação sistêmica pela ativação de ciclooxigenase-2 (COX-2). A IL-1 β também produz substância P, óxido nítrico e moléculas de adesão endotelial, tendo relevante função no desenvolvimento e manutenção da dor pós-operatória. Já a IL-6 atua na modulação de SNC e SNP, causando alodinia térmica, mecânica e hiperalgesia. O FNT α também se destaca como citocina pró-inflamatória com funções importantes na hiperalgesia inflamatória e neuropática, devido à sua presença em neurônios e células da glia (OLIVEIRA *et al.*, 2011; FIGUEIREDO, 2012).

As citocinas pró-inflamatórias, que participam do processo da dor podem ter origem em células imunológicas, neuronais e gliais (microglia e astrócitos), tanto no SNC quanto no SNP. Seus efeitos incluem eventual hiperexcitabilidade crônica, alterações na expressão fenotípica de nociceptores e processamento anormal e exacerbação dos processos de dor, podendo surgir em curto ou longo prazo de tempo, tanto como efeito das próprias citocinas quanto de mediadores formados sob seu controle (OLIVEIRA *et al.*, 2011; MATHEWS, 2008; DEWEY, 2006).

Neurotransmissores, aminoácidos (aa) e aa excitatórios, receptores inibitórios e excitatórios medeiam a transmissão sináptica entre fibras aferentes primárias e neurônios do CDME. Diante de lesão no tecido, há liberação local e difusa de íons potássio (K⁺) e hidrogênio (H⁺), trifosfato de adenosina (ATP), prostaglandinas, bradicininas e fatores de crescimento dos nervos, resultando em ativação de nociceptores periféricos. Em seguida, dá-se início à cascata de resposta inflamatória com mastócitos, linfócitos, neutrófilos, liberando substâncias vasoativas como histamina e substância P, as quais sensibilizam ainda mais os nociceptores resultando em hiperalgesia primária. Também são liberadas citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, FNT α) que amplificam a

resposta de dor, causando sensibilização periférica. Na sequência, ocorre hiperalgesia secundária pelo envolvimento de tecido íntegro em torno do local da lesão devido à sensibilização central. Esta se inicia por um estímulo doloroso crônico que ativa as fibras C, com liberação de glutamato, substância P e fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) em terminais nervosos centrais, resultando em ativação de receptores Aminohidroximetilisoxasolepropiónico (AMPA), NMDA e tirosinoquinases. Moléculas sinalizadoras que alteram a expressão de genes implicam em neuroplasticidade fazendo com que todos os estímulos resultem em dor. As vias ascendentes de dor conduzem a informação da medula espinhal ao encéfalo, ativando o sistema tálamo-cortical, responsável pela consciência da dor (ORLANDO, 2011; KRAYCHETE *et al.*, 2008).

Cabe ressaltar a teoria de “portão de controle da dor” (*gate control theory*)², que se refere à modulação endógena da dor, por atenuação de transmissão em corno dorsal da medula espinhal por estímulos descendentes inibitórios vindos do encéfalo. Atualmente, esta modulação está bem estabelecida em todos os níveis do sistema nervoso, a saber, receptores periféricos, medula espinhal, principalmente a via já mencionada por corno dorsal e sítios supra-espinhais, de acordo com o local da lesão e fatores endógenos. Existem diversos transmissores e receptores no sistema inibitório descendente, sendo considerada a parte final da via inibitória o CDME (CIDRAL FILHO, 2013).

Nos neurônios do CDME, foram identificadas substâncias que modulam a transmissão da nocicepção, dentre elas, aminoácidos inibitórios (GABA, glicina), monoaminas (noradrenalina, dopamina e serotonina), acetilcolina, histamina e os peptídeos opióides endógenos (encefalinas, endorfinas e dinorfinas). Na modulação da dor, destaca-se também a substância cinzenta periaquedutal (PAG³), que recebe impulsos aferentes de diferentes origens, como hipotálamo, córtex frontal e insular, amígdala, núcleo parafascicular do tálamo, núcleo cuneiforme, *locus ceruleus*, formação reticular e CDME, tendo ação na liberação de opióides endógenos, os quais inibem a liberação de

² Teoria estabelecida em 1965 por Melzack e Wall.

