

Asociația Națională a Fabricanților de Produse de uz Veterinar - Actualități și perspective

National Association of Manufacturers of Veterinary Products - News and perspectives

Dr. Nistor Maierean

CMVI Dr. Maierean Nistor & Expert Tehnic Judiciar, Președinte ANFPUV

maierean@gmail.com

După un an în care țelul primordial al tuturor jucătorilor din piață a fost să navigheze înțelept peste valurile pandemiei, ne bucurăm să vă anunțăm că Asociația Națională a Fabricanților de Produse de Uz Veterinar („Asociația”) și-a reluat activitatea.

Într-un format nou, Asociația pornește la drum cu un plan ambițios de susținere a industriei veterinare.

Membrii activi ai Asociației, enumerați în cele ce urmează, funcționează cu o nouă structura de conducere, precum și cu un set de obiective clar conturat pentru acest an.

Membrii activi ai Asociației sunt:

- Pasteur Filiala Filipești
- Delos Impex '96 SRL
- Vanelli SRL
- Institutul de Cercetare Dezvoltare pentru Apicultură
- CMVI DR. Maierean Nistor & Expert Tehnic Judiciar

Noua conducere a Asociației, aleasă în cadrul Adunării Generale din 26.02.2021, este formată din:

- Președinte, Dr. **Nistor Maierean**, ca reprezentant al Cabinetului Medical Veterinar Individual de Consultanță Dr. Maierean Nistor & Expert Tehnic Judiciar, nou membru al asociației, ca urmare a modificării prevederilor statutului, prin care se dă posibilitatea și persoanelor fizice care au activat sau activează în domeniul industriei farmaceutice veterinare de a deveni membrii ai Asociației.
- Prim - Vicepreședinte Farmacist **Margareta Mareș**, ca reprezentant al Pasteur Filiala Filipești
- Vicepreședinte, Dr. **Mircea Roman**, ca reprezentant Delos Impex '96 SRL.

Drept recunoștință pentru personalitățile care au avut și încă au o contribuție la dezvoltarea industriei farmaceutice veterinare și implicit a Asociației, s-a propus și aprobat ca următoarele persoane să devină, cu acceptul acestora, membri de onoare ai Asociației, după cum urmează:

Personalități din domeniul universitar:

- Prof. Dr. Valer Teusdea,
- Prof. Dr. Dumitru Militaru,
- Prof. Dr. Romeo T. Cristina,
- Prof. Dr. Gheorghe Stratulat,
- Prof. Dr. Danuț Turcu.

Personalități din domeniul industriei farmaceutice veterinare:

- Dr. Virgilia Popa,
- Ing. Chim. Victorița Burghilea,
- Dr. Petru Sevcicuc,
- Dr. Ion Mihai.

În viitorul apropiat, Asociația își propune să realizeze următoarele **obiective**:

1. Dezvoltarea unui website al Asociației, cu bază de date pentru membrii înregistrați și membrii vizitatori.
2. Oferirea posibilității ca prin noua platforma web, membrii altor asociații partenere, cum ar fi de exemplu; Asociația Farmaciilor Veterinare, să poată accesa revista, ca sursa pentru formarea profesională continuă.
3. Migrarea revistei *Medicamentul Veterinar / Veterinary Drug*, de pe site-ul personal al dlui Prof. Dr. Romeo Cristina și pe site-ul Asociației.

4. Promovarea Asociației prin intermediul aplicațiilor de social-media
5. Urmărirea procesului legislativ și transmiterea de observații și propuneri la reglementările aflate în dezbatere publică ce au impact asupra activității industriei farmaceutice veterinare.
6. Realizarea unui parteneriat cu autoritățile competente, în vederea aplicării noului Regulament European, privind produsele medicinale veterinare.

În speranța ca Asociația va contribui la bunăstarea fiecărui jucator din aceasta industrie, va doresc sanatate și putere de muncă.

