



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA
VETERINÁRIA

CONSIDERAÇÕES SOBRE DOR E ANALGESIA EM RÉPTEIS

Laís Velloso Garcia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

BRASÍLIA - DF
DEZEMBRO/2017



LAÍS VELLOSO GARCIA

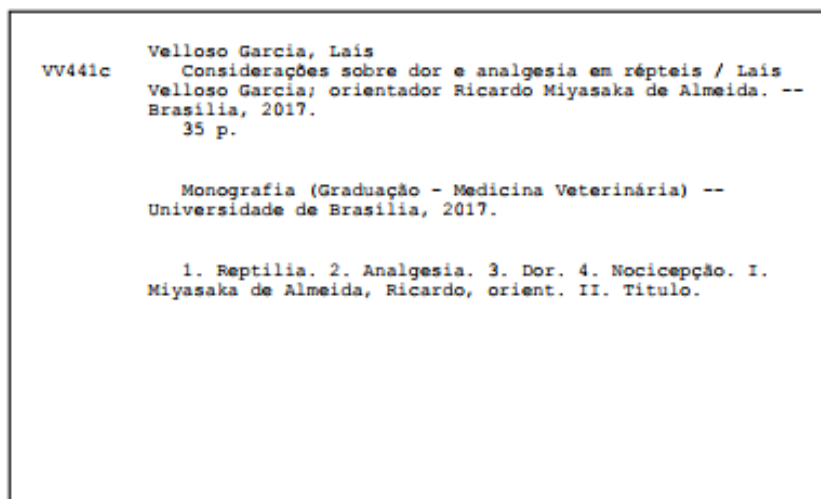
CONSIDERAÇÕES SOBRE DOR E ANALGESIA EM RÉPTEIS

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

BRASÍLIA – DF

DEZEMBRO/2017



Cessão de direitos

Nome do Autor: Laís Velloso Garcia

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Considerações sobre dor e analgesia em répteis

Ano: 2017

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Laís Velloso Garcia

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: GARCIA, Laís Velloso

Título: Considerações sobre dor e analgesia em répteis

Trabalho de conclusão de curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Aprovado em 08/12/2017

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

Julgamento: Aprovado

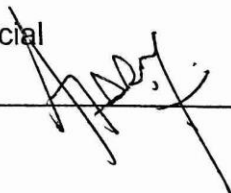
Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: 

Prof. Dr. Anderson Farias

Julgamento: Aprovado

Instituição: União Pioneira de Integração Social

Assinatura: 

M.V. Marcelle S. Lemos

Julgamento: Aprovado

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: Marcelle Lemos

A todos os tipos animais e às suas dores.

AGRADECIMENTOS

Ao universo e suas forças pelo ânimo a continuar e fazer o melhor sempre.

À minha família, pelo apoio incondicional no meu crescimento acadêmico. Ao meu tio Gerson, pelos conselhos mais que sábios, além do abrigo durante grande parte do estágio final. Aos meus avós, Dilermando e Delvair (*in memorian*), os quais eu lembro a cada vitória da minha vida.

Ao meu gato Thor, que me ajudou a descobrir a minha paixão pela Anestesiologia Veterinária.

Ao Jairo dos Santos, que apareceu por uma paixão em comum, e trouxe muita alegria e companheirismo.

Aos meus amigos Pedro Gabriel, Giovanna, Iamylle, Carla, Isa, Caverna, Adriana, Helio, Débora F., Evelyn, Pedro Oliveira, Atsumy e Sheron pela companhia e por deixar sempre a minha vida mais leve, seja fora da universidade ou dentro dela.

Aos meus amigos de estágio da UnB, UFPR e UFMG por compartilhar conhecimentos, alegrias e risos na rotina anestésica.

Aos mais que especiais Médicos Veterinários Elaine Gomes e Vitor Benigno pelo apoio na área, carinho e suporte sempre. Aos anestesistas da UnB, UFMG, UFPR, HVAC e Casa do Gato, com os quais tive o prazer de estagiar durante a graduação, minha gratidão por contribuírem com meu crescimento pessoal e acadêmico, e por toda confiança.

Aos meus orientadores durante a graduação e de estágio final, Wagner Fontes, Mariana Castro, Ricardo Miyasaka, Suzane Beier, Juan Duque e, especialmente, ao Marcelo Ismar pela partilha de conhecimento e crescimento científico.

Ao meu querido Abdorrahman Alghamdi (*in memorian*), que muito mais que meu melhor orientador durante o curso, foi um segundo pai e amigo, o qual eu terei o prazer de lembrar em todas as minhas vitórias, porque a cada uma delas tem uma parte dele também. A gratidão por sempre acreditar e esperar o melhor de mim, me impulsionar pra frente e aumentar meu conhecimento exponencialmente em um curto período de tempo vai viver pra sempre.

“The important thing is to not stop questioning. Curiosity has its own reason for existing. One cannot help but be in awe when he contemplates the mysteries of eternity, of life, of the marvelous structure of reality. It is enough if one tries merely to comprehend a little of this mystery every day. Never lose a holy curiosity.”

Albert Einstein

Sumário

RESUMO	9
ABSTRACT	10
1. Introdução.....	11
2. Dor e nocicepção em répteis	12
2.1. Componentes neuroanatômicos.....	13
2.2. Nociceptores, vias nociceptivas ascendentes e motoras extrapiramidais	14
2.3. Mecanismos antinociceptivos endógenos.....	16
2.4. Modulação de nocicepção por fármacos.....	17
2.5. Neurotransmissores endógenos.....	17
2.6. Respostas a estímulos dolorosos.....	18
3. Avaliação da dor em répteis.....	19
4. Terapia analgésica em répteis.....	21
4.1. Opioides.....	21
4.2. Agonistas de receptores α 2-adrenérgicos.....	23
4.3. Antagonistas de receptores NMDA.....	23
4.4. Anestésicos locais	24
5. Considerações Finais.....	27
6. Referências Bibliográficas	28

RESUMO

Os répteis são uma classe de animais com mais de 8000 mil espécies e apresentam três ordens mais comuns: *Squamata*, *Testudinea* e *Crocodylia*. Apesar de serem considerados “vertebrados inferiores”, os répteis possuem diversas semelhanças com os mamíferos, inclusive a capacidade nociceptiva e, talvez, a dor. A dor é definida como uma experiência sensorial ou emocional desagradável e abrange outros fatores em sua dimensão que também são levados em consideração, como a porção cognitiva e comportamental, independente do processo de nocicepção. Por esse motivo, a habilidade dos répteis de sentir dor é ainda questionável e complexa, requerendo maiores evidências fisiológicas e comportamentais. O intuito desta revisão bibliográfica é de compilar dados da literatura publicada em relação ao processo nociceptivo e de dor em répteis, em diferentes âmbitos, ratificando que esses animais também merecem atenção quanto à analgesia.

Palavras-chave: Reptilia; Analgesia; Dor; Nocicepção

ABSTRACT

Reptiles compose a more than 8,000 thousand species class of animals and its three more common orders are: *Squamata*, *Testudinea* and *Crocodylia*. Despite being considered "lower vertebrates," reptiles have several similarities with mammals, including nociceptive capacity and may be able to feel pain. Pain is defined as an unpleasant sensory or emotional experience and includes other factors in its dimension that are also taken into consideration, such as the cognitive and behavioral area, regardless of the process of nociception. Therefore, the ability of reptiles to feel pain is still questionable and complex, requiring greater physiological and behavioral evidence. The aim of this literature review is to compile published literature data related with nociceptive and reptile pain in different areas, ratifying that these animals also deserve attention regarding their analgesia.