³ Do inglês *Periaqueductal Gray*.

neurotransmissores excitatórios locais por meio do bloqueio do influxo de cálcio extracelular (ORLANDO, 2011; TOBALDINI, 2012).

A PAG é a região que controla os mecanismos envolvidos no sistema descendente de modulação da dor e por ativação de vias descendentes do bulbo rostro ventral (RVM⁴). Assim, controla indiretamente a transmissão da informação nociceptiva no CDME, o que pode resultar tanto em controle inibitório quanto facilitatório (ORLANDO, 2011; TOBALDINI, 2012).

Outro sistema endógeno de modulação da dor mais recentemente descrito é o controle nociceptivo ascendente (ANC), do inglês *Ascending Nociceptive Control*. É uma via que ascende da medula espinhal para o núcleo accumbens e RVM, produzindo analgesia semelhante à alta dose de morfina, em região distante daquela onde o estímulo nociceptivo teve ação – antinocicepção heterosegmental. Estudos recentes comprovam o envolvimento do ANC na analgesia induzida por acupuntura (TOBALDINI, 2012).

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da dor neuropática é difícil, pois não há como mensurar objetivamente a sensação dolorosa. A dor nociceptiva e a neuropática podem por vezes coexistir, sendo importante identificar cada um dos componentes para abordagens analgésicas específicas (KRAYCHETE *et al.*, 2008; MATHEWS, 2008). Schestatsky (2008) ilustrou a questão com a osteoartrose em paciente diabético, no qual dois componentes simultâneos atuaram: um neuropático, pela neuropatia de fibras pequenas; e um nociceptivo, pela hiperativação de receptores nociceptivos como resposta ao dano ósseo crônico.

Para o diagnóstico definitivo é necessário considerar histórico do paciente, exame físico e neurológico, exclusão de outras enfermidades, além de eletroneuromiografia. As diversas neuropatias em animais se relacionam a diferentes etiologias como distúrbios metabólicos, nutricionais, infecciosos, tóxicos, traumáticos, degenerativos e idiopáticos (RODIGHERI *et al.*, 2008).

⁴ Do inglês *Rostral Ventral Medulla*, região de agrupamento de neurônios no bulbo, também denominado medula oblongata. Controla a transmissão nociceptiva em corno dorsal por vias que descendem pelo funículo dorsolateral da medula espinhal (TOBALDINI, 2012).

Escalas para avaliação da dor auxiliam no diagnóstico, ainda que, elaboradas para avaliação da dor aguda. São elas: **Escala Numérica Verbal (ENV)**, em que o tutor atribui uma nota entre 0 a 10 representando a intensidade de dor em seu animal; **Escala Analógica Visual (EAV)**, corresponde a uma régua graduada de 0 a 100 mm; escala proposta por Lascelles *et al.* (1994), na qual se considera a observação do comportamento do animal ante a palpação; **escalas de Glasgow e Melbourne**, que se baseiam em observação comportamental; **questionário de qualidade de vida** utilizado para cães portadores de dor crônica oncológica, que pode ser adaptado a casos de processos álgicos crônicos não-oncológicos; **classificação de alodinia**, utilizando-se fricção de algodão embebido em álcool sobre local da lesão; **avaliação de hiperalgesia**, por leve pressão com auxílio de agulha na pele do animal (FIGUEIREDO, 2012).

3. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática possui mecanismos específicos, que devem ser considerados na escolha do tratamento farmacológico. Os resultados obtidos em evidências clínicas e estudos prévios também devem ser analisados para haver atuação e eficácia do fármaco escolhido. O emprego do tratamento farmacológico implica em abordagem multimodal, com a utilização de diferentes medicamentos analgésicos com mecanismos de ação distintos, que atuam em várias etapas na condução da dor. Com isso é possível empregar menores doses e potencializar a ação analgésica. É importante ressaltar que a dor neuropática não é totalmente aliviada na terapia convencional, sendo os analgésicos adjuvantes, principalmente os antidepressivos e anticonvulsivantes, comumente necessários (ORLANDO, 2011; KRAYCHETE; SAKATA, 2011; JERICÓ *et al.*, 2015).