Cu stima,
Președinte ANFPUV
Dr. Nistor Maierean





**COMPLEX DE VITAMINE
CU O COMPOZIȚIE
ECHILIBRATĂ PENTRU
STIMULAREA
SISTEMULUI IMUNITAR**

Produs fabricat în România

▼ Educație continuă / Continuous education

Elemente de nocicepție la caine și tehnici terapeutice veterinare de recuperare

Dog nociception and veterinary therapeutic recovery techniques

Adela K. Markovszky, Romeo T. Cristina
Facultatea de Medicina veterinara Timisoara

ade_zky@yahoo.de

Cuvinte cheie: durere, sistem locomotor, caine, nocicepție, tehnici de recuperare
Key words: pain, locomotor system, dog, nociception, recovery techniques.

Rezumat

Schimbările de comportament sunt semnele durerii la animale. Înțelegerea mecanismelor fiziologice ale durerii este esențială pentru dezvoltarea noilor medicamente. În prezent analgezia se obține prin tehnici sistemice asociate cu tehnici de analgezie periferice. Durerea se monitorizează evaluând parametrii hemodinamici și respiratori dar mai ales prin parametrii clinici. Astfel ea rămâne o evaluare extrem de subiectivă. O analgezie adecvată ameliorează condiția clinico-biologică a pacienților, ineficiența controlului durerii poate întârzia adesea procesul vindecării. În prezentul referat sunt prezentate principalele entități asociate fenomenului durerii la nivelul aparatului locomotor precum și tehnici terapeutice veterinare de recuperare la caine.

Abstract

Behavioral changes are signs of pain in animals. Understanding the physiological mechanisms of pain is essential for the development of new drugs. Currently, analgesia is obtained through systemic techniques associated with peripheral analgesia techniques. Pain is monitored by evaluating hemodynamic and respiratory parameters but especially by clinical parameters. Thus it remains an extremely subjective assessment. Adequate analgesia improves the clinical and biological condition of patients, inefficiency of pain control can often delay the healing process. In this paper are presented the main entities associated with the phenomenon of pain in the musculoskeletal system and veterinary therapeutic techniques for recovery in dogs.

Introducere

Durerea este în esența ei protectivă, deoarece ea semnalează organismului în mod rapid posibile daune și activează reflexe de protecție. Totuși durerea persistentă va deveni un stresor, care influențează procesele metabolice și neuroendocrine.

Astfel se produce durerea patologică. Clinicianul veterinar are marea responsabilitate de a evalua pacientul fără contribuția verbală a acestuia. Datorită protocoalelor elaborate de diferite societăți de management al durerii în domeniul veterinar, este posibilă și implicarea proprietarilor animalelor de companie în evaluarea durerii cronice.

Terapiile alternative ale durerii sunt variate și au o bună aplicabilitate în domeniul medicinei veterinare [42]. Fizioterapia este una din terapiile alternative, parțial cu efecte dovedite științific în reducerea durerii. Ea are ca scopuri majore:

- înlăturarea cauzei disfuncției sistemului musculo-scheletal
- îmbunătățirea simptomelor clinice
- înlăturarea durerii, a inflamației

1. Nocicepția

Nocicepția reprezintă transformarea, transmiterea și procesarea semnalului indus de un stimul nociv. Nocicepția se referă, ca termen, la mecanismele care au loc în cazul înregistrării unui stimul nociv. Durerea este senzația percepută de un pacient, este o funcție a organismului, mai exact a sistemului nervos și se petrece în trei planuri: al percepției, emoțional și psihologic [61, 98]. Procesarea se realizează la nivelul sistemului nervos central. Procesarea stimulului nociv nu este realizat printr-un algoritm simplu. Sistemul de control al fiziologiei durerii este sistemul nervos central. Modul de procesare al

informației este explicat prin “teoria porții de control” [103].