Key-Words: Reptilia; Analgesia; Pain; Nociception

1. Introdução

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain – IASP*) tem como conceito de que a dor é “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a lesões teciduais reais ou potenciais”, e a Sociedade Americana de Dor (*American Pain Society – APS*) introduziu, em 1996, o conceito da dor como o quinto sinal vital. A IASP cita ainda, como nota, que a falta de habilidade de um indivíduo em se comunicar verbalmente não anula a possibilidade do mesmo estar sentindo dor e precisando de um tratamento apropriado para aliviá-la – o que é claramente adaptável para a rotina veterinária. Em humanos que não conseguem se comunicar verbalmente e em animais, a avaliação comportamental tem um papel importante como indicativo de dor (VAN DIJK *et al.*, 2000; HOLTON *et al.*, 2001; PRITCHETT *et al.*, 2003). Os répteis, por sua vez, geram maior dificuldade nessa avaliação por conta de seu comportamento associado ao processo doloroso ser extremamente laborioso de ser identificado, grande parte por esse reconhecimento se dar por análises extremamente cuidadosas, observadoras e com mudanças sutis (MOSLEY, 2011).

Em estudo conduzido por meio de questionário a veterinários que lidavam com répteis na rotina clínica, revelou-se que pouco mais de um terço do grupo usava analgésicos em mais da metade dos seus pacientes, embora a grande maioria acreditasse que esses animais têm capacidade de sentir dor (READ, 2004). Por mais que haja dificuldade em confirmar que répteis sentem dor, em virtude de outros fatores sociais, anatômicos e comportamentais, a nocicepção, ou “processo neural de codificação de estímulos nocivos” (IASP, 1994), ocorre nos répteis comprovadamente e os componentes neuroanatômicos responsáveis já foram descritos previamente na literatura. Dessa forma, o tratamento analgésico para os animais não sentirem estímulos que normalmente seriam dolorosos é algo ético a se fazer, mesmo com todas as dificuldades. Esses tópicos serão discutidos posteriormente neste trabalho, juntamente com os tratamentos analgésicos que serão também objetivados.

2. Dor e nocicepção em répteis

Os termos “dor” e “nocicepção” são muitas vezes empregados como sinônimos, entretanto, para animais, há a necessidade de diferenciação. A dor possui caráter subjetivo e é definida pela IASP como uma experiência sensorial ou emocional desagradável, com dano tecidual real ou potencial. Por Mosley (2011), a nocicepção geralmente se refere aos componentes fisiológicos ou neuroanatômicos necessários para sentir ou transmitir um estímulo nocivo ao encéfalo, onde pode ser interpretado como uma experiência dolorosa ou dor. Por mais que componentes neuroanatômicos necessários para a nocicepção já tenham sido descritos em répteis, um estudo realizado por Read (2004) mostrou que de 367 membros da *Association of Reptile and Amphibian Veterinarians*, 98,4% afirmaram positivamente quando questionados se répteis sentiam dor, 76,8% não consideraram seus conhecimentos de analgesia em répteis adequados e apenas 39,5% usavam analgésicos em mais da metade dos seus pacientes.

Mosley (2011) afirmou que a habilidade dos répteis em sentir dor, o significado da dor ou o papel da nocicepção na homeostasia fisiológica são questões complexas que requerem união de evidências fisiológicas e comportamentais. A Organização Mundial da Saúde (OMS) também define que as porções cognitiva, comportamental e afetiva afetam diretamente a dimensão da dor, independente do processo nociceptivo. Por esse motivo, até que mais evidências sejam disponibilizadas, seria aparentemente mais ético que os veterinários levassem em consideração que os répteis sentem dor e, conseqüentemente, tratassem a mesma quando houver indícios de sua ocorrência.

A dor pode ser classificada quanto ao mecanismo patofisiológico (nociceptiva, neuropática, nociplástica), duração (crônica ou aguda), etiologia (maligna e não-maligna) e por sua localização anatômica (OMS, 2012). Entretanto, por mais que essa seja bem dividida nos humanos, pouco há relatado sobre diferentes tipos de dores em répteis, sendo a nociceptiva a mais abordada. A dor neuropática, causada por dano estrutural ou disfunção celular no sistema nervoso central ou no sistema nervoso periférico (OMS, 2012), quando abordada em associação aos répteis, se dá pelo fato desses animais produzirem substâncias, como os

venenos, que possuem potência analgésica comparada à morfina e são capazes de tratar diferentes tipos de dor em outras espécies, alguns trabalhando de forma independente às vias opioidérgicas (LIANG *et al.*, 2009; DIOCHOT *et al.*, 2012; BLADEN, 2013).

O processo nociceptivo da dor, agudo ou crônico, já tem evidência científica em répteis e é levado em consideração como comprovação dessa experiência os componentes neuroanatômicos, respostas a estímulos dolorosos, mecanismos antinociceptivos endógenos, modulação de nocicepção por fármacos analgésicos e neurotransmissores endógenos (LIANG & TERASHIMA, 1993; BENNETT, 1998; MACHIN, 2001; MOSLEY, 2011).

2.1. Componentes neuroanatômicos

Os répteis possuem estruturas neuroanatômicas semelhantes e algumas correspondentes aos dos mamíferos quanto às vias de nocicepção. Liang e Terashima (1993) descreveram a presença de neurônios nociceptivos do tipo A- δ (A-delta) periféricos e centrais, com heterogenicidade em condução rápida e lenta, responsáveis por propagação de estímulos nocivos em região orofacial de serpentes crotálicas. Há também a presença de fibras aferentes mielinizadas A β e A δ (A-beta e delta) e amielinizadas (fibras C) nos nervos sensoriais (SLADKY, 2013). Além disso, o mesmo estudo provou o envolvimento do complexo sensorial trigeminal e seus componentes na nocicepção – eles também recebem informações nociceptivas e as enviam diretamente a ambos os lados do tálamo para induzir sensação dolorosa. Outro estudo comprovou terminações nervosas sensoriais amielinizadas originadas da divisão oftálmica do quinto nervo craniano, que podem ser encontradas participando da formação do plexo subepitelial na córnea de aves, répteis, anfíbios e peixes, indicando a sensibilidade à dor nos olhos (STOSKOPF, 1994).

A transmissão de sinais periféricos através da medula espinhal até o mesencéfalo e partes anteriores do cérebro, incluindo tálamo, é homóloga às estruturas corticais e límbicas dos mamíferos (LIANG & TERASHIMA, 1993; SLADKY & MANS, 2012; NAUMANN, 2015). Adicionalmente, répteis apresentam outras estruturas comuns, como nociceptores periféricos, estruturas nervosas

centrais e vias nociceptivas relacionadas, receptores opioidérgicos, opioides endógenos, resposta a analgésicos e mudança de comportamento frente à dor. Logo, os requerimentos fisiológicos e anatômicos para dor e analgesia parecem ser similares em todas as espécies vertebradas (TEN DONKELAAR & DE BOER-VAN HUIZEN, 1987; TEN DONKELAAR, 1988 *apud* SLADKY & MANS, 2012; SMITH & LEWIN, 2009).

2.2. Nociceptores, vias nociceptivas ascendentes e motoras extrapiramidais

Os nociceptores periféricos são encontrados desde peixe até mamíferos (SMITH, 2009), entretanto, nem todos os nociceptores respondem aos mesmos estímulos, pois alguns podem ser mecanorreceptores, quimiorreceptores ou termorreceptores específicos. Ainda, alguns nociceptores podem ser multimodais e respondem a diferentes estímulos nocivos. Nos répteis, a área de nociceptores não é tão estudada quanto nas outras classes (SLADKY, 2013), entretanto, foram identificados neurônios nociceptivos termossensitivos e termomecanossensitivos no gânglio trigeminal de serpentes e mecanonociceptores no nervo plantar e face de jacarés (LIANG & TERASHIMA, 1995; WELLEHAN, 2006; LEITCH & CATANIA, 2012).