Os fármacos opióides (Morfina, Metadona, Meperidina, Oximorfina, Tramadol, Fentanila, Buprenorfina, Butorfanol, Nalbufina), considerados os analgésicos mais potentes utilizados na medicina veterinária, atuam em receptores opióides mu (μ), kappa (κ) e, em alguns casos, delta (δ). Estes receptores, acoplados à proteína G, se situam em regiões da medula espinhal e cérebro, envolvidas na modulação e transmissão da dor. Apesar de possuir

eficácia admirável em determinados tipos de dor como a aguda, profunda, visceral, decorrente de trauma, câncer ou procedimentos cirúrgicos; na dor neuropática, os opióides apresentam uma resposta pobre ou de curta duração (TRINDADE *et al.*, 2013).

Quanto aos anti-inflamatórios esteroides, eles atuam na expressão do ácido araquidônico por meio de inibição da atividade da fosfolipase A₂, diminuindo assim seus metabólitos (prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos), interleucinas e fator de necrose tumoral (TNF α), apresentando diminuição da resposta dolorosa em processos autoimunes, por exemplo (KLAUMANN *et al.*, 2008). Este grupo farmacológico possui indicação na dor neuropática, sobretudo causada por compressão tumoral. Contudo, se tratando de um tratamento prolongado, deve-se considerar os efeitos adversos, dentre eles imunossupressão, hipertensão arterial e úlcera gástrica. Outros aspectos a serem considerados no tratamento prolongado envolvem doses baixas (dose anti-inflamatória) e fármacos de ação mais curta como a prednisona, prednisolona ou a metilprednisolona, por permitir riscos menores de efeitos indesejáveis (GUERRA, 2011; JERICÓ *et al.*, 2015).

Já os anti-inflamatórios não esteroides (Meloxicam, Carprofeno, Cetoprofeno, Flunixin meglumina, Tepoxalina, Nimesulida) promovem analgesia pelo bloqueio de etapas da inflamação por inibição do sistema enzimático envolvido no metabolismo do ácido araquidônico e formação de eicosanoides, como prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina e das isoenzimas ciclooxigenases. No entanto, quando se trata de dor neuropática, esses medicamentos não esteroidais não apresentam uma boa resposta analgésica (TRINDADE *et al.*, 2013).

Os alfa-adrenérgicos, utilizados como sedativos, analgésicos e na medicação pré-anestésica, baseiam sua ação na ligação com receptores α das fibras aferentes simpáticas, o que modula a liberação de neurotransmissores envolvidos na nocicepção, como a norepinefrina, substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, entre outros. Os receptores α se encontram no tronco cerebral no SNC, e sua ativação promove anestesia, sedação e diminuição do tônus simpático. Na medula espinhal, a ativação destes receptores impede a transmissão da informação dolorosa. Neste grupo

estão inclusos a Xilazina, Medetomidina, Romifidina, Detomidina e Dexmedetomidina (JERICÓ *et al.*, 2015; KLAUMANN *et al.*, 2008).

No que diz respeito aos anestésicos locais, como a lidocaína, atuam bloqueando os canais de sódio, o que impede a propagação do potencial de ação e retarda a velocidade da despolarização, além de prevenir a transmissão do impulso nervoso e conseqüente excitação do nociceptor. Coadjuvante como analgésico em trans e pós-operatório e pacientes politraumatizados, a administração por meio de *patch* transcutâneo se mostra como opção no tratamento da dor neuropática. Estudos em cães e gatos evidenciaram concentrações plasmáticas por até 48 e 72 horas respectivamente, sob ausência de efeitos sistêmicos importantes (FANTONI, 2012; TRINDADE *et al.*, 2013).