Această teorie stipulează că, informația adusă de fibrele C din periferie, poate fi blocată sau atenuată la nivelul sinapsei cu celulele conului dorsal al măduvei spinării. Mai exact prin activarea simultană a fibrelor A beta, interneuronii vor bloca informația fibrelor C [98]. Astfel răspunsul la durere va fi diminuat sau va lipsi, dar lipsește și senzația de durere [61].

Există rețele de nociceptori și neuroni senzitivi primari care preiau și transmit de la stimulul nociv durata de acțiune și intensitatea și localizează aria de acțiune a stimulului nociv prin transmitere la măduva spinării cu ajutorul căilor ascendente. În funcție de intensitatea

noxei senzația percepută se transmite prin fibre A beta, în cazul unei intensități slabe datorită pragului lor de excitabilitate scăzut și A delta – fibre C în cazul unei intensități puternice.

Fibrele A delta sunt mielinizate dar mai subțiri. Reflexul făcut de organism în cazul contactului cu o noxă care generează durere acută este transmis prin fibrele A delta [98].

Senzația percepută va fi una neplăcută pentru o noxă slabă și durere pentru o noxă puternică, deși o noxă poate genera ambele senzații la intervale diferite de timp [98]. Fibrele A beta sunt mielinizate și au un diametru mare, pe când fibrele C sunt nemielinizate și subțiri [64] (tabelul 1.)

Tabelul 1.

Caracteristicile fibrelor nervoase aferente [98]

Caracteristica	Fibre A beta	Fibre A delta	Fibre C
Diametru	mare	2-5 μm	< 2 μm
Mielinizare	da	puțin	Nu
Viteză de conducere	> 40 m/s	5-15 m/s	< 2 m/s
Prag de excitabilitate al receptorului	scăzut	Scăzut și ridicat	Ridicat
Senzația percepută	atingere nedureroasă	durere rapidă, ascuțită, localizată	durere lentă, difuză, surdă

Neuronii primari aferenți au terminații libere, care sunt numiți nociceptori, care au rolul de a transforma informația primită în semnale electrice și se găsesc în piele, sistemul muscular, sistemul osos, articulații și organe [98, 112].

Corpul neural se află în ganglionii rădăcinii dorsale sau ganglionii trigemeni [61]. Terminațiile nervoase libere conțin *canale cu potențial tranzitoriu de receptor (TRP)*, astfel stimulul nociv va genera un potențial de acțiune la nivelul fibrei nervoase [112].

Aceștia se clasifică în *nociceptori mecano-termici ale fibrelor A beta*, responsabili de durerea primară ascuțită și *nociceptori polimodali sau mecano-termici ai fibrelor C*, care transmit durerea secundară. Aceasta persistă și se extinde peste aria de acțiune a noxei. Nociceptorii pot fi *senzitivizați*, atunci când se activează repetat, astfel scăzându-le rezistența. Atunci ei răspund mai puternic la un stimul de intensitate scăzută. Nociceptorii se pot *habituă* și obosind, ei nu mai răspund la noxă [64]. Ganglionii rădăcinii dorsale

adăpostesc corpul celular al fibrelor nervoase aferente. Axonii acestora fac sinapsă cu neuronii secundari aferenți din substanța gri a măduvei spinării la nivelul rădăcinii dorsale [98]. În zona marginală, lamina I, și parțial în lamina V, se sfârșesc fibrele A delta. Tot superficial în lamina II se inseră fibrele C. Neuronii din cornul dorsal sunt conectați la axonii aferenți primari. Acești neuroni funcționali se împart în:

- interneuronii: pot fi excitatori și inhibitori
- neuroni propriospinali: se găsesc în mai multe segmente spinale și au rol în reflexele segmentale
- neuroni de proiecție: transmit informațiile la centrele supraspinale și se împart în:
 - *neuroni specifici nociceptivi* mecano-termici pentru fibrele A și C, care se găsesc în lamina I;
 - *neuroni de arie dinamică întinsă* (Wide dynamic range) mecanici care reacționează la impulsuri joase și stimulului nociceptivi, se găsesc în lamina V. Aceștia pot reacționa și la durere viscerală sau durere profundă;

- *neuroni complecși*, care se găsesc în lamina VII, ei preiau informații somatice și viscerele, nu se cunoaște exact mecanismul de acțiune. Interrelațiile neuronilor din cornul dorsal se realizează prin eliberarea de aminoacizi și neuropeptide la nivelul căilor aferente și cornului dorsal, cum ar fi neurotransmițătorii glutamat și substanța P [98].