As informações sensoriais advindas dos nociceptores são transmitidas para o corno dorsal da medula espinhal e continua até o encéfalo para ativar sistemas responsáveis por produzir a sensação de dor (SLADKY, 2013). De modo geral, membros dessa classe possuem sistemas nociceptivos bem desenvolvidos (KANUI *et al.*, 1990). Ainda na via nociceptiva, a substância P age como neurotransmissor relacionado a estímulos nocivos no sistema nervoso e foi identificada sua atividade em lagartos, serpentes, crocodilos e tartarugas (WOLTER *et al.*, 1986; TERASHIMA, 1987; KADOTA *et al.*, 1988; YUNXIA *et al.*, 1992; YUQI *et al.*, 1999). As vias nociceptivas sensitivas ascendentes básicas para sistemas visuais, auditórias e somatossensoriais são as mesmas que nos mamíferos e foram identificadas em crocodilos, tartarugas, lagartos e serpentes (LOHMAN & SMEETS, 1991; LIANG & TERASHIMA, 1993). No entanto, envolvem menos grupos celulares e subdivisões de grupos no tálamo e *pallium* (parte do telencéfalo), comparado a vias análogas em mamíferos –

espinotalâmica, espinoreticular e espinomesencefálica (LIANG & TERASHIMA, 1993; SLADKY, 2013; NAUMANN, 2015).

O córtex dos répteis possuem bem menos divisões do que o dos mamíferos, sendo apenas presente o córtex medial, lateral e dorsal; o medial, ou hipocampo, possui células que se comunicam com o córtex lateral e o dorsal, criando um *loop* cortical interno. Em lagartos, o córtex medial emite projeções axonais glutamatérgicas para a porção dorsomedial e dorsal (PIMENTEL, 2014; NAUMANN *et al.*, 2015). O córtex lateral, semelhante ao córtex piriforme em mamíferos, é responsável por absorção de algumas informações sensoriais e, por fim, o córtex dorsal é responsável pela informação multimodal proveniente do tálamo (NAUMANN *et al.*, 2015).

Quanto às vias descendentes motoras, de acordo com estudos feitos por Ten Donkelaar *et al.* (1980), as projeções do hipotálamo e outras estruturas do cérebro para a medula espinhal em répteis apresentam notáveis semelhanças às vias em mamíferos, em relação a células de origem, trajetória e terminação. A diferença notada entre os répteis em geral e os mamíferos, foi com relação às serpentes, que não apresentam trato e via descendente rubroespinhal, enquanto os outros répteis sim. Esse trato, em serpentes, termina na porção cinzenta da medula, enquanto os tratos interstícioespinhal, reticuloespinhal e vestibuloespinhal terminaram na porção medial do corno ventral da medula espinhal para os répteis em geral.

A exceção à regra supracitada foi em *Nerodia sp.*, na qual foi encontrado um pequeno trato rubroespinhal (CRUCE *et al.*, 1983 *apud* SLADKY, 2013). A ausência ou menor apresentação desse trato provavelmente se deve ao fato das serpentes não possuírem membros, já que esta via tem ação em extremidades. Os três outros tratos descendentes que compreendem o interstícioespinhal, reticuloespinhal e vestibuloespinhal, são responsáveis por atividades posturais e progressão de movimento (TEN DONKELAAR *et al.*, 1980). Também há indícios de presença de via descendente motora corticoreticuloespinhal nos répteis, confirmando semelhança com mamíferos (SLADKY, 2013).

2.3. Mecanismos antinociceptivos endógenos

Dentre os mecanismos antinociceptivos endógenos, os répteis possuem alguns que agem na modulação da dor, principalmente ao que diz respeito às vias de inibição descendente. Foram descobertos padrões neuronais semelhantes à substância cinzenta periaquedutal nos mamíferos, um componente no sistema descendente inibitório, sugerindo a presença de um sistema de controle endógeno de dor em lagartixa Tokay (*Gekko gecko*) (TEM DONKELAAR & DE BOER-VAN HUIZEN, 1987; BEHBEHANI, 1995).

Em lagartos, a via descendente serotoninérgica foi traçada para a medula espinhal por via dorsolateral, ventral e ventromedial, innervando partes da porção cinzenta, indicando, assim, organização semelhante do sistema serotoninérgico em répteis e mamíferos (WOLTERS *et al.*, 1985). Na mesma espécie, foram descritas fibras descendentes catecolaminérgicas em direção à medula espinhal, com terminação no corno dorsal da medula espinhal (WOLTERS *et al.*, 1984). Em tartarugas, também foram demonstrados componentes neuroanatômicos para modulação descendente monoaminérgica na medula (KIEHN, 1992) e modulação de dor via sistemas noradrenérgico e serotoninérgico (MAKAU *et al.*, 2016). Vias noradrenérgicas descendentes foram sugeridas também em outros répteis quadrupedais (TEM DONKELAAR *et al.*, 1980).

Quanto à via opioidérgica, essa não é claramente elucidada em répteis em literatura previamente consultada, não obstante aos registros de que há o controle de nocicepção por essa via em animais desta classe (WAMBUGU *et al.*, 2010). Além disso, poucos estudos foram conduzidos para investigar número, distribuição e função dos receptores opioides em répteis (MOSLEY, 2006; BALKO, 2017), entretanto, há relatos da presença de receptores opioidérgicos em diversos répteis e de antinocicepção por opioides, os quais serão debatidos mais profundamente em tópico subsequente. De modo geral, os receptores opioidérgicos são presentes em répteis, tendo relato em tartarugas (XIA & HADDAD, 2001; SLADKY *et al.*, 2009), crocodilos (KANUI, 1992), lagartos e serpentes (SLADKY, 2008).

2.4. Modulação de nocicepção por fármacos

No sistema nervoso central de tartarugas, os receptores δ são relacionados com proteção neuronal contra o glutamato e estresse por hipóxia e se encontram em maiores quantidades do que os receptores μ (Mu) (XIA & HADDAD, 2001). Todavia, em um teste realizado com ativação térmico, tartarugas demonstraram que a nocicepção térmico se deu primariamente à ativação de receptores μ – tendo a morfina revelado o melhor resultado para analgesia do que o butorfanol, mas também havendo envolvimento menor de receptores δ (SLADKY *et al.*, 2009).

Resultados analgésicos similares com fármacos agonistas totais primariamente de receptores μ foram observados em lagartos e crocodilos (KANUI, 1992; COUTURE, 2017). Serpentes apresentaram antinocicepção em resposta a altas doses de butorfanol (SLADKY, 2008) e, aparentemente, esses animais podem apresentar resistência em antinocicepção dependente de opioides μ (KHARBUSH *et al.*, 2017).

2.5. Neurotransmissores endógenos

Os ligantes naturais para os receptores opioides são peptídeos opioides endógenos, sendo os mais notáveis a β -endorfina, met-enkefalina e leu-enkefalina e dinorfina. Esses peptídeos exercem diversas funções no organismo, mas a mais óbvia é a inibição de nocicepção (STEVENS, 2009). Foi comprovada a presença, em altas concentrações, de diversas enkefalinas, incluindo leu-enkefalina e met-enkefalina, e de dinorfinas no cérebro de répteis (LINDBERG & WHITE, 1986; GOLDSMITH *et al.*, 1992). Atividades semelhantes à β -endorfina foram observadas em áreas do hipotálamo, substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo, entre outras, sugerindo atividade neuromodulatória nos cérebros de lagartos e de serpentes (VALLARINO, 1986; NG *et al.*, 1990). Foi sugerido que peptídeos derivados da pró-opiomelanocortina existem em cérebros de diversas subclasses de répteis por Ng *et al.* (1990).

Dentre os neurotransmissores excitatórios nos mamíferos, destacam-se a substância P e o glutamato, que estimulam neurônios de segunda ordem na medula espinhal (STEVENS, 2004). A substância P, como neurotransmissor

relacionado a estímulos nocivos, foi identificado em lagartos, serpentes, crocodilos e tartarugas (WOLTER *et al.*, 1986; TERASHIMA, 1987; KADOTA *et al.*, 1988; YUNXIA *et al.*, 1992; YUQI *et al.*, 1999). As vias glutamatérgicas, receptores de glutamato e a presença de glutamato por si também foi reportada em répteis (RAHEEM & HANKE, 1980; FOWLER *et al.*, 1999; NAUMANN *et al.*, 2015).