Outro fármaco que promove analgesia, em doses baixas, é a Cetamina, um antagonista de receptor N-metil D-aspartato (NMDA), que previne a sensibilização dos neurônios do corno dorsal. Este medicamento se mostra eficaz no tratamento da dor neuropática por seu efeito modulatório da medula espinhal (KLAUMANN *et al.*, 2008). A Amantadina, que também faz parte dos antagonistas de receptor NMDA, possui um número limitado de estudos que comprovam sua ação analgésica (JERICÓ *et al.*, 2015). O citrato de maropitant é um antagonista do receptor neurokinina 1 (NK-1), que bloqueia a ação da substância P, um neuropeptídeo que ativa nociceptores associados à percepção da dor. Este medicamento é usualmente utilizado como antiemético, porém fora observado ação analgésica quando comparado à morfina, em um estudo que apontou redução da concentração alveolar mínima (CAM) durante procedimento de ovariectomia em cadelas. Entretanto, o mesmo não foi observado em estudos em humanos, sendo que, os motivos pelos quais o antagonista de NK-1 age como analgésico em determinadas espécies e não em outras ainda são desconhecidos (MARQUEZ *et al.*, 2015)

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) inicialmente utilizados no tratamento da neuropatia diabética, além de serem utilizados nos transtornos de humor como a depressão, logo se mostraram eficazes como analgésico em pacientes com dor neuropática. A amitriptilina é apontada como fármaco de escolha, estando presente na maior parte dos estudos. A eficaz ação analgésica dos ADTs muito se deve aos vários mecanismos envolvidos, que

incluem: antagonismo de receptores NMDA (similar à cetamina); aumento da transmissão periférica de adenosina, que estando em maior concentração no meio extracelular nas fendas sinápticas parece contribuir para analgesia periférica; ligação aos receptores opióides, embora alguns autores afirmem baixa afinidade em doses terapêuticas; bloqueio dos receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos, que não se ligam às monoaminas (noradrenalina e serotonina) as quais possuem ação algica; e por último, sua ação nestas mesmas monoaminas, a condução da dor ao tálamo é prejudicada, promovendo analgesia (MEDAWAR; MATHEUS, 2012).

Os gabapentinóides, por sua vez, como a gabapentina, pregabalina e carbamazepina, são fármacos anticonvulsivantes. Embora esses fármacos sejam análogos ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), não se ligam a receptores GABA, mas sim a uma subunidade dos canais de cálcio voltagem-dependentes dos neurônios pré-sinápticos, promovendo a inibição da atividade neuronal anormal e reduzindo a liberação de mediadores envolvidos na neuroplasticidade, como a substância P, noradrenalina, glutamato entre outros. Devido a esses mecanismos, é possível empregar esse medicamento no controle de condições dolorosas (TRINDADE *et al.*, 2013).

4. MODALIDADES TERAPÊUTICAS NÃO-FARMACOLÓGICAS

As modalidades da reabilitação animal sozinhas ou em associação com o tratamento farmacológico tradicional representam interessante alternativa terapêutica no tratamento da dor neuropática (LEVINE *et al.*, 2008; CIDRAL FILHO, 2013; PEREZ, 2012).

As técnicas de **massagem** permitem a obtenção de efeitos reflexos, pela estimulação de receptores periféricos para transmissão de impulsos nervosos por fibras aferentes primárias ao SNC, produzindo sensações de prazer e relaxamento; e efeitos mecânicos, devido à influência direta da manipulação sobre os tecidos moles. A massagem traz alívio à dor, redução de tensão e sedação do sistema nervoso. O aumento no fluxo de sangue venoso pela manipulação auxilia na remoção de agentes inflamatórios, as manobras realizadas dependendo da técnica possibilitam redução de edema, que pela

pressão nos tecidos pode estimular nociceptores; e também a massagem estimula a liberação de opióides endógenos, endorfinas (CAMPANATI, 2012).

Dentre as técnicas utilizadas estão: *stroking* ou massagem relaxante, que é o deslizamento das mãos na direção do pelo, ocasionando manipulação superficial dos tecidos para aumento de fluxo sanguíneo, melhora de estase venosa, estímulo de fluxo linfático e estabelecimento de contato entre o paciente e o fisiatra; *kneading*, realizada tanto de forma profunda quanto superficial pela manipulação de uma porção de pele e tecido subcutâneo, para aplicação em regiões de tensão ou inflamação; e *rubbing*, fricção realizada para aumento de fluxo sanguíneo, eliminação de toxinas e auxílio em redução de aderências do tecido (PEREZ, 2012).