Aminoacizii glutamat și aspartat sunt implicați în transmiterea durerii, cu emiterie de potențiale rapide. Potențiale postsinaptice excitatorii lente sunt generate la nivelul fibrelor C cu ajutorul substanței P, neurotensinei, colecistochininei, peptidelor intestinale vasoactive și peptidelor legate de gena calcitoninei. O altă particularitate cunoscută în managementul durerii este “*sensibilizarea centrală*”. Acesta constă în scăderea pragului excitabilității, înlesnirea răspunsului la depolarizare și culegerea informațiilor de la alți receptori primari.

Clinic sensibilizarea centrală se manifestă prin durere sau senzație neplăcută în zonele adiacente zonei lezionate sau prin alodinie. Prin impulsuri repetate se generează o depolarizare de lungă durată, astfel receptorul NMDA (N-metil-D-aspartat) permite influxul de calciu și activarea proteinkinazei C. Astfel este crescută sensibilitatea receptorului la glutamat. Substanțele chimice eliberate după lezionarea tisulară sunt prezentate în tabelul 2.

Sensibilizarea periferică se caracterizează prin generarea inflamației locale ca urmare a intervenției unui stimul nociceptiv relativ slab.

Prin mediatorii inflamației se scade pragul de excitabilitate al fibrelor A delta și C și se generează vasodilatare [61]. De asemenea *nociceptorii silențioși* sunt implicați în răspunsul nociceptiv ca urmare a inflamației dar nu răspund la stimuli nociceptivi de intensitate mare, ci la stimulare continuă la nivelul unui țesut lezat. Mediatorii inflamației pot deci influența terminațiile nervose libere pentru stimuli nocivi în mod direct [98].

Mulți dintre nociceptorii viscerali sunt silențioși [112]. Inflamația locală apare la 15-30 secunde după lezionarea țesutului și este maximă la 5-10 minute, lucru vizibil prin asocierea hiperalgeziei la acest nivel [112].

Tabelul 2.
Substanțe chimice eliberate după lezionarea tisulară [61]

Origine	Substanță
Celule lezionate	potasiu
Trombocite	serotonină
Plasmă	bradikinină
Mastocite	histamină
Celule lezionate	prostaglandine
Celule lezionate	leucotriene
Nervi primari aferenți	substanța P

De la nivelul cornului dorsal informația dureroasă trebuie transmisă la nivel supraspinal. Cea mai importantă cale ascendentă este *tractul spinotalamic*, care pleacă de la nivelul ganglionilor rădăcinii dorsale, pătrund în substanța gri a măduvei spinării unde inervează celulele neuronilor specifici nociceptivi și ai neuronilor WDR și trecând linia mediană se inseră în talamus, unii în nucleii mediali iar alții în nucleii laterali. Axonii cu finalitate în nucleii mediali au rol în prelucrarea emoțională a durerii. Prin acest tract se transmit informații privind localizarea durerii și informații termice [61].

Legătura între talamus și cortex se va face cu neuroni aferenți de ordinul trei dar se face legătura și cu substanța gri periacveductală [98].

