

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

UTILIZAÇÃO DE GABAPENTINA EM FELINOS

Autora: Luíza Viero Carara

Porto Alegre

2021/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

UTILIZAÇÃO DE GABAPENTINA EM FELINOS

Autora: Luíza Viero Carara

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para a
obtenção da graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: Prof. Fernanda Amorin

Coorientador: Dr. Giordano Gianotti

Porto Alegre

20021/2

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família e amigos que sempre estiveram junto nessa jornada, especialmente aos meus pais Rita Viero e Marcelo Quillfeldt Carara que não mediram esforços para que eu pudesse alcançar essa realização. Ao meu companheiro Marcos Cerutti que acompanhou toda minha jornada na veterinária, sempre me incentivou e teve muita paciência nos meus dias mais difíceis.

Aos veterinários que eu admiro e que me auxiliaram a traçar o meu próprio caminho: ao meu coorientador Giordano Gianotti que me acolheu como bolsista no projeto de controle da dor e me apresentou ao mundo da anestesia e à Luciana Queiroga que, além de amiga, é uma professora maravilhosa.

À minha orientadora Fernanda Amorim, que eu admiro imensamente, por todo suporte nessa fase de TCC. Me orgulho por ter tido o privilégio de ser aluna e orientada dessa professora.

Aos meus colegas de faculdade e de trabalho, e a todos os funcionários que fizeram parte de algum momento dessa jornada.

Aos meus cachorros, gatos e galinhas que sempre foram um dos motivos principais para escolher e seguir essa carreira, em especial ao Adamastor que foi o meu primeiro cachorro e fiel amigo.

Aos locais de trabalho que me permitiram fazer parte da equipe, que me acolheram e me ensinaram tanto sobre a veterinária, em especial à CENV e a Clínica do Forte.

E por último, porém o mais especial, agradeço a minha filha Alice, que há um ano ressignificou a minha vida e me mostrou um amor incondicional. Viver ao lado dela me ensina todos os dias a ser uma pessoa melhor e a buscar um caminho de luz. Obrigada, Alice, por ser o maior e mais prazeroso desafio da minha vida.

RESUMO

A medicina especializada em felinos cada vez mais vem ganhando espaço na medicina veterinária. O manejo adequado dessa espécie é fundamental para que haja comprometimento do tutor com as consultas e para garantir uma experiência com o menor nível de estresse para o gato. As práticas *catfriendly* promovem uma melhor relação veterinário-tutor-felino, melhor aceitação ao tratamento e, portanto, melhores resultados no manejo clínico e tratamentos realizados. Levando em consideração o bem-estar dos animais, o manejo e o controle da dor podem ser o principal responsável por proporcionar uma qualidade de vida para o gato. Tanto a dor aguda como a crônica podem ser difíceis de ser identificadas no felino, por isso a validação de escalas e questionários torna-se importante a fim de classificar o nível de sofrimento do animal. A gabapentina é um medicamento muito utilizado na medicina humana e com muitos estudos. Atualmente, na medicina veterinária, seu uso também tem aumentado, no entanto, ainda com poucas pesquisas referentes a sua utilização na medicina felina. O objetivo desse trabalho é escrever uma revisão de literatura sobre aspectos relacionados ao estresse e à dor em gatos e sobre as principais utilizações da gabapentina na medicina felina.

Palavras-chave: estresse, dor, *catfriendly*, bem-estar, anticonvulsivante

ABSTRACT

Specialized medicine in felines is increasingly gaining ground in veterinary medicine. The proper management of this species is essential for the tutor to be committed to the consultations and to guarantee a good experience with the lowest level of stress for the cat. Cat Friendly practices promote a better veterinarian-tutor-feline relationship, better treatment acceptance and, therefore, better clinical outcomes. About the welfare of animals, the management and control of pain may be the main responsible for providing a good quality of life for the cat. Both acute and chronic pain can be difficult to identify in felines, which is why it is important to have scales and questionnaires to classify the animal's level of suffering. Gabapentin is a drug widely used in human medicine and, nowadays, in veterinary medicine as well. Therefore, this paper aims to present a literature review on aspects related to stress and pain in cats and also on the main uses of gabapentin in feline medicine.

Keywords: *stress, pain, cat friendly, welfare, anticonvulsant*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Postura de um gato desconfortável	11
Figura 2 – Questionário para triagem da dor associada à doença articular degenerativa... Erro! Indicador não definido.	
Figura 3: Estrutura molecular da Gabapentina	Erro! Indicador não definido.
Figura 4: Local de ação dos ligantes $\alpha\delta$	Erro! Indicador não definido.
Figura 5: Via inibitória descendente noradrenérgica	21
Figura 6: Gráfico representando o tempo de efeito da gabapentina.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs:	Anti-inflamatórios não esteroidais
BID:	Duas vezes ao dia
TID	Três vezes ao dia
DC:	Débito cardíaco
EC50:	Potência do fármaco ou a concentração que produz metade do efeito máximo
FC:	Frequência cardíaca
FR:	Frequência respiratória
GABA:	Neurotransmissor inibitório ácido gama aminobutírico
Kg:	Quilograma
LC:	Locuscoeruleus
Mg:	Miligrama
MI:	Mililitro
NE:	Norepinefrina
NMDA:	N-metil D-aspartato
PA:	Pressão arterial
SHF:	Síndrome da hiperestesia felina
SNC:	Sistema nervoso central
SNP:	Sistema nervoso periférico
VO:	Via oral
VSCCs:	Canais de cálcio sensíveis à voltagem
µg:	Micrograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Comportamento felino	10
2.2 Fisiologia do estresse	11
2.3 Fisiologia da dor	13
2.3.1 Dor aguda	13
2.3.2 Dor crônica	14
2.3.3 Avaliação da dor.....	15
3 GABAPENTINA.....	18
3.1 Farmacologia.....	19
3.1.1 Farmacodinâmica	19
3.1.2 Farmacocinética.....	22
3.1.3 Efeitos adversos	24
3.2 Utilização da gabapentina na clínica felina.....	25
3.2.1 Manejo de estresse	25
3.2.2 Manejo e controle da dor	27
3.2.3 Outras utilizações	30
4 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

O número anual de visitas felinas ao veterinário diminuiu 14% de 2001 a 2011, de acordo com o relatório de 2012 US Pet Ownership and Demographics Sourcebook, apesar do aumento da população felina nesse período (VOLK *et al.*, 2014). Segundo Volk *et al.* (2014) as principais razões pelas quais os tutores não levavam seus gatos ao veterinário para exames de rotina são a falta de conhecimento, resistência felina à caixa de transporte, experiências estressantes no hospital veterinário e o alto custo. No entanto, os cuidados preventivos e as consultas de rotina podem melhorar a qualidade de vida através de um diagnóstico precoce, reduzindo em muitos casos as despesas a longo prazo associadas aos cuidados com a saúde de um gato (VOGT, *et al.* 2009).

Educar e preparar o cliente e a equipe veterinária quanto ao manejo de baixo estresse é importante tanto para obter a adesão dos tutores quanto para o sucesso no tratamento sem maiores complicações relacionadas ao estresse e possíveis agressões. O estresse pode alterar os resultados do exame físico e dos exames laboratoriais, levando a diagnósticos incorretos e tratamentos desnecessários (RODAN *et al.*, 2011). Experiências positivas durante as visitas ao veterinário diminuem o estresse e evitam lesões nos gatos, clientes e membros da equipe veterinária (OVERALL, *et al.*, 2005). A abordagem do felino deve ser iniciada ainda em casa e envolve o transporte, a espera e a consulta em si para proporcionar um ambiente confortável.

A capacidade de experimentar a dor é partilhada, universalmente, por todos os mamíferos, incluindo os animais de companhia, e é dever moral e ético do médico veterinário minimizar este tipo de sofrimento da melhor forma possível (MATHEWS *et al.*, 2000). A clínica de felinos, no entanto, enfrenta um desafio em relação a identificação da dor, já que muitos gatos demonstram poucos ou nenhum sinal clínico. Por esse motivo, diversos estudos foram realizados com o intuito de validar escalas e questionários para melhor classificar a dor e conduzir o tratamento adequado.

Atualmente, existem poucas opções farmacológicas seguras e eficazes disponíveis para gatos (PANKRATZ *et al.*, 2017). A gabapentina pode ser utilizada como parte de uma abordagem multimodal para controlar a dor e como um adjunto ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais AINEs (GAYNOR; MUIR, 2015). Além disso, quando utilizada antes da consulta, a gabapentina parece ser uma opção segura e eficaz para diminuir as respostas externas induzidas pelo estresse em gatos (HUDEC; GRIFFIN, 2019).

A revisão de literatura do presente trabalho tem como objetivo detalhar a farmacologia da gabapentina e quais as suas principais utilizações na medicina de felinos, bem como as

diferentes doses para os diferentes objetivos. Ainda há muito a ser esclarecido sobre essa medicação, tanto em relação ao mecanismo de ação como as suas particularidades na espécie felina.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Comportamento felino

Em contraste com outras espécies, a domesticação mudou pouco das características estruturais e comportamentais dos gatos, os felinos mantiveram muitos dos instintos de seus ancestrais selvagens (GRIFFIN; HUME, 2006). O gato doméstico é um animal social e o sistema felino é flexível, permitindo que os gatos vivam sozinhos ou em grupos de tamanhos variados (OVERALL, *et al*, 2005). Dessa forma, os gatos formam um grupo socialmente complexo, no qual alianças e antipatias podem afetar o acesso a recursos, frequência de comportamento amigável e agonístico (CROWELL-DAVIS; CURTIS; KNOWLES, 2004). Como predadores e presas, os gatos costumam demonstrar medo ou defensividade em ambientes diferentes, como no consultório ou na presença de pessoas desconhecidas, e este comportamento pode ser dissimulado em vez de óbvio (RODAN *et al*, 2011).