2.6. Respostas a estímulos dolorosos

Os testes de limiar de dor mecânico, químico ou térmico, com ou sem fármacos analgésicos, são utilizados para avaliar respostas a estímulos nocivos em répteis e outros animais. Esses testes, com resultados positivos, demonstram habilidade de resposta a estímulos dolorosos. O teste de limiar de dor térmico é amplamente difundido e é um teste quase ideal para essa classe (MOSLEY, 2011). A analgesimetria térmica consiste em mensurar a latência da retirada de um membro ou cauda como reflexo em resposta a estímulos nocivos causados por calor sob a superfície do membro. Quando associado com analgésicos, o tempo para retirada do membro é mensurado sem o fármaco e depois com o fármaco. A eficácia do medicamento é dada pelo aumento significativo do tempo de latência (SLADKY, 2007; FLEMING & ROBERTSON, 2012).

Estudos com estímulos térmicos se mostraram vantajosos, pois geram respostas sem ambiguidade, fáceis de mensurar, não causam inflamação a longo prazo e são instantâneos, além de serem eficazes para as diferentes espécies de répteis (KANUI & HOLE, 1992; SLADKY *et al.*, 2007, 2008; FLEMING & ROBERTSON, 2012; COUTURE *et al.*, 2017; LEAL *et al.*, 2017). Algumas perguntas são levantadas por Mosley (2011), porém, quanto ao uso do teste térmico em répteis; como se há diferença do limiar em espécies mais adaptadas a mudanças climáticas em comparação aos que não são, ou se há diferença de resposta ao teste em diferentes *status* térmico.

Outros testes, como avaliações de respostas fisiológica e motora (retirada de membro e apoio) após injeção de capsaicina ou formalina, também foram relatados em répteis com resposta positiva aos estímulos dolorosos (KANUI *et al.*, 1990; WAMBUGU *et al.*, 2010; WILLIAMS *et al.*, 2016). O uso de nocicepção

química, que tem via de estimulação nociva por fibras do tipo C, é eticamente desvantajoso porque o animal não consegue atenuar o estímulo nociceptivo, ao contrário dos testes termiais, que têm sido usados frequentemente em répteis (MOSLEY, 2011; WILLIAMS *et al.*, 2016).

3. Avaliação da dor em répteis

Estudos clínicos de comportamento para avaliação da dor em répteis são extremamente difíceis de padronizar, pois a mudança dada frente à dor requer observações cuidadosas e que levam tempo, muitas vezes gerando mudanças sutis. (MOSLEY, 2011). Pode-se observar, de modo geral, que estímulos nocivos agudos em répteis geram respostas semelhantes a mamíferos, como reações elementares de início rápido, retirada de membro, tentativa de escape, mordida na fonte de dor e vocalização (rara) (MACHIN, 2001). A alteração alimentar foi observada como indicativo de dor em Pítons após estímulo nocivo a longo prazo (JAMES, 2017). Outros sinais clínicos podem ser observados, tais como recuo, anorexia, letargia, perda de peso, mudança de coloração, cores apagadas, ataxia, claudicação, diminuição de enrolamento no sítio da dor, aumento de frequência respiratória, isolamento social e mordida em áreas afetadas, porém, tais sinais não são limitados somente aos supracitados (NOWLAND & LEBOWSKY, 2017).

No questionário de Read (2004), 65,4% dos participantes utilizavam a avaliação de alterações comportamentais como decisão para o uso de analgésico, tais como atitude, apetite, postura e vocalização, enquanto 31,6% consideravam mudanças físicas, como frequências cardíaca e respiratória, como fator decisivo. Mosley (2011) diz que parâmetros fisiológicos têm sido pobres indicadores de dor, pois esses podem ser alterados por doenças ou excitação; além disso, répteis podem ter oscilações dessas variáveis em função da temperatura, nível de atividade e alimentação.

Outros parâmetros tangendo as alterações para avaliação de dor em répteis, como comportamentos específicos de cada espécie, estado do paciente, condições ambientais, entre outros, são exemplificados na figura a seguir, adaptada de Mosley (2011).

Considerações nas Mudanças Comportamentais

Espécie: <ul style="list-style-type: none">• Identificação da espécie, família e comportamento específico• Identificar período de atividade (diurno, noturno)• Levar em consideração habitat (arbóreo, aquático, terrestre, fossorial)	Individual do paciente: <ul style="list-style-type: none">• Estágio de ecdise (alguns animais ficam mais agressivos)• Hibernação (alguns ficam mais dóceis e menos responsivos)• Socialização (resposta fora do normal daquele animal para contato humano)• Presença de doença (paciente incapaz de exibir comportamento de dor)	Ambiente: <ul style="list-style-type: none">• Recinto (recintos em casa, mais complexo, dá ao animal oportunidades de exibir comportamento normal)• Temperatura corpórea ótima (comportamento normal pode ser influenciado por alteração em taxa metabólica, que é alterada por temperatura ambiental)
Atividade Locomotora: <ul style="list-style-type: none">• Postura (encurvado, reservar a área afetada, descanso em posição anormal)• Marcha (diferenciar disfunção neurológica e mecânica de claudicação)• Outros como coçar ou agitar excessivamente membros ou área afetada e evitar movimentos normais (olhar para cima, entre outros)	Diversos: <ul style="list-style-type: none">• Appetite reduzido• Olhos com pálpebras fechadas• Alteração de cor (espécies capazes de mudar a cor podem fazê-lo em resposta à dor)• Movimentos respiratórios anormais (pode ocorrer frente à dor afetando músculos e tecidos envolvidos na respiração)	

Figura 1: Considerações nas mudanças comportamentais de Répteis. Adaptado de Mosley (2011).

4. Terapia analgésica em répteis

A analgesia em répteis se dá pelos mesmos fármacos preconizados em outras classes, especialmente pelos opioides, sendo melhor alcançada quando há inibição das diferentes vias fisiológicas (analgesia multimodal), ou quando é tratada preemptivamente (PERRY & NEVAREZ, 2017). Dessa forma, um bom plano analgésico deve ser cuidadosamente traçado, incluindo fármacos específicos, via de administração e suporte para o paciente (MOSLEY, 2011). As doses descritas a seguir podem ser encontradas resumidas no Quadro 1.

4.1. Opioides

Como citado anteriormente, os répteis possuem receptores opioidérgicos, sistema de pró-opiomelanocortina e via opioidérgica relacionada. A morfina, um fármaco agonista total de receptores μ , tem função analgésica em diversas espécies vertebradas, entretanto, um estudo com teste de limiar de dor químico em serpentes *Python regius* (10 mg/kg, via intramuscular) revelou que a morfina intramuscular não gerou efeito analgésico satisfatório contra estímulo nocivo químico por capsaicina (WILLIAMS *et al.*, 2016). Em outro experimento realizado em serpentes *Pantherophis guttatus*, com utilização de teste de limiar de dor térmico por estimulação infravermelha, a morfina, via subcutânea, em diversas doses (1, 5, 10, 20 e 40 mg/kg), não aumentou o tempo de latência de retirada de cauda após 24 horas (SLADKY *et al.*, 2008).

Em doze dragões barbados (*Pogona Vitticeps*), em teste por estimulação térmica infravermelha e por dispositivo de limiar térmico, a morfina (10 e 20 mg/kg subcutânea e 10 mg/kg intramuscular), oito horas após administração, aumentou significativamente o tempo de latência de retirada de membro (SLADKY *et al.*, 2008; COUTURE *et al.*, 2017). Em outro estudo com teiús (*Salvator merianae*) em teste de limiar térmico, a morfina se mostrou eficaz no aumento de tempo de latência de retirada de membro, com doses de 5 e 10 mg/kg (LEAL *et al.*, 2017).

Em crocodilianos, informações quanto ao uso de morfina são limitadas, entretanto, há um relato de Kanui e Hole (1992) que revelou aumento de tempo de latência para teste térmico com *hot plate*, após injeção intraperitoneal nas doses de 0,5 e 1 mg/kg em *Crocodylus niloticus*. Tartarugas (*Trachemys scripta*)

demonstraram analgesia em resposta à morfina subcutânea nas doses de 1,5 e 6,5 mg/kg, porém com prolongada e acentuada depressão respiratória (SLADKY *et al.*, 2007). Por via intratecal intercoccígea (0,1-0,2 mg/kg), a morfina resultou em antinocicepção térmica, causada por estímulo infravermelho, de até 48 horas em *Trachemys scripta* (MANS *et al.*, 2011).