Tractul spinoreticular este format din prelungirile neuronilor din straturile VII și VIII care ajung la formațiunea reticulară a trunchiului cerebral, cu prelungire până la talamus și hipotalamus. Sistemul reticular, este prin urmare format din neuroni care sunt conectați cu măduva spinării, cu trunchiul cerebral la nivelul centrelor senzoriale și motorii, cu talamusul și hipotalamusul, cu cortexul cerebral și cu alți neuroni reticulari. Deoarece neuronii reticulari sunt foarte activi, când se generează un impuls nociceptiv și pentru că au legături cu talamusul și sistemul limbic, se presupune ca au implicație în transducția informației și răspunsul afectiv [64, 98].

Tractul spinomezencefalic este format din axonii neuronilor din straturile I și V care transmit informația dureroasă la nivelul mezencefalului. În transmiterea informației nociceptive are rol mai redus tractul

spinocervical. Există și o cale directă de transmitere a informației către hipotalamus de la cornul dorsal prin care se inițiază raspunsuri hormonale. Calea trigeminală adună informații din zona feței pe calea nervilor cu corpul celular în ganglionul trigeminal, apoi se continuă spre trunchiul cerebral trec linia mediană și fac legătură cu talamusul.

De acolo fibrele nervoase se continuă spre cortex și astfel se va putea localiza senzația durerească, deoarece în aceeași zonă se proiectează și somatică senzorială [61]. În final cortexul somatosenzorial este cel care procesează informația nociceptivă și pentru localizarea durerii. Durerea acută activează multiple arii ale cortexului ceea ce se numește „matricea durerii” [98].

Există și un fenomen de atenuare a durerii care este numit „modularea durerii”. Acesta cuprinde 3 procese importante: inhibiția segmentală, opioidele endogene, sistemul nervos inhibitor descendent [61].

Inhibiția segmentală se referă la teoria porții de control, descrisă mai sus. Substanța gri periacveductală a mezencefalului are rol în modificarea informației eferente dar se leagă și transmite informație aferentă talamusului și hipotalamusului. Modularea informației eferente se realizează prin interneuroni a căror substanță neurotransmițătoare este GABA, care generează efecte inhibitorii, adică analgezie endogenă. Glicina este un alt neurotransmițător implicat în acțiunea la acest nivel [98]. Acești interneuroni inhibitorii realizează inhibiția segmentală. Modularea finală eferentă a informației nociceptive se realizează la nivelul măduvei spinării tot cu efecte antinociceptive. Substanțele neurochimice implicate în modularea informației la nivelul cornului dorsal sunt GABA, glicina, serotonina, norepinefrina, endorfinele, encefalinele, dinorfinele. Conform studiilor actuale mai mulți neurotransmițători pot coexista la nivelul unui singur neuron [64].

Opioidele endogene se leagă de receptorii derivaților opiumului și modulează durerea. Serotonina și norepinefrina sunt neurotransmițători care dacă sunt influențați

medicamentos pot modifica transmiterea durerii către cortexul cerebral [61].

Durerea patologică este produsă de inflamația țesutului și eventual de distrucția nervilor la nivelul situsului implicat dar și transformarea canceroasă a terminațiilor nervoase. Astfel durerea fiziologică și căile ei de acțiune pierd din importanță.

Mult mai importante devin în acest model durerea surdă, durerea sub formă de senzație de arsură sau în junghiuri, hiperalgezia și alodinia. Hiperalgezia reprezintă o senzație dureroasă amplificată în cazul aplicării unor stimuli nocivi suplimentari la nivelul unui țesut lezat. Alodinia reprezintă o senzație dureroasă generată de un stimul nenociv [112]. Mai există și așa numita disestezie, care reprezintă o senzație neplăcută și diferă tocmai astfel de parestezie [61].

În funcție de țesutul implicat durerea se poate clasifica în *durere inflamatorie* (la nivel somatic sau visceral) sau *durere neuropatică* (la nivelul țesutului nervos). În funcție de durata de acțiune se poate clasifica în *durere acută* sau *durere cronică*.