A **cinesioterapia** envolve exercícios terapêuticos que têm a finalidade de reduzir a dor, diminuir o tempo de recuperação da lesão, possibilitar melhora de movimento de músculos e funções articulares, favorecendo seu estiramento. Divide-se em três categorias principais: *exercícios passivos*, que incluem categoria de movimento passivo (PROM), exercícios que auxiliam na flexão e extensão de articulações, flexibilidade de musculatura, tendões e ligamentos e melhora em função de estruturas neuromusculares, estiramentos, exercício do reflexo flexor, movimento de pedalar em decúbito lateral ou em extensão; *exercícios terapêuticos assistidos*, visando melhora de força e resistência, propriocepção e habilidades neuromusculares, combinados a plataformas de equilíbrio e bolas terapêuticas; e *exercícios terapêuticos ativos*, que auxiliam no ganho de força e recuperação de funções debilitadas, incluindo passeios e corridas, uso de esteira ergométrica, e utilização de cones e cavaletes em circuitos (PEREZ, 2012).

Gruenenfelder *et al.* (2006) consideraram que o desenvolvimento das técnicas depende de resultados baseados em alterações anatômicas e estudos clínicos e não somente em experiências pessoais. Em seu estudo de identificação dos exercícios em humanos que se adaptariam à anatomia canina e de quantificação da ação dos movimentos no alcance de raízes nervosas, os autores confirmaram que a manipulação passiva externa de membros pélvicos permitiu a mobilização de raízes nervosas entre L4 e L7, comprovando a efetividade da técnica na reabilitação de distúrbios lombares.

Intervenções terapêuticas não invasivas com luz com aplicação na irradiação transcutânea para alívio da dor remetem à **fototerapia**. A terapia com laser de baixa potência⁵ auxilia na modulação de processos celulares – fotobiomodulação, assim como a terapia por diodo emissor de luz, LED⁶. A emissão de luz pela ativação de elétrons resulta em radiação eletromagnética na forma de fluxo de fótons, invisível ao olho normal dependendo do comprimento de onda. Os efeitos do uso do laser no controle da dor, ainda que considerados controversos, indicam ação analgésica no bloqueio de transmissão de dor até o SNC, com aumento na liberação de endorfinas e encefalinas. A fototerapia influencia síntese, liberação e metabolismo de substâncias sinalizadoras envolvidas em analgesia, como endorfinas, óxido nítrico, prostaglandinas, bradicinina, acetilcolina e serotonina. São evidentes também efeitos de diminuição do processo inflamatório, com redução de atividade das fibras C, aumento da circulação sanguínea e redução de excitabilidade do sistema nervoso (LEVINE *et al.*, 2008; CIDRAL FILHO, 2013). Estudos demonstraram que a laserterapia resulta em proliferação de células de Schwann, afeta o metabolismo de células nervosas e induz a regeneração neuronal (ROCHKIND, 2006).

O **ultrassom terapêutico**, cuja aplicação se fundamenta na produção de ondas sonoras que geram vibrações mecânicas, tem indicação em casos de artrites, espondiloartrose e espondilose. Apresenta ação secundária na redução da dor, ativando o sistema descendente inibitório de modulação da dor, e por aumento de elasticidade de estruturas fibrosas, além de aumento de fluxo sanguíneo e nutrição dos tecidos (PEREZ, 2012; CANAPP, 2007).

A **eletroestimulação**, com o uso de corrente de eletroestimulação nervosa transcutânea (TENS), tem por finalidade a analgesia pelo controle da dor neuronal. Desta forma, há redução do tônus muscular no local de aplicação dos eletrodos, com ativação de vascularização e liberação de endorfinas

⁵ LLLT – do inglês *Low Level Laser Therapy*. LASER é sigla para *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* – luz amplificada por emissão estimulada de radiação.