De acordo com Overall *et al*, 2004, os gatos se comunicam por meios visuais, táteis, olfativos e auditivos. A sinalização visual inclui postura corporal com a cauda, orelha, posição da cabeça e disposição para fazer contato visual (Figura 1) (OVERALL *et al*, 2004). O reconhecimento precoce dos sinais de medo ou ansiedade permite que medidas sejam tomadas para evitar uma resposta exacerbada (RODAN *et al*, 2011). A comunicação tátil inclui o esfregar, se lambar, e tocar o nariz, que é usado como um cumprimento (OVERALL *et al*, 2004). No entanto, os gatos manifestam a comunicação tátil somente com outros membros de seu grupo social (RODAN *et al*, 2011). A comunicação auditiva inclui ronronar e o miado, dentre outros (OVERALL *et al*, 2004). A ansiedade e o medo também podem ser reconhecidos por mudanças na vocalização (RODAN *et al*, 2011). Como os gatos têm um olfato muito apurado, a utilização de feromônios é muito importante, como a marcação de fezes ou urina (OVERALL *et al*, 2004).

Figura 1 - Postura de um gato desconfortável.



RODANet al (2011)

Ao mesmo tempo, os gatos são carnívoros verdadeiros e são projetados quase que perfeitamente como predadores; eles têm mecanismos para sentir e evitar o perigo e possuem respostas fisiológicas intensas de luta ou fuga (GRIFFIN; HUME, 2006). É importante reconhecer as situações que podem induzir o medo e ansiedade no gato e, então, evitá-las ou manejá-las com medicamentos, além de todo manejo catfriendly, pois a agressão redirecionada pode resultar em sequelas (BEAVER, 2004). A equipe médica em parceria com os tutores, portanto, são responsáveis por tornar qualquer experiência do gato em vivências positivas ou negativas. Os gatos permanecem reativos por um tempo prolongado após o estímulo inicial e podem se tornar mais reativos e agressivos se forem manipulados durante este período (BEAVER, 2004).

2.2 Fisiologia do estresse

O manejo do animal e situações imprevisíveis são potentes estressores em gatos e podem resultar em depressão da atividade e comportamento de fuga (GRIFFIN; BAKER, 2002).

Segundo Griffin e Hume (2006), a resposta ao estresse é complexa e envolve uma série de respostas neuroendócrinas. Uma via de resposta envolve a ativação do ramo simpático do sistema nervoso autônomo, que desencadeia a liberação de epinefrina e norepinefrina da medula adrenal. Esses são os hormônios associados à clássica resposta de

“luta ou fuga” do estresse agudo, que prepara o corpo para a defesa ou a fuga. A frequência cardíaca (FC), o débito cardíaco(DC) e a pressão arterial sistólica (PAS) aumentam, enquanto a glicose é liberada do fígado, o sangue é desviado para o sistema nervoso central (SNC) e os músculos e os bronquíolos respiratórios dilatam-se. Embora a liberação de catecolaminas possa ser desencadeada por uma ampla variedade de estímulos, a apreensão é o estímulo mais potente para sua liberação em gatos. A atividade adrenomedular simpática normalmente se normaliza assim que o estressor cessa, mas se um estressor persistir, a via de resposta hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) também é ativada, resultando na secreção de glicocorticoides. Na presença de um estressor crônico, a secreção de glicocorticóides diminui com o tempo; no entanto, persiste uma maior sensibilidade a novos estressores. A introdução de um novo estressor em um animal cronicamente estressado resulta em um aumento da taxa de resposta adrenocortical e um aumento geral da capacidade de resposta do sistema pituitário-adrenal (GRIFFIN; HUME, 2006).

A hiperglicemia de estresse é uma resposta do corpo que prepara o animal para uma possível tentativa de fuga de um predador e na clínica, são comportamentos comuns e previsíveis em resposta a contenções física e estresse agudo em gatos (RAND *et al*, 2002). Uma comparação feita entre parâmetros mensurados na residência do animal e na clínica, mostrou que o estresse pode elevar a PA, a FC e a FR, confirmando a informação de que o médico veterinário precisa ter isso em mente na hora da avaliação do paciente e seus exames (QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011).

Os mecanismos de resposta ao estresse físico e mental também podem ser responsáveis pelo aumento da permeabilidade endotelial e epitelial que ocorrem em algumas doenças da bexiga urinária, gengiva, pele e pulmão (BUFFINGTON, 2002). A imunocompetência é outro fator relacionado ao estresse, tornando o animal mais suscetível a doenças infecciosas ou podendo causar ativação de infecção latente, como por exemplo a rinotraqueíte causada pelo herpesvírus (GRIFFIN, 1989).

Os hormônios envolvidos com o estresse também alteram a quantidade de células brancas presentes no sangue. Durante o estresse agudo, os gatos podem desenvolver quadros de linfocitose e neutrofilia, devido à liberação de catecolaminas, já a linfopenia é verificada quando há liberação de corticosteroides durante o estresse crônico, caracterizando o leucograma de estresse (FAM, 2010).

Análises de mudanças de comportamento e medidas fisiológicas ou bioquímicas (como mudanças na secreção de cortisol ou FC) podem auxiliar na identificação do estresse fisiológico (GRIFFIN; HUME, 2006).

2.3 Fisiologia da dor

A dor é uma experiência angustiante associada a danos reais ou potenciais aos tecidos com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais (WILLIAMS; CRAIG, 2016). O alívio da dor não é apenas uma obrigação profissional, mas é também um importante ponto que contribui para resultados dos casos, criando uma melhor da relação veterinário-cliente-paciente e colaborando com uma melhor qualidade de vida do animal (EPSTEIN *et al.*, 2015).

A identificação e a classificação da dor são aspectos importantes de se atentar na clínica, principalmente ao atender felinos, já que são animais que não verbalizam e, geralmente, não demonstram sinais clínicos na rotina. Em gatos, há um número limitado de opções de medicamentos que forneçam analgesia sem efeitos adversos indesejáveis, por esse motivo, são necessários medicamentos analgésicos alternativos para administração oral (SIAO *et al.*, 2010). A gabapentina pode se tornar uma opção farmacológica importante e segura para se utilizar na rotina clínica, já que os opioides são substâncias controladas e seu uso pode levar à disforia, enquanto os AINEs podem causar efeitos adversos em gatos (SIAO *et al.*, 2010).

A nociceção e a dor aguda têm uma importante função de proteção na prevenção de danos aos tecidos, no entanto, a dor pode se tornar crônica quando processos desadaptativos, desencadeados por fatores fisiopatológicos, são exacerbados por uma série de variáveis (KUNER; FLOR, 2017).

2.3.1 Dor aguda

A dor aguda envolve componentes nociceptivos e inflamatórios e pode ser causada por trauma, cirurgia e condições médicas ou doenças (EPSTEIN *et al.*, 2015). Os eventos envolvidos no processamento da dor aguda, resumidamente, podem ser divididos em transdução (nociceptores periféricos), sensibilização periférica (mediadores químicos da dor), transmissão (vias ascendentes) e percepção e modulação da dor (centros supraespinais e vias descendentes) (FANTONI, 2012). Os estímulos nocivos são, primeiramente, transduzidos em impulsos elétricos por receptores periféricos de dor e subsequentemente transmitidos em todo o sistema nervoso (MOGOA; MBITHI, 1998).

Quando há uma lesão tecidual, são liberadas para o meio extracelular substâncias algôgenicas (glutamato, substância P, bradicinina, histamina, serotonina) que podem ativar os

nociceptores; esta ação pode resultar em ativação de receptores específicos dos nociceptores, ou da modulação da ação de outras substâncias que são liberadas na resposta inflamatória (LOPES, 2003). A resposta inflamatória que ocorre seguida à lesão tissular, acompanhada pela liberação da sopa de substâncias algogênicas, é capaz de alterar a sensibilidade dos nociceptores, os quais passam a apresentar menor limiar de excitabilidade, além de ativar nociceptores silenciosos que respondem de maneira intensa, mesmo a estímulos não nocivos (FANTONI, 2012). Atualmente existem diferentes fármacos que atuam nos diferentes processos do controle da dor, do início da transdução até os nociceptores silenciosos. A partir de um potencial gerado nos nociceptores, o estímulo seguirá pelas fibras aferentes primárias até a medula espinhal e, através das vias ascendentes, será projetado no córtex, onde ocorre a percepção consciente da dor após conexões com estruturas como o tálamo e formação reticular (FANTONI, 2012).

Na medula espinhal, a inter-relação entre neurônio espinhal, excitabilidade e inibição determina a mensagem que é transmitida aos centros supraespinhais; dentre os neurotransmissores excitatórios, há o glutamato, a substância P e o aspartato, já entre os neurotransmissores inibitórios destacam-se a serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina, acetilcolina e a noradrenalina. A maioria dos neurotransmissores excitatórios atua em receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) ou ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e a ativação do NMDA leva à entrada de cálcio nos neurônios, os quais podem, então, produzir outros mediadores, além de induzir a produção de prostanoídes na medula espinhal. Essas alterações resultam em dor de maior intensidade e mais prolongada (FANTONI, 2012).

2.3.2 Dor crônica

A dor crônica está associada à destruição tecidual, tem uma duração igual ou superior a 3-6 meses ou que persiste para além da cura da lesão que lhe deu origem; dessa forma, é de difícil identificação temporal e/ou causal podendo gerar diversos estados patológicos (JANEIRO, 2017). Os animais podem ser acometidos por inúmeras condições dolorosas crônicas como, por exemplo, no caso do câncer, das feridas crônicas, nas condições oculares, na neuropatia induzida por diabetes, trauma, otite, osteoartrite, dentre outras.(MONTEIRO, 2020).

A dor crônica se desenvolve em decorrência de alterações adaptativas ou pós-lesionais no sistema nervoso, expressas pelo aparecimento de hipersensibilidade central e ativação anormal do sistema nociceptivo (FANTONI, 2012). Essa circunstância pode estar associada a uma condição primária ou pode existir por si mesma sem nenhuma condição primária detectável

(MONTEIRO, 2020). O mecanismo da sensibilização pelos mediadores inflamatórios envolve aumento do cálcio intracelular, ativação de fosfocinases, aumento da liberação de glutamato e substância P pelos nervos aferentes e facilitação do recrutamento dos receptores N-metil D-Aspartato(NMDA) pela estimulação nociceptiva aferente (FANTONI, 2012).