A petidina administrada por via intraperitoneal em crocodilos jovens (*Crocodylus niloticus*) provocou aumento de tempo de latência em teste térmica, nas doses de 2 mg/kg (KANUI & HOLE, 1992). O mesmo fármaco intracelomático gerou diminuição significativa do tempo de retirada de membro em tartarugas da espécie *Kinixys spekii*, nas doses de 20 e 50 mg/kg (WAMBUGU *et al.*, 2010).

O butorfanol, considerado o opioide mais utilizado em répteis, não resultou em efeito analgésico em teste de limiar químico em serpentes *Python regius* (10 mg/kg), mas produziu uma sedação prolongada (READ, 2014; WILLIAMS *et al.*, 2016). Em teste de limiar térmico, o butorfanol (20 mg/kg) aumentou o tempo de latência de retirada de cauda em serpentes *Pantherophis guttatus* após oito horas de administração, contudo, em doses de 2 mg/kg não demonstrou efeito. Em lagartos *Pogona vitticeps* e *Salvator merianae*, o butorfanol por via subcutânea e intramuscular não alterou o tempo de latência em doses de 2, 5, 10 e 20 mg/kg (SLADKY *et al.*, 2008; LEAL *et al.*, 2017). Segundo Sladky *et al.* (2007), o butorfanol subcutâneo também não teve efeito sobre o limiar térmico nas 24 horas subsequentes à aplicação nas doses de 2,8 e 28 mg/kg em tartarugas da espécie *Trachemys scripta*.

A buprenorfina, opioide agonista parcial de receptores μ , agonista parcial ou total de receptores δ e antagonista de receptores κ , é um analgésico muito empregado em mamíferos pela sua longa duração (SLADKY & MANS, 2012). Entretanto, o fármaco não apresentou efeitos antinociceptivos em tartarugas (*Trachemys scripta*) nas doses de 0,2 mg/kg pela via subcutânea (MANS *et al.*, 2012). A buprenorfina também não causou resposta diminuída a estímulos nocivos elétricos em iguanas (*Iguana iguana*) (GREENACRE *et al.*, 2006 *apud* SLADKY & MANS, 2012).

Na pesquisa de Greenacre *et al.* (2008), citado por Souza e Cox (2011), o uso de tramadol resultou em analgesia após administração oral de 11 mg/kg para estímulo elétrico nocivo em dragões barbados (*Pogona vitticeps*). O mesmo fármaco aplicado em tartarugas (*Trachemys scripta*) pela via oral, nas doses de 10 e 25 mg/kg, conferiu analgesia térmica em resposta a estímulos térmicos infravermelhos de 6 a 96 horas, respectivamente (BAKER *et al.*, 2011). O tramadol, em doses de 5 e 10 mg/kg via oral, em tartarugas *Caretta caretta* apresentou meia vida de 20 e 22 horas, respectivamente. O metabólito M1 (O-desmetiltramadol) teve meia vida de 10 e 11 horas nas doses supracitadas, respectivamente (NORTON *et al.*, 2015).

4.2. Agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos

Poucos trabalhos sobre eficácia analgésica estão disponíveis quanto aos fármacos agonistas de receptores α_2 -adrenérgicos, apesar do seu uso como sedativo ser amplamente difundido. Um estudo de Makau *et al.* (2016) avaliou o resultado do efeito analgésico dose-dependente da clonidina intratecal em tartarugas (*Kinixys spekii*), nas doses de 10, 20 ou 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, em resposta ao teste de formalina. Outro trabalho dos mesmos autores, também em tartarugas, mas em espécie diferente (*Pelomedusa subrufa*), avaliou o efeito da clonidina intratecal em resposta à injeção de formalina, com doses eficazes entre 37,5 e 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (MAKAU *et al.*, 2014).

4.3. Antagonistas de receptores NMDA

A sedação dada pelos antagonistas de receptores NMDA, principalmente a cetamina, já foi descrita em diversos animais da classe dos répteis, inclusive em associação com fármacos agonistas de receptores α_2 -adrenérgico e benzodiazepínicos (FONT & SCHWARTZ, 1989; BIENZLE & BOYD, 1992; HEATON-JONES *et al.*, 2002; VON DEGERFELD, 2004). Em virtude das associações com essa classe causarem analgesia em mamíferos, o mesmo é especulado em répteis por conta da falta de dados na literatura (SLADKY & MANS, 2012; PERRY & NEVAREZ, 2017). Dentre medicamentos de outras classes diferentes dos dissociativos, houve um relato de caso com o uso de metadona, um opioide agonista total de receptores μ e com ação antagonista em

receptores NMDA, que promoveu analgesia adequada para um procedimento de celiotomia em serpentes *Epicrates cenchria*, na dose de 1 mg/kg via intramuscular (NIELLA *et al.*, 2017).

4.4. Anestésicos locais

Os anestésicos locais possuem a vantagem de produzir analgesia com o mínimo efeito sistêmico em doses apropriadas e ajudar no retorno prolongado de répteis da anestesia, já que fármacos sistêmicos têm doses reduzidas com seu uso associado (WILLEHAN *et al.*, 2006). Há relatos de bloqueio sensitivo com lidocaína 2% em serpentes *Crotalus viridis*, na área da câmara de peçonha, mas sem dose específica (CHISZAR *et al.*, 1986). Em teiús (*Salvator merianae*), a lidocaína a 2% sem vasoconstritor, na dose de 5 mg/kg, foi eficiente para o bloqueio circular em cirurgia de osteossíntese; entretanto, houve associação de 0,02 mg/kg de morfina como medicação pré-anestésica (GUIRRO *et al.*, 2010). O mesmo fármaco foi utilizado em quelônios (*Geochelone carbonaria*) para anestesia epidural intercoccígea nas doses de 5 mg/kg (OLIVEIRA *et al.*, 2015) e 4 mg/kg intratecal para bloqueio motor em *Trachemys scripta*, com duração em torno de 1 hora (MANS *et al.*, 2011). Em outro estudo, 1 mg/kg de lidocaína infiltrada no tecido subcutâneo de tartarugas *Cuora flavomarginata* para acesso celomático se mostrou inadequada para acesso à celioscopia (HERNANDEZ-DIVERS *et al.*, 2009).

Em serpentes (*Crotalus durissus terrificus*), há relato do uso de lidocaína 1% pela via subcutânea, na dose de 15 mg/kg, para coleta de sêmen (ZACARIOTTI *et al.*, 2007). Outro estudo, mas sem dose específica, utilizou 20µL de tetracaína 1% em serpentes (*Thamnophis sirtalis parietalis*) na região cloacal para avaliação de efeito no comportamento reprodutivo, tendo esse sido alterado (MENDONÇA & CREWS, 2001).

A bupivacaína foi usada pela via intratecal intercoccígea em tartarugas (*Trachemys scripta*), na dose de 1 mg/kg, e se mostrou eficaz para bloqueio motor de 2 a quase 3 horas (MANS *et al.*, 2011). Em outro estudo, também em tartarugas (*Podocnemis expansa*), mas com injeção intratecal sacrococcígeo, a bupivacaína causou relaxamento muscular máximo e analgesia de 1 hora a 1

hora e meia, nas doses de 1,15 mg/kg (NASCIMENTO *et al.*, 2013). Em crocodilos (*Alligator mississippiensis*, *Caiman yacare*, *Osteolaemus tetraspis*), há relato do uso de mepivacaína 2%, sem dose específica, para bloqueio de nervo mandibular (WELLEHAN *et al.*, 2006).