⁶ LEDT, do inglês *Light-Emitting Diode Therapy*. Os pontos importantes que diferenciam diodos de LASER e LED são: Lasers são monocromáticos (comprimento de onda de cor única), colimados (não-divergente) e coerentes (comprimentos de onda em fase); LEDs emitem luz quase monocromática, não colimada e não-coerente, em uma banda espectral muito estreita, entre 5 e 30 nm de largura, com picos de emissão que se ajustam aos picos de absorção dos cromóforos endógenos quando o comprimento de onda e a dose são corretamente selecionados (CIDRAL FILHO, 2013).

endógenas, resultando em modulação da via de dor por alteração em potenciais de membrana (PEREZ, 2012; CANAPP, 2007).

O uso de **terapia de campo magnético pulsátil**⁷ se aplica ao tratamento da dor promovendo o relaxamento muscular pela diminuição de tono simpático. Resulta em relaxamento generalizado pelo aumento de produção de opióides endógenos e ação hipotensora. O mecanismo de ação exato não está completamente elucidado, mas envolve alteração do potencial de repouso da membrana celular (CANAPP, 2007).

A **hidroterapia** tem indicação, uma vez que as propriedades físicas da água favorecem seu uso na terapia física e reabilitação. A densidade relativa (estabilidade) e flutuação implicam em menor peso do corpo na água, com consequente redução da carga na articulação lesionada, facilitando a realização de exercícios e reduzindo seu risco de lesões. A pressão hidrostática, por sua vez, auxilia no fortalecimento muscular pela ativação de fibras musculares, reduzindo inflamação e edema. Enquanto a resistência da água atua como fator benéfico para o fortalecimento muscular e cardiovascular. O alívio da dor pela temperatura utilizada é fator a ser considerado, mas são necessários mais estudos a fim de identificar os mecanismos envolvidos na analgesia pela hidroterapia (PEREZ, 2012).

Outras técnicas de reabilitação animal, como ondas de choque extracorpóreas (*shock wave therapy*), crioterapia e termoterapia, ainda que não abordadas neste trabalho, apresentam também mecanismos relacionados ao alívio da dor. A medicina regenerativa em pequenos animais tem destacado o efeito analgésico de infiltrações intra-articulares, como ozonioterapia, plasma rico em plaquetas (PRP) e, principalmente, células tronco mesenquimais, que por meio de fatores neurotróficos atuam na regeneração axonal e remielinização (GRUENENFELDER, 2006; LEVINE *et al.*, 2008; PEREZ, 2012).

No que se refere à **acupuntura**, estudos demonstraram que sua aplicação induz antinocicepção heterosegmental, com magnitude e duração de efeito antinociceptivo similar ao induzido por injeção intraplantar de capsaicina, procedimento classicamente utilizado para ativar o ANC. A analgesia induzida por acupuntura depende da ativação de fibras primárias sensitivas,

⁷ PMFT, do inglês *Pulsed magnetic field therapy*.

principalmente fibras C e de vias de modulação endógena da dor (TOBALDINI, 2012).

Foi demonstrado que o mecanismo inibitório ocorre por via indireta pelos colaterais das fibras nociceptivas A δ , os quais ativam neurônios encefalinérgicos, com efeitos inibidores pré-sinápticos na liberação da substância-P e glutamato pelas fibras C. Massagens terapêuticas e eletroestimulação transcutânea têm ação em mecanismo inibitório segmentar direto, produzindo analgesia pelos colaterais das fibras A β , que despolarizam parcialmente terminações das fibras C, reduzindo amplitude do potencial de ação, e exocitose de neurotransmissores excitatórios (VALE, 2000).