Devido à plasticidade neuronal, a sensibilização tende a se consolidar tornando a dor independente de estimulação periférica e passando a ser sustentada pela atividade neuronal anormal; essa, provavelmente, é uma razão para a eficácia de anticonvulsivantes que inibem o disparo e a propagação de atividade de alta frequência como a gabapentina(FANTONI, 2012). O tratamento da dor crônica, devido as inúmeras origens e variabilidade de resposta aos medicamentos, exige uma avaliação individual para que possa ser instituído o tratamento adequado de acordo com a doença e as queixas relatadas.

A dor neuropática ocorre quando a dor protetora, funcional, adaptativa e reversível se transforma em um estado de doença debilitante, mal adaptativo e não protetor por hipersensibilização periférica e central (EPSTEIN, 2020). Geralmente é uma condição crônica, de diagnóstico complexo, associada a comprometimento da qualidade de vida e de difícil tratamento, já que analgésicos convencionais nem sempre são eficazes (FANTONI, 2012). O que diferencia a dor neuropática de outros tipos de processamento patológico da dor é que o SNC e sistema nervoso periférico(SNP) sofreram danos e a dor emana diretamente deles (EPSTEIN, 2020). O uso de gabapentina, nesses casos, tem se mostrado uma terapia eficaz na medicina humana e a sua utilização na rotina de felinos poderia ser mais explorada com o seu efeito anti-hipersensibilidade. Algumas condições de dor neuropática incluem a síndrome da dor orofacial, síndrome de hiperestesia felina, cistite idiopática intersticial e estéril, gengivostomatite crônica, osteoartrite, neuropatia diabética, doença inflamatória intestinal (EPSTEIN, 2020).

2.3.3 Avaliação da dor

Segundo Mathews *et al* (2020), recomenda-se que a avaliação da dor esteja incorporada nos exames de temperatura, pulso e respiração, fazendo da dor o quarto sinal vital a ser monitorizado. O fato de um paciente não demonstrar um comportamento relacionado com algum quadro álgico não significa que ele não esteja com dor, já que alguns podem não demonstrar sinais externos na presença de seres humanos ou outros animais (FANTONI, 2012). No entanto, quanto mais domiciliado e mais próximo for o convívio do animal com

seu dono, maior a probabilidade de o gato demonstrar comportamentos que indiquem dor (FANTONI, 2012).

As mudanças de comportamento e personalidade são indicadores importantes na avaliação da dor, por esse motivo é importante envolver o tutor na entrevista para que o veterinário possa entender melhor as alterações de hábitos apresentadas pelo paciente (FANTONI, 2012). Apesar de o antropomorfismo não ser a melhor forma de lidar com a questão, dada às diferenças entre as espécies, o princípio de analogia é um bom guia para reconhecer a dor; de forma geral os estímulos que cursam com dor nas diferentes espécies são muito parecidos, havendo uma similaridade de limiar de dor para estímulos mecânicos, térmicos ou químicos (LUNA, 2008).

Diferentes medidas de avaliação têm sido usadas como ferramenta para quantificar a dor em animais (MATHEWS, 2000). A avaliação feita pelo tutor é a principal base para a avaliação da dor crônica e recomenda-se que os comportamentos sejam avaliados com foco na mobilidade geral (facilidade e fluidez nos movimentos), execução de atividades (salto, utilização da caixa de areia), alimentação e hidratação, grooming, repouso, vigília e relaxamento, atividade social, envolvimento com pessoas e animais e temperamento (MATHEWS *et al*, 2014). Algumas alterações de comportamento podem ser confundidas com sinais de senilidade como a diminuição de atividades físicas e, na verdade pode indicar um desconforto no animal. Cada um destes aspectos deve ser avaliado e classificado de alguma forma e a reavaliação ao longo do tempo determinará o impacto da dor e a extensão do alívio da mesma (MATHEWS *et al*, 2014). Outro ponto importante é o fato de que a definição (ou interpretação) individual da dor difere, já que a avaliação da dor é uma interpretação subjetiva do comportamento de um animal (MATHEWS, 2000).

A prevalência de dor crônica ou relacionada à osteoartrite é desconhecida, mas acredita-se que afete um grande número de gatos (MONTEIRO, 2020). Uma lista de perguntas binárias para identificar gatos com probabilidade de ter osteoartrite foi desenvolvida para ser preenchida de forma prática e rápida pelos tutores (Figura 2); essa triagem inicial pode, então ser seguida por uma avaliação mais detalhada, com outras ferramentas para monitorar a progressão e resposta ao tratamento (ENOMOTO; LASCELLES; GRUEN, 2020). O diagnóstico dessa alteração é difícil de ser alcançado baseado somente no exame físico da consulta, no entanto, é essencial que o tratamento seja instituído o quanto antes. Quando combinada com ferramentas explicativas para envolver os proprietários no monitoramento

quanto ao comportamento de dor, a lista é capaz de rastrear a presença de osteoartrite de uma maneira clinicamente conveniente (ENOMOTO; LASCELLES; GRUEN, 2020).

Figura 2. Questionário para triagem da dor associada à doença articular degenerativa.

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| 1. Seu gato pula para cima normalmente? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 2. Seu gato salta para baixo normalmente? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 3. Seu gato sobe escadas ou degraus normalmente? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 4. Seu gato desce escadas ou degraus normalmente? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 5. Seu gato corre normalmente? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |
| 6. Seu gato persegue objetos em movimento (briquedos, presas, etc.)? | <input type="checkbox"/> Sim | <input type="checkbox"/> Não |

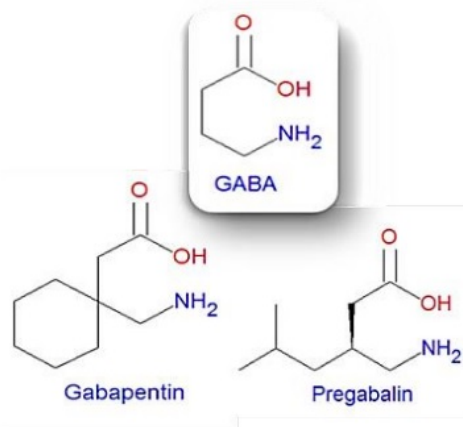
Fonte: Próprio autor, adaptado de ENOMOTO; LASCELLES; GRUEN, 2020.

3 GABAPENTINA

Gabapentina, ácido 1- (aminometil) ciclohexano acético, foi licenciado para uso como agente antiepilético em humanos no Reino Unido em 1993 e nos Estados Unidos em 1994. Originalmente esse medicamento foi sintetizado como um análogo cíclico do ácido gama aminobutírico (GABA) com intuito de ser usado para reduzir a frequência das crises quando adicionado a drogas antiepiléticas convencionais (BENNETT; SIMPSON, 2004). Atualmente, esse medicamento tem sido usado para tratar todos os tipos de dor neuropática, pode ser usado para reduzir a dor pós-operatória e a quantidade de opioides em humanos (SIAO; PYPENDOP; ILKIW, 2010).

A gabapentina é uma substância cristalina branca de sabor amargo e é altamente solúvel em água (MCLEAN, 1995). A sua estrutura química é derivada da adição de um grupo ciclohexil lipofílico na espinha dorsal do GABA (Figura 3) (GABAPENTIN (Neurontin®), 2019). A razão para seu desenvolvimento foi para que o grupo ciclohexil se tornasse o neurotransmissor inibitório GABA mais lipofílico, ajudando-o a penetrar no SNC, mas mantendo uma farmacologia semelhante; no entanto, estudos subsequentes mostraram que a gabapentina não atua in vitro no receptor GABA (SHORVON; PERUCCA; ENGEL, 2015). Assim como o GABA, a gabapentina também é lipofílica e, portanto, capaz de atravessar a barreira sangue/cérebro (BENNETT; SIMPSON, 2004).

Figura 3 - Estrutura molecular da Gabapentina.



Fonte: Gabapentin (Neurontin®). Bula de remédio

3.1 Farmacologia

3.1.1 Farmacodinâmica

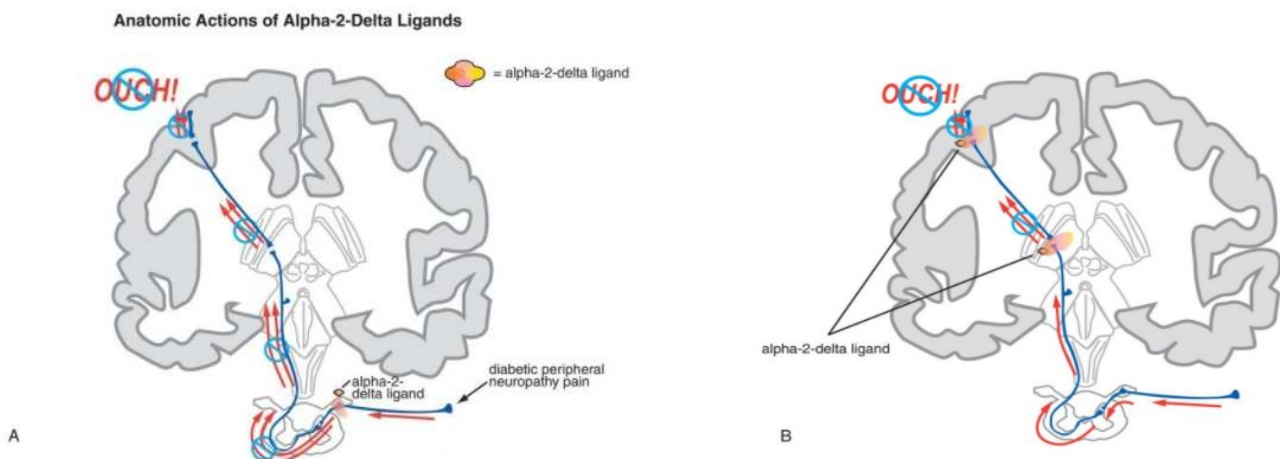
Os mecanismos exatos pelos quais a gabapentina exerce suas ações analgésicas e antiepilépticas são desconhecidas (GABAPENTIN (Neurontin®), 2019). Apesar de ter sido projetado como um análogo GABA, não é GABA mimético, embora mecanismos GABAérgicos possam estar envolvidos em seus mecanismos de ação (VAJDA, 1999). As evidências sugerem que é mais provável que o seu mecanismo de ação seja o resultado de uma sinergia complexa entre o aumento de síntese de GABA a partir do glutamato, antagonismo de receptor não NMDA e ligação à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem (BENNETT *et al*, 2004).