Durerea acută are rol major în procesul de reparație tisulară sau viscerală, deoarece prin hiperalgezia primară, la locul injuriei, și prin hiperalgezia secundară, în zonele învecinate, se facilitează vindecarea. Cel mai adesea durerea acută este întâlnită postoperator după intervenții chirurgicale.

Durerea cronică are o durată mai lungă de 3-6 luni și este de obicei de intensitate amplificată. Poate fi cauzată de o inflamație persistentă sau poate fi o noxă fără relație directă cu injuria inițială.

Durerea viscerală reprezintă o categorie aparte a durerii și prezintă mari dificultăți în elucidarea exactă a mecanismului fiziopatologic al acesteia. Organismul nu răspunde la stimuli nocivi la fel ca în cazul localizării tisulare a durerii, ci reacționează uneori la distensia organelor cavitare, deci distensia mușchilor netezi sau a capsulei, uneori la ischemie, alteori la inflamație locală [98]. Durerea viscerală se percepe în general difuz, însă există și un fenomen de hipersensibilizare viscerală. Durerea viscerală poate induce efecte sistemice la nivelul

circulației sangvine sau senzație de vomă sau de greață [98]. Transmiterea durerii de la viscere se realizează exclusiv prin fibre C și se transmite tot la nivelul măduvei spinării unde se proiectează informația obținută din periferie.

De aceea durerea la nivelul unui organ apare uneori pentru cortex ca originară din periferie [61, 64]. Diferitele clase de nociceptori sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3.

Diferitele clase de nociceptori dețin funcții specifice în detectarea subtipurilor distincte ale durerii [46]

Tipuri	Subtipuri	Nociceptori/fibre
Durerea nociceptivă (somatică sau viscerală)	durere ascuțită de tăiere	nociceptori mecanici fibre A delta
	durere surdă de arsură	nociceptori polimodali fibre C
	durere profundă viscerală	nociceptori viscerali fibre A delta și C
	durere cu senzație de arsură	fibre termice-mecanice (fierbinte) A delta
Durerea ne-nociceptivă (neuropatică sau simpatică)	durere cu senzație de frig	fibre termice-mecanice (frig) C
	Sindrom de durere complexă regională	
	Neuralgia post-herpetică	fără nociceptori
	Durerea membrului fantomă	
	Anestezia dureroasă	

Durerea neuropatică este generată de leziuni la nivelul sistemului nervos și se împarte în: recepționare eronată a stimulului și procesare anormală la nivel central a stimulului nociv. În cazul recepționării eronate a informației în general se produce fenomenul de „wind-up” prin intermediul receptorilor NMDA la nivelul cornului dorsal. Orice leziune acută care durează câteva secunde și produce o injurie la nivelul nervului duce la informații eronate transmise sistemului nervos central.

Ulterior axonul lezat va transmite cronic informații greșite. Apoi se asociază hipersensibilizarea care face parte integrantă a sensibilizării centrale. Durerea neuropatică se asociază și cu alodinia [98].

Organismul răspunde la durere prin multiple reacții printre care se găsește și reacția de stres, care implică o activare a sistemului nervos simpatic. Astfel în cazul durerii va crește nivelul cortizolului, deci hiperglicemie, tahicardie, crește rezistența vasculară, apare hiperventilare cu eventual bronhospasm. De asemenea crește tonusul muscular. În unele cazuri acest răspuns sistemic la durere poate persista și poate menține pacientul într-o stare de șoc [64].

Durerea referită reprezintă durerea simțită la suprafața tegumentului, deși ea vine din altă parte. Mecanismele prin care se explică acest fenomen sunt dermatomerele, convergența fibrelor nervoase aferente la aceeași locație la nivelul măduvei spinării și focalizarea iritabilă. Teoria dermatomerelor explică durerea referită prin originea comună a celor două țesuturi.

Focalizarea iritabilă susține că durerea viscerală odată ajunsă la măduva spinării nu poate fi transmisă direct creierului, ci doar când ajunge simultan și un impuls de la nivelul tegumentului.