A técnica de **eletroacupuntura**, pela utilização de estímulo elétrico sobre medula espinhal, centros cerebrais, nervos periféricos e nos tradicionais pontos de acupuntura, tem sido utilizada para indução de analgesia. É indicada no tratamento de processos crônicos, em doenças do SNC, neuropatias periféricas, analgesia em casos de dor aguda e crônica e para obtenção de hipoalgesia cirúrgica. A técnica produz efeitos de vasodilatação, pela liberação de substâncias como histamina, cininas e prostaglandinas, e diminuição da irritabilidade, excitabilidade e condutividade em nervos e músculos da área tratada, conforme passagem da corrente elétrica (CASSU; LUNA, 2004).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dor neuropática é um desafio para clínicos e pesquisadores, sendo o conhecimento da patofisiologia da dor, ferramenta essencial para o entendimento dos mecanismos fisiológicos e patológicos envolvidos. A fisioterapia e modalidades relacionadas são alternativa terapêutica de grande interesse no tratamento da dor neuropática. Tais terapias, pouco ou não-invasivas, são seguras e apresentam reduzidos efeitos adversos, além de terem custo acessível. Contudo, ainda que as pesquisas recentes confirmem a obtenção de resultados positivos com o uso de protocolos distintos de terapias adjuvantes conforme o estudo desenvolvido, cabe ressaltar a necessidade de investigações mais específicas quanto aos mecanismos de ação que promovem analgesia nas modalidades de fisioterapia, acupuntura e tratamentos de medicina regenerativa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEIXO, G. A. S.; TUDURY, E. A. Utilização de opióides da analgesia de cães e gatos. **Veterinária Notícias**, v. 11, n. 2, p. 31-42, 2005. Disponível em: <<http://www.seer.ufu.br/index.php/vetnot/article/view/18654>>. Acesso em: 04 jun. 2016.

CAMPANATI, C. **Massagem para cães e gatos**. São Paulo: MedVet, 2012.

CANAPP, D. A. Select modalities. **Clin Tech Small Anim Pract**, v. 22, p. 160-165, 2007.

CASSU, R. N.; LUNA, S. P. L. Aplicações da Acupuntura para Analgesia – Artigo de Revisão. **Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 2, n. 6, p. 121-126, 2004. Disponível em: <<http://medvep1.hospedagemdesites.ws/wp-content/uploads/2015/07/Artigo294.pdf>>. Acesso em: 07 jun. 2016.

CIDRAL FILHO, S. J. **Avaliação dos mecanismos fotobiológicos envolvidos na antinocicepção induzida pela terapia por iodo emissor de luz em camundongos**. 2013. 155f. Tese (Doutorado em Neurociências) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/107529>>. Acesso em: 01 nov. 2016.

CORLETTO, F. Il dolore neuropatico nel cane e nel gatto. In: CONGRESSO INTERNAZIONALE SCIVAC DI RIMINI, 78., 31 mai.-2 jun. 2013, Rimini. **Resumos...**, Rimini, Itália: SCIVAC, 2013. Disponível em: <<http://www.vetjournal.it/approfondimento.php?codnotizia=5553>>. Acesso em: 05 jun. 2016.

DEWEY, C. W. (ed.). **Neurologia de cães e gatos: guia prático**. Trad. J. J. Fagliari *et al.* São Paulo: Roca, 2006.

FANTONI, D. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap. 12, p. 165.

FIGUEIREDO, R. C. C. **Avaliação comparativa da ação da gabapentina ou amitriptilina sobre o controle da dor neuropática de origem não-oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF- α em cães**. 2012. 100f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10137/tde-30102013-103431/pt-br.php>>. Acesso em: 01 jun. 2016.

GRUENENFELDER, F. I. *et al.* Evaluation of the anatomic effect of physical therapy exercises for mobilization of lumbar spinal nerves and the dura mater in

dogs. **AJVR**, v. 67, n. 10, Oct. 2006.

GUERRA, A. S. H. S. **Estudo das atividades anti-inflamatória e antinociceptiva dos derivados Indol-imidazólicos 5-(1H-Indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona (LPSF/NN-56) e 3-(4-Bromo-benzil)-5-(1H-indol-3-il-metileno)-2-tioxo-imidazolidin-4-ona(LPSF/NN-52).** 2011. Dissertação (Mestrado em Inovação terapêutica) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2011. Disponível em: <http://repositorio.ufpe.br/bitstream/handle/123456789/9111/arquivo2926_1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 15 out. 2016.