A ação mais importante da gabapentina, no entanto, parece ser a ligação à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem que estão localizados na medula espinhal (BENNETT, *et al*, 2004). Em relação a esses canais, uma pesquisa em ratos descobriu que o aumento da expressão da subunidade $\alpha 2\delta$ precedeu o início da alodinia e diminuiu em recuperação de alodinia tátil; portanto, a regulação da subunidade $\alpha 2\delta$ pode desempenhar um papel importante na neuroplasticidade após lesão de nervo periférico e contribuir para o desenvolvimento da alodinia (LUO *et al.*, 2001). A ação da gabapentina nesses locais pode inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios e reduzir a disponibilidade de glutamato em receptores NMDA e não NMDA (BENNETT, *et al*, 2004).

Segundo Stahl (2013) em seu livro “Stahl'SEssentialPsychopharmacology”, agabapentina pode se ligar mais seletivamente à conformação de "canal aberto" de canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCCs) e, portanto, ser particularmente eficaz no bloqueio dos canais que são mais ativos, com uma forma de inibição "uso-dependente". Esta ação molecular prevê mais afinidade para VSCCs sensibilizados centralmente que estão ativamente conduzindo impulsos neuronais dentro da via da dor e, portanto, tendo uma ação seletiva sobre aqueles VSCCs que causam dor neuropática, ignorando outros VSCCs que não estão abertos e, portanto, não interferindo na neurotransmissão normal em neurônios centrais não envolvidos na mediação do estado patológico de dor. Os ligantes $\alpha 2\delta$ podem aliviar a dor crônica associada a sensibilização ao nível do corno dorsal e também a sensibilização ao nível do tálamo ou córtex (STAHL, 2013).

Os ligantes $\alpha 2\delta$ podem se ligar aos VSCCs no corno dorsal, no tálamo e no córtex para reduzir a neurotransmissão excitatória e, assim, aliviar a dor, como está demonstrado na imagem abaixo (Figura 4).

Figura 4–Ligantes $\alpha 2\delta$ ligam-se às subunidades de canal de cálcio no tálamo e córtex (Figura A) e no corno dorsal (Figura B)



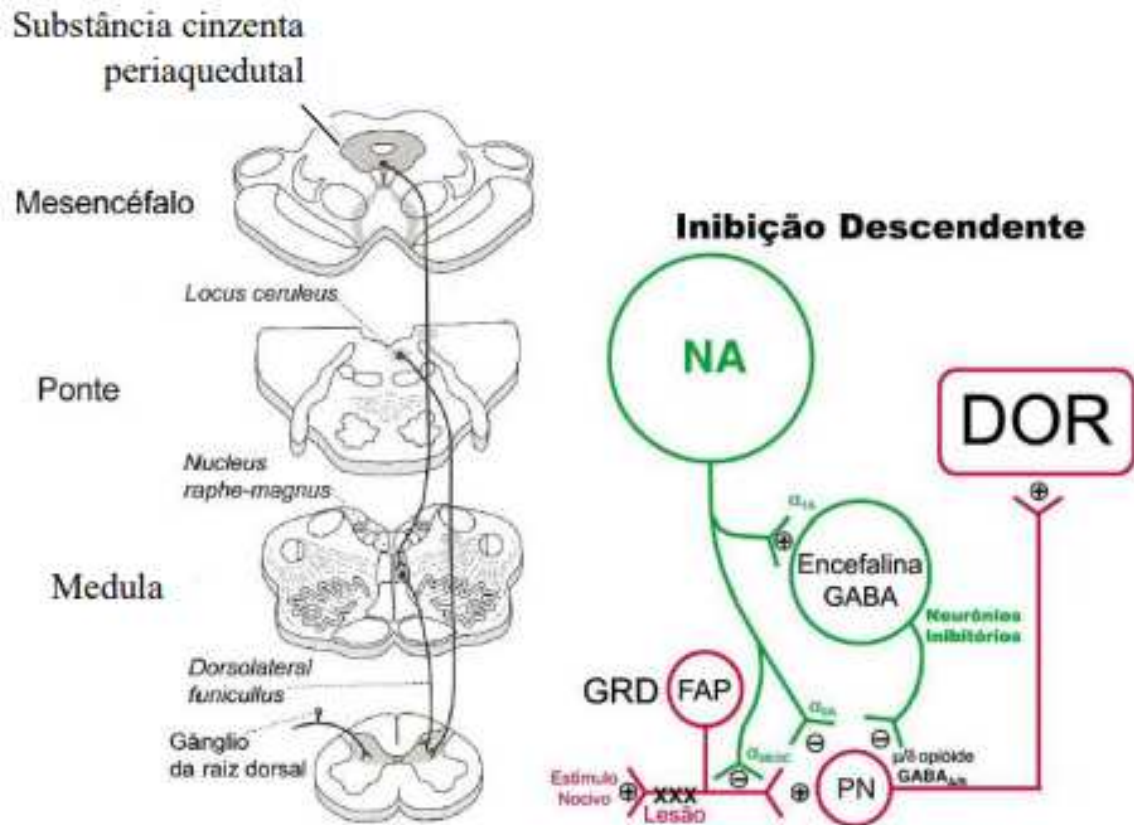
Fonte: STAHL (2013)

Provavelmente bloquear esses canais quando estão abertos e em uso causa melhora das convulsões, dor e ansiedade (STAHL, 2013). Essas informações vão ao encontro com a afirmação de estudos em animais sobre a ação da gabapentina, que sugerem que ela tenha

efeitos anti-hiperalgésicos e antialodínicos em vez de efeitos antinociceptivos (BENNETT *et al.*, 2004).

Um estudo conduzido por Suto *et al.* (2014) com ratos mostrou outro local de ação da gabapentina nos astrócitos, além da subunidade $\alpha 2\delta$ em neurônios, sugerindo que a gabapentina aumenta a atividade glutamatérgica no locus coeruleus (LC) como um mecanismo pelo qual ativa a inibição descendente noradrenérgica para reduzir dor (Figura 5). Esse achado corrobora com as informações de que esse medicamento pode atuar em diferentes vias, produzindo um efeito analgésico e ansiolítico. O LC é o principal local para a produção de noradrenalina no cérebro e foi demonstrado que a mesma reduz a liberação de glutamato pré-sináptico via adrenoceptores $\alpha -2$ e aumenta a captação de glutamato em astrócitos via adrenoceptores $\alpha -1$ como mecanismos importantes para a regulação do nível de glutamato extracelular no sistema nervoso central e, portanto, fazendo parte da modulação da dor (SUTO *et al.*, 2014).

Figura 5 - Via inibitória descendente noradrenérgica.



CALASSANS, 2010. NA: noradrenalina; GRD: gânglio da raiz dorsal; FAP: fibras aferentes primárias; PN: projeções de neurônios

Além disso, a gabapentina diminui a liberação do ácido glutâmico devido ao seu desvio do metabolismo para a síntese de GABA, resultando em bloqueio da sensibilização de receptores NMDA (FANTONI, 2012). Segundo Fantoni (2012), o receptor NMDA parece ser um ponto central em relação à hiperexcitabilidade de neurônios do SNC e à sensibilização central, indicando um efeito dessa medicação nas dores crônicas.

Acredita-se que seu efeito ansiolítico seja causado pela ligação de canais de cálcio sensíveis à voltagem na amígdala, impedindo a liberação de glutamato e a resposta de medo associada (SINN, 2017).

3.1.2 Farmacocinética

Não há muitos dados referente à farmacocinética em gatos assim como existem para humanos, ratos e cães. Em ratos, a biotransformação é mínima, já cães, é encontrada uma biotransformação em N-metil-gabapentina; a meia-vida de eliminação varia entre 2-3 horas em ratos, 3-4 horas em cães e 5-6 horas no homem; esse fármaco é quase que exclusivamente eliminado pelos rins, sendo a eliminação renal de até 99,8% em ratos e aproximadamente 80% no homem após administração oral (VOLLMER; HONDENBERG; KOLLE, 1986). Já em cães, cerca de 30% da dose oral administrada são metabolizadas pelo fígado (FANTONI, 2012). Em gatos, não foram encontradas evidências de como esse fármaco é eliminado.

A distribuição da gabapentina em gatos é caracterizada por um pequeno volume de distribuição e baixo teor de depuração se comparados aos valores em ratos, caracterizando, portanto, uma meia vida maior nos felinos do que nos ratos (SIAO; PYPENDOP; ILKIW, 2010). Nos felinos, após a administração oral de gabapentina na dose de 10mg/kg foi encontrado um tempo de meia vida entre 3 e 4 horas (ADRIAN, 2018). Essa informação pode ser relevante para determinar o intervalo entre as administrações do medicamento, que é mais curto em relação a frequência de administração em humanos.

Em relação a biodisponibilidade, foi encontrado um valor médio de 94,8% quando o medicamento foi fornecido oralmente (ADRIAN, D., 2018). Se comparada aos valores em cães (80%), ratos (79%) e humanos (81%), a biodisponibilidade nos felinos é extremamente favorável (SIAO; PYPENDOP; ILKIW, 2010). A alta biodisponibilidade em felinos sugere, portanto, que esse medicamento pode ser um analgésico de ótima escolha para administração oral, e possível de ser administrada em casa pelo próprio tutor.