Doses efetivas de fármacos analgésicos em répteis

Classe Farmacológica	Fármaco	Espécie	Dose	Via de administração	Referência
Opioides	Butorfanol	<i>Pantherophis guttatus</i> (cobra do milho)	20 mg/kg	Intramuscular	WILLIAMS <i>et al.</i> , 2016
	Metadona	<i>Epicrates cenchria</i> (jiboia vermelha)	20 mg/kg	Intramuscular	NIELLA <i>et al.</i> , 2017
	Morfina	<i>Pogona vitticeps</i> (dragão barbudo)	10 e 20 mg/kg	Intramuscular, Subcutâneo	SLADKY <i>et al.</i> , 2008; COUTURE <i>et al.</i> , 2017
	Morfina	<i>Salvator merianae</i> (Teiú)	5 e 10 mg/kg	Intramuscular	LEAL <i>et al.</i> , 2017
	Morfina	<i>Crocodylus niloticus</i> (crocodilo do nilo)	0,5 e 1 mg/kg	Intraperitoneal	KANUI & HOLE, 1992
	Morfina	<i>Trachemys scripta</i> (tartaruga de orelha vermelha)	1,5 e 6,5 mg/kg	Subcutâneo	SLADKY <i>et al.</i> , 2007
	Morfina	<i>Trachemys scripta</i> (tartaruga de orelha vermelha)	0,1 e 0,2 mg/kg	Intratecal intercoccígea	MANS <i>et al.</i> , 2011
	Petidina	<i>Crocodylus niloticus</i> (crocodilo do Nilo)	2 mg/kg	Intraperitoneal	KANUI & HOLE, 1992
	Petidina	<i>Kinixys spekii</i> (Speke's hinge-back tortoise)	20 e 50 mg/kg	Intracelomático	WAMBUGU <i>et al.</i> , 2010
	Tramadol	<i>Pogona vitticeps</i> (dragão barbudo)	11 mg/kg	Oral	GREENACRE <i>et al.</i> , 2008
	Tramadol	<i>Trachemys scripta</i> (tartaruga de orelha vermelha)	10 e 25 mg/kg	Oral	BAKER <i>et al.</i> , 2011
	Tramadol	<i>Caretta caretta</i> (tartaruga cabeça)	5 e 10 mg/kg	Oral	NORTON <i>et al.</i> , 2015

Agonista de receptores α_2 -adrenérgicos	Clonidina	<i>Kinixys spekii</i> (Speke's hinge-back tortoise)	10, 20 e 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Intratecal atlanto-occipital	MAKAU <i>et al.</i> , 2016
	Clonidina	<i>Pelomedusa subrufa</i> (tartaruga africana de capacete)	37,5 e 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Intratecal atlanto-occipital	MAKAU <i>et al.</i> , 2014
Anestésicos Locais	Bupivacaína	<i>Trachemys scripta</i> (tartaruga de orelha vermelha)	1 mg/kg	Intratecal intercoccígea	MANS <i>et al.</i> , 2011
	Bupivacaína	<i>Podocnemis expansa</i> (tartaruga da Amazônia)	1,15 mg/kg	Intratecal sacrococcígea	NASCIMENTO <i>et al.</i> , 2013
	Lidocaína	<i>Salvator merianae</i> (Teiú)	5 mg/kg	Infiltrativo circular	GUIRRO <i>et al.</i> , 2010
	Lidocaína	<i>Geochelone carbonaria</i> (jabuti-piranga)	5 mg/kg	Epidural intercoccígea	OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2015
	Lidocaína	<i>Trachemys scripta</i> (tartaruga de orelha vermelha)	4 mg/kg	Intratecal intercoccígea	MANS <i>et al.</i> , 2011
	Lidocaína	<i>Crotalus viridis</i> (cascavel)	-	Tópico em mucosa	CHISZAR <i>et al.</i> , 1986
	Lidocaína	<i>Crotalus durissus terrificus</i> (cascavel)	15 mg/kg	Subcutâneo	ZACARIOTTI <i>et al.</i> , 2007
	Mepivacaína	<i>Alligator mississippiensis</i> , <i>Caiman yacare</i> , <i>Osteolaemus tetraspis</i> (jacaré americano, jacaré do pantanal, crocodilo anão)	-	Perineural em nervo mandibular	WELLEHAN <i>et al.</i> , 2006
Tetracaína e Lidocaína	<i>Tramnophis sirtalis parietalis</i> (Red-sided garter snake)	-	Infiltrativo (região cloacal)	MENDONÇA & CREWS, 2001	

Quadro 1: Doses efetivas descritas em répteis de diferentes espécies.

5. Considerações Finais

Não se pode afirmar com certeza de que há dor em répteis devido a outros fatores, além das fases de nocicepção, que são envolvidos e estão correlacionados, como os emocionais e sociais, entretanto, o processo nociceptivo comprovadamente ocorre nesses animais. Diversos fármacos foram testados e possuem indicativo de produzir analgesia em répteis para diferentes situações, inclusive cirúrgicas.

Indubitavelmente, há necessidade de mais estudos com essa classe de animais para melhor elucidar a analgesia, vias nociceptivas, nociceptores, receptores opioidérgicos, entre outros. Entretanto, o número crescente de estudos na área proporciona uma visão otimista no que diz respeito ao melhor entendimento de diversos tópicos desse domínio.

6. Referências Bibliográficas

- BAKER, B. B.; SLADKY, K. K.; JOHNSON, S. M. Evaluation of the analgesic effects of oral and subcutaneous tramadol administration in red-eared slider turtles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 238, n. 2, p. 220-227, 2011.
- BALKO, J. A., CHINNADURAI, S. K. Advancements in Evidence-Based Analgesia in Exotic Animals. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 20, p. 899-915, 2017.
- BEHBEHANI, M. M. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Progress in Neurobiology*, v. 46, n. 6, p. 575-605, 1995.
- BENNETT, R. A. Reptile anesthesia. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, v. 7, n. 1, p. 30-40, 1998.
- BIENZLE, D.; BOYD, C. J. Sedative effects of ketamine and midazolam in snapping turtles (*Chelydra serpentina*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 23, n. 2, p. 201-204, 1992.
- BLADEN, C. Taking a bite out of pain: snake venom can be both a curse and a cure when targeting acid sensing ion channels (ASICs) in the pain pathway. *Channels (Austin)*, v. 7, n. 2, p. 69-70, 2013.
- CHISZAR, D.; DICKMAN, D.; COLTON, J. Sensitivity to thermal stimulation in prairie rattlesnakes (*Crotalus viridis*) after bilateral anesthetization of the facial pits. *Behavioral and Neural Biology*, v. 45, n. 1, p. 143-149, 1986.
- COUTURE, É.L.; MONTEIRO, B.P.; AYMEN, J.; TRONCY, E.; STEAGALL, P.V. Validation of a thermal threshold nociceptive model in bearded dragons (*Pogona vitticeps*). *Veterinary Anaesthesia Analgesia*, v. 44, n. 3, p. 676-683, 2017.
- CRUCE, W.L.R.; LARSON-PIOR, L.; NEWMAN, D.B. Rubrospinal pathways in a colubrid snake. *Society Neuroscience. Abstracts*, v. 9, p. 1064, 1983.
- DIOCHOT, S.; BARON, A.; SALINAS, M.; DOUGUET, D.; SCARZELLO, S.; DABERT-GAY, A. S.; DEBAYLE, D.; FRIEND, V. ALLOUI, A.; LAZDUNSKI, M.; LINGUEGLIA, E. Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. *Nature*, v. 490, n. 7421, p. 552-555, 2012.
- FLEMING, G. J.; ROBERTSON, S. A. Assessments of thermal antinociceptive effects of butorphanol and human observer effect on quantitative evaluation of analgesia in green iguanas (*Iguana iguana*). *American Journal of Veterinary Research*, v. 73, n. 10, p. 1507-1511, 2012.