IASP. International Association for the Study of Pain. Disponível em: <<http://www.iasp-pain.org/>>. Acesso em: 08 jun. 2016.

JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** Rio de Janeiro: Roca, 2015.

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v. 13, n.1, p.1-12, 2008. Disponível em: <http://www.uesc.br/cursos/pos_graduacao/mestrado/animal/bibliografia2015/ro sana1.pdf>. Acesso em: 15 out. 2016.

KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K. Neuropatias periféricas dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 5, p. 641-658, out. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rba/v61n5/v61n5a14.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 2016.

KRAYCHETE, D. C.; GOZZANI, J. L.; KRAYCHETE, A. C. Dor Neuropática – Aspectos Neuroquímicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 58, n. 5, p. 492-505, set.-out. 2008.

LEVINE, D. *et al.* (org.). **Reabilitação e fisioterapia na prática de pequenos animais.** São Paulo: Roca, 2008.

MARQUEZ, M.; BOSCAN, P.; WEIR, H.; VOGEL, P.; TWEDT, D. C. Comparison of NK-1 Receptor Antagonist (Maropitant) to Morphine as a Pre-Anaesthetic Agent for Canine Ovariohysterectomy. **Central South University, China**, 2015. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140734>>. Acesso em: 15 out. 2016.

MATHEWS, K. A. *et al.* Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of small animal practice**, 2014. Disponível em: <http://www.wsava.org/sites/default/files/jsap_0.pdf>. Acesso em: 08 jun. 2016.

MATHEWS, K. A. Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. **Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.**, v. 38, n. 6, p. 1365-1414, Nov. 2008. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Karol_Mathews/publication/23422488_Neuropathic_Pain_in_Dogs_and_Cats_If_Only_They_Could_Tell_Us_If_They_Hu>

rt/links/560896eb08ae5e8e3f3a8c67.pdf>. Acesso em: 08 jun. 2016.

MEDAWAR, C. V.; MATHEUS, M. E. Antidepressivos Tricíclicos e Gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 3, p. 290-297, 2012. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-3-4.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2016.

OLIVEIRA, C. M. B. *et al.* Citocinas e dor. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.

ORLANDO, C. F. P. **Mecanismos da dor neuropática** – revisão de literatura. 2011. Monografia (Doutorado em Patologia, Clínica e Cirurgia Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

ROCCA, G. *et al.* **Il dolore neuropatico negli animali**. [s.d.]. Disponível em: <<http://docplayer.it/6910060-Il-dolore-neuropatico-negli-animale-neuropathic-pain-in-animals-giorgia-della-rocca-alessandra-di-salvo-matteo-vuerich-1-maria-teresa-mandara.html>>. Acesso em: 01 jun. 2016.

ROCHKIND, S. Photoengineering of Neural Tissue Repair Processes in Peripheral Nerves and the Spinal Cord: Research Development with Clinical Applications. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 24, n. 2, 2006.

RODIGHERI, S. M. *et al.* Neuropatia paraneoplásica associada ao mastocitoma canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 38, n. 3, p. 819-822, mai.-jun. 2008.

SCHESTATSKY, P. Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática. **Revista HCPA**, v. 28, n. 3, p. 177-187, 2008. Disponível em: <http://pedroschestatsky.com.br/_files/artigocientifico/16/52fb9a20c3cb1.pdf>. Acesso em: 01 nov. 2016.

TOBALDINI, G. **Participação do controle nociceptivo ascendente na analgesia induzida pela acupuntura em ratos**. 2012. Dissertação (Mestrado em Fisiologia) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumbs & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4th. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.

TRINDADE, H. I.; BATISTA, M. C. S.; SILVA, L. L. B. Dor: mecanismos envolvidos na sua transmissão e recursos terapêuticos aplicados à sua inibição. **Medicina Veterinária**, Recife, v. 7, n. 4, p. 6-18, 2013. Disponível em: <<http://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/582/461>>. Acesso em: 15 out. 2016.

VALE, F. M. Dor. Novos aspectos fisiopatológicos e consequentes estratégias farmacológicas. **RFML**, v. 5, n. 5, p. 291-304, set./out. 2000.