A farmacocinética pesquisada por Adrian (2018) em gatos teve como resultado uma concentração plasmática máximavariando entre 8,31-18,35µg/mL com uma mediana de 12,42 µg/mL após uma única dose oral de gabapentina. Diversos fatores podem contribuir para a variação da absorção do medicamento e o intervalo entre a alimentação e a administração oral de gabapentina pode afetar a absorção (SIAO; PYPENDOP; ILKIW, 2010). A concentração plasmática diminui significativamente ao longo de um período de 8 horas após administração oral (PYPENDOP; SIAO; ILKIW, 2010).

O resultado da concentração plasmática média, após múltiplas doses mostrou que as práticas de prescrições atuais (10mg/kg, duas vezes ao dia [BID]) seriam insuficientes para manter as concentrações plasmáticas associadas à eficácia em outras espécies. Portanto, um modelo para determinar uma possível dose e intervalo de administração, usando uma concentração mínima de 5,4 µg/mL e concentração plasmática máxima de 16,7 µg/mL (com base na EC50 relatada em homem e rato, respectivamente) resulta em uma dose sugerida de

aproximadamente 8 mg/kg administrada em um intervalo de 6 horas (ADRIAN, 2018). A extrapolação de dados de outras espécies para os felinos, no entanto, não é o ideal, sendo importante que mais pesquisas possam esclarecer os dados referentes a espécie em questão.

De acordo com Adrian (2018), o tempo para atingir o pico de concentração foi de 1,05 (0,74-2,11) hora para uma dose única e 0,77 (0,58-1,64) hora para doses múltiplas. Já em outra pesquisa sobre a farmacocinética, foi encontrado um tempo máximo de aproximadamente 1,6 (0,96-2,91) horas (SIAO; PYPENDOP; ILKIW, 2010). A diferença nos valores pode ser explicada pela diferença de biodisponibilidade encontrada entre os dois grupos. Embora sejam valores diferentes, essas informações vão de encontro com os achados de outras pesquisas/trabalhos, onde foi observado que os efeitos da gabapentina estavam presentes em torno de 2 horas após a administração (PANKRATZ et al, 2017); (HUDEC; GRIFFIN, 2019).

Segundo Adrian (2018), a gabapentina tem uma baixa biodisponibilidade quando administrada como gel transdérmico na dose de 10mg/kg e, portanto, não é uma via de administração apropriada. No entanto, um estudo piloto constituído de 3 fases, uma fase *in vitro*, outra com gatos saudáveis e outra com gatos geriátricos não saudáveis sugeriu que a administração de gabapentina via transdérmica pode atravessar a pele felina (na cervical e pavilhão auricular) e ser detectada no soro; na fase 2, a administração dessa medicação transdermal na dose de 10 mg/kg a cada 8 horas diminuiu o escore de dor registrada após 5 dias de tratamento (SLOVAK; COSTA, 2021). Dessa forma, mais estudos devem ser realizados para esclarecer melhor a absorção da gabapentina por essa via, já que por via oral (VO) pode ser difícil em alguns animais - especialmente aqueles que estão com algum desconforto.

3.1.3 Efeitos adversos

Os efeitos adversos reportados em humanos incluem sedação excessiva, irritação gastrointestinal, ataxia e tonturas. (FANTONI, 2012).

Um estudo conduzido por Haaften *et al* (2017) em que foi administrado uma cápsula gabapentina na concentração de 100mg (variando a dose entre 13,0 e 29,4mg/kg), encontrou como efeito adverso mais comum a sedação, além de ataxia, hiper-salivação e vômito; todos esses efeitos adversos foram resolvidos em oito horas após a administração do

medicamento. Sugere-se que os gatos sob efeito da gabapentina permaneçam dentro de casa, sem acesso a escadas ou locais que possam cair.

3.2 Utilização da gabapentina na clínica felina

3.2.1 Manejo de estresse

Diversas estratégias têm sido exploradas a fim de reduzir o estresse em gatos e aumentar a aceitação durante os exames veterinários, incluindo condicionamento comportamental, manuseio de baixo estresse e medicamentos ansiolíticos de ação rápida (HAAFTEN *et al*, 2017). As práticas *catfriendly* englobam práticas que proporcionam uma experiência positiva para o gato desde a preparação antes da consulta até a permanência na internação. A gabapentina é um tratamento que se mostrou seguro e eficaz em gatos para ajudar a reduzir o estresse e a agressão e aumentar a aceitação do exame veterinário e transporte (HAAFTEN *et al*, 2017).

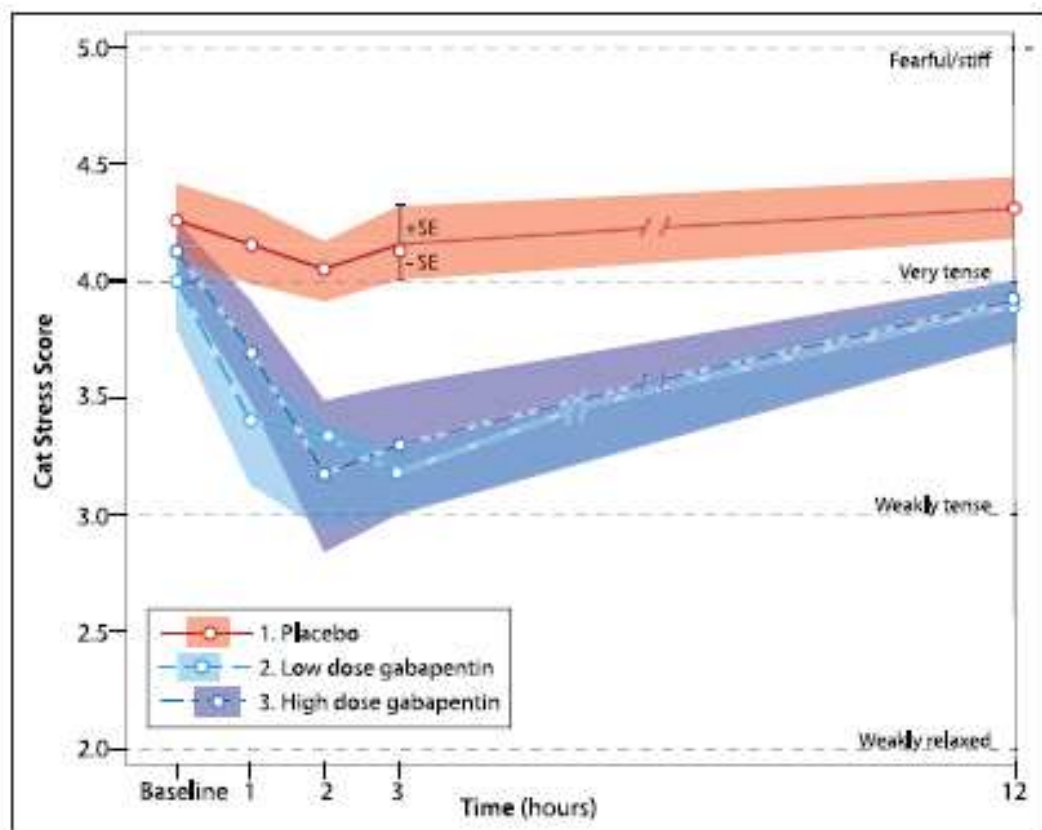
Uma única dose oral de gabapentina de 50mg ou 100mg (até 47,6mg/kg), foi segura e suficiente para atenuar as respostas de medo durante as primeiras três horas e não causou efeitos adversos graves em uma pesquisa que utilizou esse medicamento por VO para atenuar as respostas de medo (PANKRATZ *et al*, 2017). Em gatos pequenos ou geriátricos utiliza-se a dose de 50mg por gato (SHAFFORD, 2015). Outro estudo mostrou que uma dose individual de 20mg/kg administrada VO de duas a três horas antes do início de um evento estressante é suficiente para produzir um efeito ansiolítico a curto prazo em gatos (HAAFTEN *et al*, 2017). Esse mesmo estudo mostrou que os efeitos da gabapentina podem ter sido ligeiramente dose dependentes, com gatos menores apresentando maior sedação; portanto para uso clínico, o ideal é que se ajuste a dose para o tamanho do gato (HAAFTEN *et al*, 2017). Na rotina clínica com objetivo de diminuir o estresse, administra-se doses únicas por VO de 100mg/gato, aproximadamente duas horas antes de sair de casa.

Ao contrário do que se imaginava, a gabapentina fornecida antes da consulta não diminuiu significativamente as concentrações séricas de cortisol e glicose e não parece suprimir o eixo pituitário-adrenocortical, no entanto, permitiu maior manipulação sem aumento do estresse (HUDEC; GRIFFIN, 2019). Outra pesquisa mostrou que os pacientes que utilizaram cápsulas de 50 e 100mg com as doses variando entre 7,75 e 16,94mg/kg obtiveram a redução do parâmetro FR, assemelhando-se à avaliação ocorrida em ambiente domiciliar (JUNIOR, 2020).

Deve-se levar em consideração que nessas doses há um risco de ataxia ou sedação dos gatos e, portanto, é aconselhado que os gatos não tenham acesso às escadas ou outras superfícies elevadas e aqueles com acesso à rua devem ser mantidos dentro de casa até que os efeitos passem (HAAFTEN *et al*, 2017). Os efeitos adversos utilizando as doses de 50 ou 100mg, no entanto, são pouco relatados.

Segundo os dados de Pankratz *et al.* (2017), em que foi avaliado o escore de estresse nos gatos submetidos ao tratamento com gabapentina em uma dose alta (100 mg) ou em uma dose baixa (50 mg), indicaram que os animais apresentaram um menor comportamento agressivo em duas horas após a administração e, portanto, que os efeitos têm uma duração curta (Figura 6); esse dado sugere que a administração para estressores com um maior intervalo de tempo pode não ser funcional, já que doses teriam que ser aplicadas com uma certa frequência. A utilização desse medicamento, portanto, ainda não está associada ao uso com dosagens repetidas para estressores de longa duração como, por exemplo, na hospitalização, mas pesquisas adicionais seriam úteis para determinar a eficácia nesses casos (BUCKLEY, 2019).