- FONT, E.; SCHWARTZ, J. M. Ketamine as an anesthetic for some squamate reptiles. *American Society of Ichthyologists and Herpetologists*, v. 1989, n. 2, p. 484-486, 1989.
- FOWLER, M.; MEDINA, L.; REINER, A. Immunohistochemical localization of NMDA- and AMPA-type glutamate receptor subunits in the basal ganglia of red-eared turtles. *Brain, Behavior and Evolution*, v. 54, p. 276-289, 1999.
- GOLDSMITH, A. M.; SEI, C. A.; LANCE, V.; DORES, R. M. Detection of prodynorphin end products in lizard, turtle, and alligator brain extracts. *Peptides*, v. 13, p. 435-440, 1992.
- GREENACRE, C. B.; SCHUMACHER, J. P.; TALKE, G.; *et al.* Comparative antinociception of morphine, butorphanol, and buprenorphine versus saline in the green iguana, *Iguana iguana*, using electrostimulation. *Journal of Herpetological Medicine and Surgery*, v. 16, p. 88-92, 2006
- GUIRRO, E. C. B. P.; CUNHA, O.; SANTOS, A. P.; TOFFANETTO, L.; MOREIRA, N. Anestesia balanceada em lagarto-teiú (*Tupinambis merianae*): RELATO DE CASO. *Ciência Animal Brasileira*, v. 11, p. 458-460, 2010.
- HEATON-JONES, T. G.; KO, J. C-H.; Heaton-Jones, D. L. Evaluation of Medetomidine-Ketamine Anesthesia with Atipamezole Reversal in American Alligators (*Alligator Mississippiensis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 33, n. 1, p. 36-44, 2002.
- HERNANDEZ-DIVERS, S. J.; STAHL, S. J.; FARRELL, R. An endoscopic method for identifying sex of hatchling chinese box turtles and comparison of general versus local anesthesia for coelioscopy. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v. 234, p. 800–804, 2009.
- HOLTON, L.; REID, J.; SCOTT, E. M., *et al.* Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Veterinary Records*, v. 148, p. 525, 2001.
- JAMES, L.E.; WILLIAMS, C. J.; BERTELSEN, M.F.; WANG, T. Evaluation of feeding behavior as an indicator of pain in snakes. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 48, n. 1, p. 196-199, 2017.
- KADOTA, T.; KISHIDA, R.; GORIS, R. C.; KUSUNOKI, T. Substance P-like immunoreactivity in the trigeminal sensory nuclei of an infrared-sensitive snake, *Agkistrodon blomhoffi*. *Cell and Tissue Research*, v. 253, n. 2, p. 311-317, 1988.
- KANUI, T. I.; HOLE, K. Morphine and pethidine antinociception in the crocodile. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 15, p. 101-103, 1992

KANUI, T. I.; HOLE, K.; MIARON, J. O. Nociception in crocodiles: capsaicin instillation, formalin and hot plate tests. *Zoological Science*, v. 7, n. 3, p. 537-540, 1990.

KHARBUSH, R. J.; GUTWILLIG, A.; HARTZLER, K. E.; KIMYON, R. S.; GARDNER, A. N., ABBOTT, A. D.; COX, S. K.; WATTERS, J.J.; SLADKY, K. K.; JOHNSON, S. M. Antinociceptive and respiratory effects following application of transdermal fentanyl patches and assessment of brain μ -opioid receptor mRNA expression in ball pythons. *American Journal of Veterinary Research*, v. 78, n. 7, p. 785-795.

KIEHN, O.; ROSTRUP, E.; MOLLER, M. Monoaminergic systems in the brainstem and spinal cord of the turtle *Pseudemys scripta elegans* as revealed by antibodies against serotonin and tyrosine hydroxylase. *Journal of Comparative Neurology*, v. 325, n. 4, p. 527-47, 1992.

LEAL, W. P.; CARREGARO, A. B.; BRESSAN, T. F.; BISETTO, S. P.; MELO, C. F., SLADKY, K. K. Antinociceptive efficacy of intramuscular administration of morphine sulfate and butorphanol tartrate in tegus (*Salvator merianae*). *American Journal of Veterinary Research*, v. 78, n. 9, p. 1019-1024, 2017.

LEITCH, D. B.; CATANIA, K. C. Structure, innervation and response properties of intergumentary sensory organs in crocodylians. *Journal of Experimental Biology*, v. 215, n. 23, p. 4217-4230, 2012.

LIANG, Y. F.; TERASHIMA, S. Physiological properties and morphological characteristics of cutaneous and mucosal mechanical nociceptive neurons with A-delta peripheral axons in the trigeminal ganglia of crotaline snakes. *Journal of Comparative Neurology*, v. 328, p. 88, 1993.

LIANG, Y. F.; TERASHIMA, S.; ZHU, A.Q. Distinct morphological characteristics of touch, temperature, and mechanical nociceptive neurons in the crotaline trigeminal ganglia. *Journal of Comparative Neurology*, v. 60, p. 621-633, 1995.

LIANG, Y. X.; JIANG, W. K.; HAN, L. P.; ZHAO, S. J. Peripheral and spinal antihyperalgesic activity of najanalgesin isolated from *Naja naja atra* in a rat experimental model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters*. V. 460, n. 3, p. 191-195, 2009.

LINDBERG, I.; WHITE, L., Reptilian enkephalins: implications for the evolution of proenkephalin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 245, n. 1, p. 1-7, 1986.

LOHMAN, A. H. M.; SMEETS, W. J. A. J. The dorsal ventricular ridge and cortex of reptiles in historical and phylogenetic perspective. In: Finlay B.L.,

Innocenti G., Scheich H. (eds) *The Neocortex*. NATO ASI Series (Series A: Life Sciences), vol. 200. Springer, Boston, MA. 1991.

MACHIN, K. L. Fish, Amphibian, and Reptile Analgesia. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 4, n. 1, p. 19-33, 2001.

MAKAU, C. M.; TOWETT, P. K.; Abelson, K. S.; Kanui, T. I. Intrathecal administration of clonidine or yohimbine decreases the nociceptive behavior caused by formalin injection in the marsh terrapin (*Pelomedusa subrufa*). *Brain and Behavior*, v. 4, n. 6, p. 850-857, 2014.

MAKAU, C. M.; TOWETT, P. K.; ABELSON, K.; KANUI, T. I. Modulation of formalin-induced pain-related behavior by clonidine and yohimbine in the Speke's hinged tortoise (*Kiniskys spekii*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 40, n. 5, p. 439-446, 2016.

MANS, C.; LAHNER, L. L.; BAKER, B. B.; JOHNSON, S. M.; SLADKY, K. K. Antinociceptive efficacy of buprenorphine and hydromorphone in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta elegans*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 43, n. 3, p. 662-665, 2012.

MANS, C.; STEAGALL, P. V. M.; LAHNER, L. L. Efficacy of intrathecal lidocaine, bupivacaine, and morphine for spinal anesthesia and analgesia in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta elegans*). *Proceedings of the Annual Conference of the American Association of Zoo Veterinarians*, 135, 2011.

MENDONÇA, M. T.; CREWS, D. Control of attractivity and receptivity in female red-sided garter snakes. *Hormones and Behavior*, v. 40, p. 43-50, 2001.

MOSLEY, C. A. E. Pain, nociception and analgesia in reptiles: when your snake goes "ouch!". *Proceeding of the North American Veterinary Conference*, v. 20, p. 1652-1653, 2006.

MOSLEY, C. Pain and Nociception in Reptiles. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 14, pp. 45-60, 2011.

NASCIMENTO, L. R. *et al.* Estudo comparativo entre anestesia espinhal com lidocaína e bupivacaína em tartaruga-da-amazonia (*Podocnemis expansa Schweigger*) (Testudines, Podocnemididae). Dissertação (Dissertação em Ciências Veterinárias). UFU. Uberlândia. 44 p. 2013.

NAUMANN, R. K.; ONDRACEK, J. M.; REITER, S.; SHEIN-IDELSON, M. TOSCHES, M. A.; YAMAWAKI, T. M.; LAURENT, G. The reptilian brain. *Current Biology*, v. 25, n. 8, p. 317-321, 2015.

NIELLA, R. V.; JUNIOR, A. C. S.; SANTOS, D. C.; VASCONCELOS, L. D. F.; COSTA, T. S. O.; CORRÊA, J. M. X.; LAVOR, M. S. L. Efeitos da metadona e sevoflurano em salamanta (*Epicrates cenchria*) submetida à celiotomia: relato de um caso. In: 38º Congresso Brasileiro da Anclivepa, 2017, Recife/PE. *Anais do 38º CBA*, p. 637-641, 2017.