Durerea fantomă este o durere iluzorie care este resimțită în cazul membrilor amputate. Deși nu se înregistrează stimuli nocivi, organismul simte durerea în zonele denervate. Posibile cauze ale acestei dureri sunt neuroamele, care se formează la nivelul terminațiilor nervoase libere secționare, neuronii spinali care transmit semnale anormale sau procesări anormale la nivelul cortexului sau talamusului. [112].

Afecțiunile cele mai frecvente cauzatoare ale durerii sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4.

Încadrarea afecțiunilor frecvente în funcție de severitatea durerii [71]

Durere severă	Infarcte/tumori ale SNC
	Repunerea unor fracturi în care există leziuni tisulare întinse
	Ablația totală de canal auditiv
	Fracturi articulare sau patologice
	Pancreatită sau colecistită necrotizantă
	Tumori osoase

	Tromboza aortică
	Durerea neuropatică (blocarea unui nerv/inflamația, hernierea acută a unui disc intervertebral)
	Inflamația extensivă (peritonită, fasciită- mai ales streptococică, celulita)
	Meningita
	Intervenția chirurgicală pe coloana vertebrală
	Leziuni prin arsură
	Amputarea unor membre
	Tromboza și ischemia
	Osteodistrofia hipertrofică
Moderată până la severă	Artrita imuno mediată
	Durerea capsulară datorită organomegaliei
	Ruptură diafragmatică traumatică
	Traume (ortopedice, leziuni tisulare întinse, ale capului)
	Obstrucție ureterală, uretrală, biliară
	Glaucom
	Uveita
	Stadii primare sau în curs de vindecare ale țesuturilor moi
	Torsiune mezenterică, gastrică, testiculară etc.
	Mastita
	Rezecție și reconstrucție pentru îndepărtarea tumorilor și chirurgia ortopedică corectivă (osteotomia, RLCC, artrotomii deschise)
	Panosteita
	Distensia organelor cavitare
	Pleurita
	Înghețul
	Abraziunea /ulcerul cornean
	Boala discului intervertebral
	Peritonita cu abdomen septic
	Cancer oral
	Distocia
Moderată	Leziuni ale țesuturilor moi
	Ovariohisterectomia
	Artroscopia sau laparoscopia exploratorie
	Obstrucția uretrală
	Cistita
Ușoară până la moderată	Osteoartrita
	Boala dentară
	Lacerația superficială
	Drenaj toracal
	Castrarea
	Otită
	Cistita ușoară
Deschiderea abcesului	

2. Afecțiuni asociate fenomenului durerii la nivelul aparatului locomotor

2.1. Osteoartrita câinelui

Osteoartrita se încadrează în categoria afecțiunilor neinflamatorii ale cartilajului articular și este întâlnită la nivelul articulațiilor mobile. Orice artrită prezintă un anumit grad de inflamație, iar osteoartrita se caracterizează prin vindecarea anormală, uneori chiar o degenerare a cartilajului articular [60, 116].

Se formează țesut osos nou pe suprafața și pe marginea cartilajului articular [2, 7]. Fiind o afecțiune la nivel articular, sunt implicate și alte

structuri în afară de cartilajul articular, cum sunt țesutul osos subcondral, sinovia și țesutul adipos [21].

Osteoartrita poate fi primară sau secundară. Cea primară este idiopatică și apare în cursul procesului de îmbătrânire, fiind un defect structural, cea secundară este însă mult mai frecventă și constă în modificări apărute ca urmare a unor displazii sau rupturi de ligamente sau alte modificări anatomice articulare sau boli inflamatorii sau infecțioase [5, 7, 35].

Prognosticul este grav, deoarece osteoartrita este incurabilă. Durerea și imobilitatea sunt semnalmente comune ale acestei afecțiuni.