Figura 6 - Gráfico representando o tempo de efeito da gabapentina



Fonte: Pankratz et al (2017)

3.2.2 Manejo e controle da dor

O manejo da dor é um componente desafiador, mas essencial na prática clínica felina e a resposta individual à terapia é um componente chave para o alívio da dor em gatos (STEAGALL; MONTEIRO-STEAGALL, 2013). A gabapentina é utilizada basicamente para o tratamento da dor crônica na rotina clínica, embora haja estudos em humanos que foi administrado como adjuvante no tratamento da dor aguda.

A gabapentina é uma medicação apropriada para a dor neuropática e pode desempenhar um papel importante em gatos submetidos a cirurgias de grande porte nas quais os danos aos nervos são significativos como amputação de membros, em gatos com síndrome da cauda equina ou doença do disco intervertebral (GAYNOR; MUIR, 2015). Esse medicamento também é uma terapia eficaz para hiperalgesia e alodinia, sendo adequada para o tratamento da hipersensibilidade e, quando administrada profilaticamente, pode inibir a hiperalgesia relacionada a lesões incisionais, nervosas periféricas e térmicas (LORENZ; COMERFORD; IFF3, 2012). Além disso, pode ser útil como parte de uma abordagem multimodal para controlar a dor cirúrgica, como um adjunto aos AINEs para o controle da dor da osteoartrite e pode ser administrada como parte do tratamento do controle da dor do câncer (GAYNOR; MUIR, 2015). Esse fármaco também inibe, de maneira dose dependente, as respostas do corno dorsal à dor induzida por inflamação (GAYNOR; MUIR, 2015).

O manejo da dor em gatos com lesões múltiplas pode ser complicado, já que opioides sozinhos nem sempre produzem analgesia adequada e os AINEs podem ser contraindicados em situações de choque, hipovolemia, grave contusão hepática ou disfunção renal (VETTORATO; CORLETTO, 2011). Dessa forma, esse medicamento pode ser indicado para o tratamento da dor como alternativa aos AINEs em casos de azotemia (LORENZ; COMERFORD; IFF3, 2012). Atualmente existem relatos sobre o uso de gabapentina em gatos refratários a outros tratamentos analgésicos (GAYNOR; MUIR, 2015).

A gabapentina é sinérgica com os opioides, aumentando os efeitos analgésicos e sedativos (GAYNOR; MUIR, 2015). Este medicamento, portanto, pode ser usada como adjuvante para o tratamento da hiperalgesia e alodinia potencializando o efeito de outras drogas analgésicas (STEAGALL; STEAGALL, 2013).

A dose sedativa (> 20 mg/kg) é maior do que a dose analgésica, que em gatos varia de 5-10 mg/kg ou 25-50mg por gato, VO, BID (SHAFFORD, 2015). Se houver necessidade, pode-se iniciar o tratamento com doses de 2,5mg/kg, VO, BID e admite-se aumentar até 50mg/kg, VO, BID ou TID (GAYNOR; MUIR, 2015). Em doses mais altas, no entanto,

alguns gatos ficam sedados; caso ocorra sedação, pode-se administrar a gabapentina à noite ou em quatro doses (GAYNOR; MUIR, 2015).

Um das utilizações mais frequentes da gabapentina é para o tratamento da dor de osteoartrite. Essa patologia é uma importante doença clínica em gatos (CLARKE; BENNETT, 2006) e é encontrada particularmente nos idosos com sinais de dor e dificuldade de locomoção (GUEDES *et al*, 2018). Segundo Guillot *et al* (2014), a sensibilização central desempenha um papel importante na dor crônica associada à osteoartrite felina e a ineficiência de inúmeros tratamentos já conhecidos na medicina humana destaca a necessidade de utilização de medicamentos visando esse fenômeno. Espera-se que os mecanismos da gabapentina relacionados a supressão dos neurônios nociceptivos no corno dorsal e a inibição descendente por meio do aumento da neurotransmissão glutamatérgica no locus coeruleus, neutralizem o aumento da entrada nociceptiva central e pode ser a base dos efeitos analgésicos (GUEDES *et al*, 2018). Um estudo feito com gatos geriátricos diagnosticados com osteoartrite mostrou que a administração de gabapentina na dose de 10mg/kg por VO a cada 12 horas melhorou as atividades diárias que já estavam comprometidas identificadas pelo proprietário em gatos com osteoartrite (GUEDES *et al*, 2018).

A dor oncológica geralmente começa como uma dor aguda leve e progride para um estado de dor crônica que pode ser leve a grave, dessa forma, é importante que o diagnóstico seja feito o mais cedo possível para que seja possível intervir precocemente e evitar o problema da dor crônica (GAYNOR, 2008). Embora o uso de gabapentina para dor de câncer na veterinária seja mal descrito na literatura, esse medicamento é conhecido por ser bem tolerado, altamente biodisponível e parece funcionar melhor quando usado em combinação com outros agentes analgésicos (LORIMIER; FAN, 2005). A literatura cita doses de 2-40mg/kg a cada 24 horas por VO (GAYNOR, 2008). A utilização da gabapentina, portanto, pode se tornar um grande aliado no alívio da dor crônica e nos cuidados paliativos desses pacientes com câncer.

Outro distúrbio doloroso em gatos é a síndrome da dor orofacial felina, a qual é uma condição de dor neuropática e pode ser resistente a analgésicos tradicionais; em um estudo retrospectivo, a gabapentina foi usada em um caso único e relatada como sendo eficaz para aliviar a dor nessa situação (RUSBRIDGE *et al.*, 2010).

Um estudo retrospectivo realizado por Batle *et al.* (2018), envolvendo a síndrome de hiperestesia felina (SHF) mostrou que a gabapentina pode fazer parte de um tratamento multimodal, mostrando a remissão de casos com a sua utilização. A SHF é um distúrbio mal compreendido, caracterizado por ondulações de pele na lombar, episódios de pular e correr,

vocalização excessiva e perseguição da cauda (BATLE *et al.*, 2018). A possível alodiniamanifestada pela ondulação da pele espontaneamente ou em resposta ao toque suave pode ser um dos alvos da gabapentina, assim como a dor crônica existente no caso de auto trauma na cauda.

A neuralgia pós-herpética é uma condição de dor neuropática comum e dolorosa em humanos (EPSTEIN, 2020). Segundo Epstein (2020), no caso dos gatos, eles são infectados por pelo vírus herpesvírus felino 1 o qual também resulta em uma infecção latente e dermatoses; embora o grau de desconforto não possa ser conhecido com certeza, provavelmente não é menor e estratégias analgésicas devem ser consideradas como a administração de gabapentina oral, a qual já muito utilizada nessa condição em humanos.

A gengivoestomatite crônica no gato é uma doença muito dolorosa, caracterizada por inflamação severa da gengiva, mucosa bucal e mucosa oral caudal e também está associada com a administração de gabapentina (GREENFIELD, 2017). Esse medicamento é utilizado como parte da estratégia anti-sensibilização (EPSTEIN, 2020) e é indicado para usar no pré e pós operatório para extração bucal (GREENFIELD, 2017).

Em gatos, o diabetes mellitus está associado à neuropatia motora e a uma postura plantígrada clássica nas pernas traseiras; se houver suspeita de neuropatia diabética sensorial em um gato, as sugestões de tratamento incluem a gabapentina (EPSTEIN, 2020).

Na medicina humana, a administração de gabapentina adjuvante no pré-operatório reduziu significativamente o consumo de opioides nas primeiras 24 horas após a cirurgia (CHAMBERLAIN; ARUMUGAM; LAU, 2016). Em gatos não há dados que confirmem a utilização para dor aguda, no entanto, um estudo publicado em que foi utilizada a gabapentina como adjuvante no tratamento pós-operatório mostrou uma redução da resposta à dor em dois gatos que sofreram trauma por acidente de trânsito (VETTORATO; CORLETTO, 2011). Por outro lado, uma pesquisa feita por Pypendop, Siao e Ilkiw (2010) não detectou efeito no limiar térmico em gatos após a administração de gabapentina por VO, indicando que não tem efeito na dor aguda em relação a induzida termicamente. Aparentemente a gabapentina não afeta diretamente a nocicepção, seu efeito antinociceptivo pode ser atribuído a um efeito anti-hiperalgésico (PYPENDOP; SIAO; ILKIW, 2010). A sua utilização como adjuvante na dor aguda, no entanto, não está esclarecida e carece de estudos relacionados a espécie felina.

Por fim, um estudo em que este medicamento foi administrado com doses de 6-7mg/kg, a longo prazo por 5, 3 e 1 mês (es) continuamente e depois de forma intermitente por mais 3, 2 e 12 meses respectivamente com acompanhamento a longo prazo de 24-36 meses, mostrou que a gabapentina foi bem tolerada e não houve efeitos colaterais em nenhum dos

gatos (LORENZ; COMERFORD; IFF3, 2012). Esses dados são importantes uma vez que o maior público de paciente que toma esse medicamento precisa usar de forma contínua por grandes períodos. Os sinais clínicos sugestivos de dor, como agressão, a não interação humana e perda de apetite, diminuíram com a administração de gabapentina, usada como parte de um regime de analgesia (LORENZ; COMERFORD; IFF3, 2012). No entanto, o ideal seria que mais pesquisas fossem realizadas a longo prazo e com as doses que são comumente empregadas no tratamento da dor.

3.2.3 Outras utilizações

Apesar de não ter estudos clínicos disponíveis, a gabapentinagem tem indicação para ser utilizada como adjuvante no tratamento da epilepsia nas doses de 5-10mg/kg a cada 8 ou 12 horas (HAZENFRATZ; TAYLOR, 2018). Há alguns casos relatados utilizando esse medicamento principalmente para convulsões recorrentes com sucesso terapêutico; no entanto, não há tantos dados disponíveis na espécie felina como existe para a canina.