NG, T. B.; NG, A. S. L.; WONG, C. C. Adrenocorticotropin- and β -endorphin-like substances in brains of the freshwater snake *Ptyas mucosa*. *Biochemistry and Cell Biology*, v. 68, p. 1012-1018, 1990

NORTON, T. M.; COX, S.; NELSON, S. E. J.; KAYLOR, M.; THOMAS, R.; HUPP, A.; SLADKY, K. K. Pharmacokinetics of tramadol and O-desmetil tramadol in loggerhead sea turtles (*Caretta caretta*) *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 46m n. 2, p. 262-265, 2015.

NOWLAND, M. H.; LEBOWSKY, R. Guidelines on reptile anesthesia, analgesia, and surgery. Michigan Medicine Confluence. 2017. Disponível em: <https://wiki.med.umich.edu/display/ULAMGSOP/Guidelines+on+Reptile+Anesthesia+Analgesia+and+Surgery#GuidelinesonReptileAnesthesiaAnalgesiaandSurgery-Analgesia> (acesso em: 20/11/2017)

OLIVEIRA, E. L. R.; MELO, L. L.; SILVA, E. M.; LIMA, V. F. S.; ESCODRO, P. B. Penectomia total em *Geochelone carbonaria* (SPIX, 1824) – RELATO DE CASO. *Enciclopédia Biosfera*, v. 11, n. 22, p. 2322-2328, 2015.

Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usades (Update). Classification of Chronic Pain, Second Ed, IASP. P. 209-214, 1994. Disponível em: <https://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576> (acesso em: 20/11/2017)

PERRY, S. M.; NEVAREZ, J. G. Pain and Its Control in Reptiles. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 21, n. 1, p. 1-16, 2017.

PIMENTEL, Hugo de Carvalho. Caracterização das propriedades neuromorfológicas e proliferativas do telencéfalo do lagarto *Tropidurus hispidus*. 2014. 52 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2014.

PRITCHETT, L. C.; ULIBARRI, C.; ROBERTS, M. C., *et al.* Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. *Applied Animal Behaviour Science*, v. 80, p. 31-43, 2003.

RAHEEM, K. A.; HANKE, W. Changes in the regional distribution of glutamate, aspartate GABA and alanine in the brain of a lizard, *Varanus griseus* Daud., during hibernation. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, v. 65, n. 5, p. 759-761, 1980.

READ, M. R. Evaluation of the use of anesthesia and analgesia in reptiles. *Journal of American Veterinary Medical Association*, v. 224, n. 4, p. 547-552, 2004.

SLADKY, K. K. Analgesia. Capítulo 18. Pp. 217-228. In: *Current Therapy in Reptile Medicine and Surgery*. Douglas R. Mader, Stephen K. Elsevier Health Sciences, 2013.

SLADKY, K. K.; KINNEY, M. E.; JOHNSON, S. M. Analgesic efficacy of butorphanol and morphine in bearded dragons and corn snakes. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 233, n. 267-273, 2008.

SLADKY, K. K.; KINNEY, M. E.; JOHNSON, S. M. Effects of opioid receptor activation on thermal antinociception in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta*). *American Journal of Veterinary Research*, v. 70, n. 9., p. 1072-1078, 2009.

SLADKY, K. K.; MANS, C. M. Clinical Analgesia in Reptiles. *Journal of Exotic Pet Medicine*, v. 21, p. 158-167, 2012.

SLADKY, K. K.; MILETIC, V.; PAUL-MURPHY, J.; KINNEY, M. E.; DALLWIG, R. K.; JOHNSON, S. M. Analgesic efficacy and respiratory effects of butorphanol and morphine in turtles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 320, n. 9, p. 1356-1362, 2007.

SMITH, E. S. J.; LWEIN, G. R. Nociceptors: a phylogenetic view. *Journal of Comparative Physiology A*, v. 195, p. 1089-1106, 2009.

SOUZA, M. J.; COX, S. K. Tramadol Use in Zoologic Medicine. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, v. 14, p. 117-130, 2011.

STEVENS, C. W. Alternatives to the use of mammals for pain research. *Life Sciences*, v. 50, p. 901-912, 1992.

STEVENS, C. W. Opioid research in amphibians: an alternative pain model yielding insights on the evolution of opioid receptors. *Brain Research Reviews*, v. 46, p. 204-215, 2004.

STEVENS, C. W. The evolution of vertebrate opioid receptors. *Frontiers in Bioscience*, v. 14, n. 1247-1269, 2009.

TEN DONKELAAR, H. J. Evolution of the red nucleus and rubrospinal tract. *Behavioural Brain Research*, v. 28, p. 9-20, 1988.

TEN DONKELAAR, H. J.; DE BOER-VAN HUIZEN, R. A possible pain control system in a non-mammalian vertebrate (a lizard, *Gekko gekko*). *Neuroscience Letters*, v. 83, p. 65-70, 1987.

TEN DONKELAAR, H. J.; KUSUMA, A.; DE BOER-VAN HUIZEN, R. Cells of origin of pathways descending to the spinal cord in some quadrupedal reptiles. *Journal of Comparative Neurology*, v. 192, n. 4, p. 827-51, 1980.

VALLARINO, M. β -Endorphin-like immunoreactivity in the brain of the lizard, *Lacerta muralis*. *General and Comparative Endocrinology*, v. 64, p. 52-59, 1986.

VON DEGERFELD, M. M. Personal Experiences in the Use of Association Tiletamine/Zolazepam for Anaesthesia of the Green Iguana (*Iguana iguana*). *Veterinary Research Communications*, v. 28, n. 1, p. 351-353, 2004.

WAMBUGU, S. N.; TOWETT, P. K.; KIAMA, S. G.; ABELSON, K. S.; KANUI, T. I. Effects of opioids in the formalin test in the Speke's hinged tortoise (*Kinixy's spekii*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 33, n. 4, p. 347-51, 2010.

WELLEHAN, J. F. X.; GUNKEL, C. L.; KLEDZIK, D., *et al.* Use of a nerve locator to facilitate administration of mandibular nerve blocks in crocodylians. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, v. 37, p. 405-408, 2006.

WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses, 2012. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf (acesso em 09/11/2017)

WILLIAMS, C. J. A.; JAMES, L. E.; BERTELSEN, M. F.; WANG, T. Tachycardia in response to remote capsaicin injection as a model for nociception in the ball python (*Python regius*). *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 43, n. 4, p. 429-434, 2016.

WOLTERS, J. G.; TEN DONKELAAR, H. J.; STEINBUSCH, H.W.; VERHOFSTAD, A. A. Distribution of serotonin in the brain stem and spinal cord of the lizard *Varanus exanthematicus*: an immunohistochemical study. *Neuroscience*, v. 14, n. 1, p. 169-193, 1985.

WOLTERS, J. G.; TEN DONKELAAR, H. J.; VERHOFSTAD, A. A. J. Distribution of catecholamines in the brain stem and spinal cord of the lizard *Varanus exanthematicus*: An immunohistochemical study based on the use of antibodies to tyrosine hydroxylase. *Neuroscience*, v. 13, n. 2, p. 469-493, 1984.

XIA, Y.; HADDAD, G. G. Major difference in the expression of the δ - and μ -opioid receptors between turtle and rat brain. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 436, p. 202-210, 2001.

YUNXIA, W.; O'HARTE, F.; CONLON, J. M. Structural characterization of tachykinins (neuropeptide γ , neurokinin A, and substance P) from a reptile,

Alligator mississippiensis. *General and Comparative Endocrinology*, v. 88, n. 2, p. 277-286, 1992

YUQI, W.; LANCE, V. A.; NIELSEN, P. F.; CONLON, J. M. Neuroendocrine peptides (insulin, pancreatic polypeptide, neuropeptide Y, galanin, somatostatin, substance P, and neuropeptide γ) from the desert tortoise, *Gopherus agassizii*. *Peptides*, v. 20, n. 6, p. 713-722, 1999.

ZACARIOTTI, R. L.; GREGO, K. F.; FERNANDES, W.; SANT'ANNA, S. S.; DE BARROZ VAZ GUIMARÃES, M. A. Semen collection and evaluation in free-ranging Brazilian rattlesnakes (*Crotalus durissus terrificus*). *Zoo Biology*, v. 26, n. 2, p. 155-60, 2007.