Um estudo feito por Fantinati (2020) com intuito de investigar um possível efeito estimulante de apetite de gabapentina e descrever os efeitos imediatos na ingestão alimentar mostrou que os gatos que receberam uma dose de 5mg/kg, VO comeram mais do que gatos de controle (FANTINATI, M., *et al*, 2020). Na clínica felina, a utilização de fármacos estimulante de apetite é uma prática muito comum e importante para a recuperação. Sabe-se que a ingestão insuficiente de calorias associada a possíveis deficiências de nutrientes se traduz em perda progressiva de peso e perda de massa muscular, um padrão que acaba gerando aumento do tempo de internação (FANTINATI, M., *et al*, 2020).

A gabapentina está cada vez mais sendo usada preventivamente para controlar a dor pós-operatória em humanos e o seu efeito na anestesia pode ser um fator importante na hora de decidir os fármacos (REID; PYPENDOP; ILKIW, 2010). No entanto, segundo Reid, Pypendop e Ilkiw (2010), a gabapentina não tem um efeito detectável sobre a concentração alveolar mínima de isoflurano necessária para produzir imobilidade em resposta a um estímulo nocivo agudo. Outros estudos em relação a todo protocolo anestésico e seu efeito sobre as doses dos fármacos e a dor pós-operatória nos felinos precisam ser realizados a fim de esclarecer melhor a utilização desse medicamento como parte de uma abordagem pré-operatória.

4 CONCLUSÃO

A espécie felina tem uma particularidade importante que é a sensibilidade frente a agentes estressores. Esse comportamento pode dificultar o manejo com o gato e, em função disso, muitos tutores deixam de levar seus animais ao veterinário. Além disso, o estresse pode desencadear eventos fisiológicos importantes prejudiciais ao animal. O Manejo *catfriendly* é essencial para evitar ou diminuir ao máximo a ansiedade e o medo. Existem diferentes estratégias tanto comportamentais como farmacológicas para tornar as situações imprevisíveis menos estressantes e a gabapentina é uma delas. Os estudos mostram que uma dose da medicação antes da consulta diminui o estresse e a ansiedade dos animais, facilitando a manipulação no paciente.

A gabapentina em humanos já é muito utilizada para o tratamento de dor crônica. Em relação aos gatos, diversas pesquisas vêm mostrando a sua segurança e eficácia para tratar a dor como terapia única ou fazendo parte de uma abordagem multimodal. A correta avaliação e classificação dos quadros algícos é um desafio importante na clínica, já que os felinos normalmente demoram para manifestar qualquer sinal que possa indicar dor; por isso é essencial ter como referência alguma escala que possa auxiliar a classificar a dor.

A gabapentina é um fármaco relativamente novo na medicina de felinos e ainda carece de mais estudos para a sua utilização com segurança e embasamento científico. No entanto, os dados já publicados permitem que sua aplicação na rotina auxilie o médico veterinário a fornecer uma abordagem mais tranquila aos animais, bem como proporcionar uma melhor qualidade de vida. A tabela abaixo resume as principais utilizações desse medicamento com a sua dose recomendada.

REFERÊNCIAS

- ADRIAN, D. *et al.* The pharmacokinetics of gabapentin in cats. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, Raleigh, v. 32, n. 6, p. 1996-2002, oct. 2018. DOI: 10.1111/jvim.15313.
- BACKONJA, M. *et al.* Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus A Randomized Controlled Trial. **Jama**, Ann Arbor, v. 280, n. 21, p. 1831, 2 dec. 1998. American Medical Association (AMA). DOI: 10.1001/jama.280.21.1831.
- BATLE, P. A. *et al.* Feline hyperaesthesia syndrome with self-trauma to the tail: retrospective study of seven cases and proposal for an integrated multidisciplinary diagnostic approach. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 178-185, 29 mar. 2018. SAGE Publications. DOI: 10.1177/1098612x18764246.
- BEAVER, B. V. Fractious cats and feline aggression. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, Texas, v. 6, n. 1, p. 13-18, feb. 2004. SAGE Publications. DOI: 10.1016/j.jfms.2003.09.011.
- BENNETT, M. I.; SIMPSON, K. H. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. **Palliative Medicine**, Leeds, v. 18, n. 1, p. 5-11, jan. 2004. DOI: 10.1191/0269216304pm845ra.
- BRONDANI, J.T. *et al.* Validade e responsividade de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 64, n. 6, p. 1529-1538, dez. 2012. DOI: 10.1590/s0102-09352012000600019.
- BUFFINGTON, C. A. T. External and internal influences on disease risk in cats. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, Ohio, v. 220, n. 7, p. 994-1002, apr. 2002. DOI: 10.2460/javma.2002.220.994
- CALASANS-MAIA, J. A. . Novo agonista α 2-adrenérgico derivado imidazolinico e sua atividade antinociceptiva **Tese de doutorado apresentado no Programa de Pós-graduação em Educação em Medicina, Cirurgia Geral**, Faculdade de medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- CHAMBERLAIN, R.; ARUMUGAM, S.; LAU, C.. Use of preoperative gabapentin significantly reduces postoperative opioid consumption: a meta-analysis. **Journal Of Pain Research**, [S.L.], v. 9, p. 631-640, set. 2016. Informa UK Limited. DOI: 10.2147/jpr.s112626.
- CHENG, J. K.; CHIOU, L. C. Mechanisms of the Antinociceptive Action of Gabapentin. **Journal Of Pharmacological Sciences**, [sl], v. 100, n. 5, p. 471-486, 2006. DOI: 10.1254/jphs.cr0050020.
- CLARKE, S. P.; BENNETT, D. Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. **Journal Of Small Animal Practice**, [S.L.], v. 47, n. 8, p. 439-445, ago. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00143.x>.

CROWELL-DAVIS, S. L.; CURTIS, T. M.; KNOWLES, R. J. Social organization in the cat: a modern understanding. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, Georgia, v. 6, n. 1, p. 19-28, feb. 2004.

ENOMOTO, M.; LASCELLES, B. D. X.; GRUEN, M. E. Development of a checklist for the detection of degenerative joint disease-associated pain in cats. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [S.L.], v. 22, n. 12, p. 1137-1147, 3 mar. 2020. SAGE Publications. DOI: 10.1177/1098612x20907424

EPSTEIN, M. E., Feline Neuropathic Pain. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 789-809, jul. 2020. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.02.004.

EPSTEIN, M. E. *et al.* 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, v. 17, n. 3, p. 251-272, 20 feb. 2015. SAGE Publications. DOI:10.1177/1098612x15572062.

EVANGELISTA, M. C. *et al.* Clinical applicability of the Feline Grimace Scale: real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery. **PeerJ**, [S.L.], v. 8, p. 8967, 14 abr. 2020. PeerJ. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.8967>.

EVANGELISTA, M. C. *et al.* Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a feline grimace scale. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 19128, dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-55693-8>.

FAM, A. L. P. D. *et al.* Alterações no leucograma de felinos domésticos (*Felis catus*) decorrentes de estresse agudo e crônico. **Revista Acadêmica: Ciência Animal**, Curitiba, v. 8, n. 3, p. 299-306, 15 jul. 2010. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR. DOI:10.7213/cienciaanimal.v8i3.10898.

FANTINATI, M. *et al.* Appetite-stimulating effect of gabapentin vs mirtazapine in healthy cats post-ovariectomy. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [S.L.], v. 22, n. 12, p. 1176-1183, 28 maio 2020. DOI: 10.1177/1098612x20916391.

FANTONI, Denise. **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 538 p.

FERREIRA-VALENTE, M. A.; PAIS-RIBEIRO, J. L.; JENSEN, M. P. Validity of four pain intensity rating scales. **Pain**, Sintra, v. 152, n. 10, p. 2399-2404, out. 2011. DOI: 10.1016/j.pain.2011.07.005.

FIGUEIREDO, R. C. C. **Avaliação comparativa da ação da gabapentina ou da amitriptilina no controle da dor neuropática de origem não-oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF- α em cães**. 2012. 96 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012

GABAPENTIN (Neurontin®): 2-[1-(aminomethyl) cyclohexyl] acetic acid. [Springfield]: Drug Enforcement Administration, Sept. 2019. 1 bula de remédio. Disponível

em: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/gabapentin.pdf. Acesso em: 31 out. 2021.

GAYNOR, J. S. Control of Cancer Pain in Veterinary Patients. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 38, n. 6, p. 1429-1448, nov. 2008. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.06.009.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. Alternative Drugs and Novel Therapies Used to Treat Pain. In: GAYNOR, J.; MUIR, W. **Handbook of Veterinary Pain Management**. 3. ed. San Louis: Elsevier, 2015. Cap. 14. p. 280-301.

GREENFIELD, B. CHRONIC FELINE GINGIVOSTOMATITIS: proventherapeutic approaches & new treatment options. **Today'S Veterinary Practice**. Boston, p. 27-38. jan. 2017.

GUEDES, A. G. P. *et al.* Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, Davis, v. 253, n. 5, p. 579-585, set. 2018. DOI: 10.2460/javma.253.5.579.

GUILLOT, Martin *et al.* Evoked Temporal Summation in Cats to Highlight Central Sensitization Related to Osteoarthritis-Associated Chronic Pain: a preliminary study. **PlosOne**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 97347, 23 maio 2014. Public Library of Science (PLoS). DOI: 10.1371/journal.pone.0097347.

GRIFFIN, B.; BAKER, H. J. Domestic Cats as Laboratory Animals. In: FOX, James G. *et al.* **Laboratory Animal Medicine**. 2. ed. San Diego: Elsevier, 2002. Cap. 12. p. 459-482. DOI: 10.1016/B978-012263951-7/50015-6.

GRIFFIN, B.; HUME, K. R. Recognition and management of stress in housed cats. In: AUGUST, John. (ed). **Consultations in Feline Internal Medicine**. 5. ed. [sl]: Elsevier, 2006. Cap. 76. p. 717-734. DOI: 10.1016/B0-72-160423-4/50079-2

HAZENFRATZ, M.; TAYLOR, S. M. Recurrent seizures in cats: treatment: which antiepileptic drugs are recommended?. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [S.L.], v. 20, n. 9, p. 825-834, 24 ago. 2018. SAGE Publications. DOI: 10.1177/1098612x18791874.

HUDEC, C. P.; GRIFFIN, C. Changes in the stress markers cortisol and glucose before and during intradermal testing in cats after single administration of pre-appointment gabapentin. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, San Diego, v. 22, n. 2, p. 138-145, abr. 2019. SAGE Publications. DOI: 10.1177/1098612x19830501.

JANEIRO, I. M. I. **Fisiologia da dor**. 2017. 52 f. Dissertação (Mestrado em farmácia) -, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2017.

JUNIOR, E. I. S. **Efeito da gabapentina em dose única sobre parâmetros de estresse no paciente felino**. 2020. 100f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020

KUNER, R.; FLOR, H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. **Nature Reviews Neuroscience**, Heidelberg, v. 18, n. 1, p. 20-30, dez. 2016. DOI: 10.1038/nrn.2016.162.

LEVY, R. *et al.* **Antiepileptic Drugs**. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 968 p.

LOPES, José Manuel Castro. **Fisiopatologia da Dor**. Lisboa: Permanyer Portugal, 2003.

LORENZ, N. D.; COMERFORD, E. J.; IFF, I. Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, Neston, v. 15, n. 6, p. 507-512, dec. 2012. DOI: 10.1177/1098612x12470828.

LORIMIER, L.-P.; FAN, T. M. Treating cancer pain in dogs and cats. **Veterinary Medicine**. Illinois, p. 364-379. maio 2005.

LUNA, S.P.L. Dor, sensibilidade e bem-estar em animais: sensibilidade e dor. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v.11, p. 17-21, 2008.

LUO, Z. D. *et al.* Upregulation of Dorsal Root Ganglion $\alpha_2\delta$ Calcium Channel Subunit and Its Correlation with Allodynia in Spinal Nerve-Injured Rats. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 1868-1875, 15 mar. 2001. DOI: 10.1523/jneurosci.21-06-01868.2001.

MATHEWS, K. A. Pain Assessment and General Approach to Management. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, Ontario, v. 30, n. 4, p. 729-755, jul. 2000. Elsevier BV. DOI: 10.1016/s0195-5616(08)70004-4

MATHEWS, K. *et al.* Directivas para o reconhecimento, avaliação e tratamento da dor. **The world small animal veterinary association**, 2020.

MCLEAN, M. J. Gabapentin. **Epilepsia**, New York, v. 36, n. 2, p. 73-86, feb. 1995. Wiley. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb06001.x.

MOGOA, E. G. M.; MBITHI, P. M. F., Pain and its management in animals. **The Kenya Veterinarian**. 1998.

MONTEIRO, B. P. Feline Chronic Pain and Osteoarthritis. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 769-788, jul. 2020. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.02.003.

OVERALL, K. *L. et al.* Feline behavior guidelines from the American Association of Feline Practitioners. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, [s.l.], v. 227, n. 1, p. 70-84, jul. 2005. DOI: 10.2460/javma.2005.227.70.

PANKRATZ, K. *et al.* Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [s.l.], v. 20, n. 6, p. 535-543, 18 jul. 2017. SAGE Publications. DOI: 10.1177/1098612x17719399.

PYPENDOP, B. H.; SIAO, K. T.; ILKIW, J. E. Thermal antinociceptive effect of orally administered gabapentin in healthy cats. **American**

JournalOfVeterinaryResearch, Davis, v. 71, n. 9, p. 1027-1032, set. 2010. DOI: 10.2460/ajvr.71.9.1027.

QUIMBY, J. *et al.* 2021 AAHA/AAFP Feline Life Stage Guidelines. **JournalOfFeline Medicine AndSurgery**, [sl], v. 23, n. 3, p. 211-233, fev. 2021. SAGE Publications. DOI:10.1177/1098612x21993657.

RADULOVIC, L. L. *et al.* Dispositionofgabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, andmonkeys. **DrugMetabolismAndDisposition**, Ann Arbor, v. 23, n. 4, p. 441-448, jan. 1995.

RAND, J. S. *et al.* Acute Stress Hyperglycemia in Cats Is Associated withStrugglingandIncreasedConcentrationsofLactateandNorepinephrine. **J VetIntern Med**, San Diego, v. 16, n. 2, p. 123-132, mar. 2002.DOI: 10.1111/j.1939-1676.2002.tb02343.x

REID, J. *et al.* Definitive Glasgow acutepainscale for cats: validationandinterventionlevel. **Veterinary Record**, London, v. 180, n. 18, p. 449-449, may 2017. Wiley. DOI: 10.1136/vr.104208.

ROBERTSON, S. A. Cat-SpecificConsiderations. In: GAYNOR, J.; MUIR, W. **Handbook ofVeterinaryPain Management**. 3. ed. San Louis: Elsevier, 2014. Cap. 24. p. 493-516.

ROBERTSON, S. A.; LASCELLES, D. Long-TermPain in Cats: howmuch do weknowaboutthisimportantwelfareissue?.**JournalOfFeline Medicine AndSurgery**, [sl], v. 12, n. 3, p. 188-199, mar. 2010. DOI: 10.1016/j.jfms.2010.01.002.

RODAN, Ilona *et al.* AAFP and ISFM Feline-FriendlyHandlingGuidelines.**JournalOfFeline Medicine AndSurgery**, [sl], v. 13, n. 5, p. 364-375, maio 2011. DOI: doi.org/10.1016/j.jfms.2011.03.012.

RUSBRIDGE, C. *et al.* Feline orofacial painsyndrome (FOPS): a retrospectivestudyof 113 cases. **JournalOfFeline Medicine AndSurgery**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 498-508, jun. 2010. SAGE Publications. DOI: 10.1016/j.jfms.2010.03.005.

SHAFFORD, H. L. Serenitynow: practicalsedationoptions for cats. **VeterinaryAnesthesiaSpecialists LLC**, Clackamas, 2015

SHORVON, S.; PERUCCA, E.; ENGEL J. E. **The Treatment os Epilepsy**. 4. ed. Oxford: John Wiley& Sons, 2015

SIAO, K. T.; PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokineticsofgabapentin in cats. **American JournalOfVeterinaryResearch**, Davis, v. 71, n. 7, p. 817-821, july. 2010. DOI: 10.2460/ajvr.71.7.817.

SINN, L. Advances in BehavioralPsychopharmacology. **VeterinaryClinicsOf North America:Small Animal Practice**, Hamilton, v. 48, n. 3, p. 457-471, may 2018. Elsevier BV. DOI:10.1016/j.cvsm.2017.12.011.

SLOVAK, J. E.; COSTA, A. P. A pilot study of transdermal gabapentin in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 35, n. 4, p. 1981-1987, apr 2021. DOI: 10.1111/jvim.16137

STAHL, S. M. **Stahl's Essential Psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications**. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 608 p.

STEAGALL, P. V.; MONTEIRO-STEAGALL, B. P. Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, São Paulo, v. 15, n. 8, p. 737-743, feb. 2013. DOI: 10.1177/1098612x13476033. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612x13476033>. Acesso em: 28 out. 2021.

STEVENS, B. J. *et al.* Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visit to reduce signs of transport- and examination-related anxiety. **Journal of The American Veterinary Medical Association**, Raleigh, v. 249, n. 2, p. 202-207, july. 2016. DOI: 10.2460/javma.249.2.202.

SUTO, Takashi *et al.* Gabapentin increases extracellular glutamate level in the locus coeruleus via astroglial glutamate transporter-dependent mechanisms. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 81, p. 95-100, jun. 2014. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.040.

TATEO, A. *et al.* Factors influencing stress and fear-related behaviour of cats during veterinary examinations. **Italian Journal of Animal Science**, Bologna, v. 20, n. 1, p. 46-58, jan. 2021. Informa UK Limited. DOI: 10.1080/1828051x.2020.1870175.

VAJDA, F.J.E. Gabapentin. In: EADIE, M. J.; VADJA, F. E. J. **Antiepileptic Drugs: pharmacology and therapeutics** (handbook of experimental pharmacology). 138. ed. Berlin: Springer, 1999. Cap. 16. p. 425-446.

VAN HAAFTEN, Karen A *et al.* Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. **Journal of The American Veterinary Medical Association**, Davis, v. 251, n. 10, p. 1175-1181, nov. 2017. DOI: 10.2460/javma.251.10.1175.

VAN HOOFT, J. A. *et al.* Gabapentin inhibits presynaptic Ca²⁺ influx and synaptic transmission in rat hippocampus and neocortex. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 449, n. 3, p. 221-228, aug. 2002. DOI: 10.1016/s0014-2999(02)02044-7.

VETTORATO, E.; CORLETTO, F. Gabapentin as part of multi-modal analgesia in two cats suffering multiple injuries. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Newmarket, v. 38, n. 5, p. 518-520, set. 2011. DOI: 10.1111/j.1467-2995.2011.00638.x.

VOGT, Amy Hoyumpa *et al.* AAEP-AAHA. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, [sl] v. 12, n. 1, p. 43-54, jan. 2010. DOI: 10.1016/j.jfms.2009.12.006.

VOLK, J. O. *et al.* Executive summary of phase 3 of the Bayer veterinary care usage study. **Journal of The American Veterinary Medical Association**, Dallas, v. 244, n. 7, p. 799-802, apr. 2014. DOI: 10.2460/javma.244.7.799.

VOLLMER, K. O.; VON HODENBERG, A; KÖLLE, E. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. **Arzneimittel-Forschung**, [s. l], v. 5, n. 36, p. 830-839, 1996.

WILLIAMS, A. C. C.; CRAIG, K. D. Updating the definition of pain. **Pain**, London, v. 157, n. 11, p. 2420-2423, nov. 2016. Ovid Technologies (WoltersKluwer Health). DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000613.