2.1.1. Patofiziologia

Structura normală a cartilajului articular conține puține condrocite încorporate în apă, colagen și proteoglicani. Această structură reprezintă matricea. Proteoglicanii sunt legați prin acid hialuronic și sunt formați din glicozaminoglicani și proteina de bază [21, 44, 73].

Patofiziologia acestei afecțiuni constă în îngroșarea cartilajului articular, care devine puțin rezistent la presiune și pierde din capacitățile de elasticitate. Afecțiunea rezultă prin suprasolicitarea nefiziologică la nivel articular, deci secundar, sau prin modificarea structurii cartilajului în mod primar, cum ar fi eliberare de mediatori ai inflamației și enzime distructive [24, 28, 116]. Cartilajul articular se va eroda și ulcera în final. Inițial se înmoaie și sunt produse mai multe componente ale cartilajului, până nu se mai poate regenera. Procesul anabolic este stimulat de IGF-1, IGF-2 și TGF- β [21].

Condrocitele produc proteoglicani și colagen dar apoi se degradează matricea extracelulară și apare moartea celulară. Mai întâi straturile superficiale sunt degradate, apoi tot mai multe straturi. Totodată apar fisuri care pot pătrunde chiar până la țesutul osos subcondral. Se vor forma osteofite și entesofite. Lichidul sinovial nu are calitatea corespunzătoare iar lubrifierea nu este adecvată [116]. De asemenea se alterează rețeaua fibrilară de colagen, condrocitele și proteoglicanii din matrice, care este de fapt etapa primară moleculară a procesului de degradare cu creșterea procentului de apă. În jurul matricei condrocitele proliferază excesiv și își cresc rata de metabolism. Celulele B și T din limfonoduri sunt implicate în generarea artritei.

Mușchii, ligamentele și tendoanele vor fi și ele implicate. Modificarea acestor straturi poate duce la desprinderea unor fragmente, care cauzează inflamație locală.

Moleculele implicate sunt IL-1, TNF α , IL-17, IL-18 care induc producerea metaloproteinazelor de matrice și a altor enzime proteolitice. IL-1 β este inițiatorul procesului catabolic. În final se formează osteofite care sunt cauza durerii, împreună cu fibroza tisulară și inflamația locală la nivelul cartilajului articular. (Figura 1.) [21, 35,

42]. La nivelul cartilajului articular în condrocite se exprimă COX-2 și se produce PGE2 ceea ce explică efectul benefic al antiinflamatorilor nesteroidieni. Totodată la nivel articular intervin speciile reactive ale oxigenului (anionul superoxid, peroxidul de hidrogen, radicalii hidroxil) și radicalii liberi ai nitrogenului.

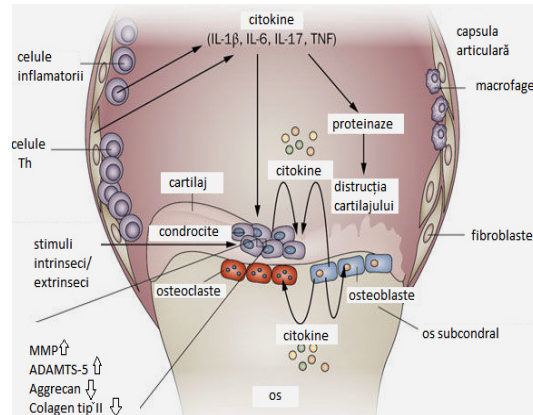


Figura 1. Rolul citokinilor proinflamatorii (modif.) [40]

Stresul oxidativ are rol major în degradare. Radicalii liberi derivați din oxigen influențează negativ mai ales mitocondriile, oxidează componenții matricei extracelulare și matricea metaloproteinazelor iar cei ai nitrogenului induc în mare parte eroziunea cartilajului articular.

Prin iNOS se produce NO care induce apoptoza condrocitelor și degradarea aggrecanului. Aggrecanul este de asemenea degradat de enzimele specifice, dintre care cea mai importantă este ADAMTS-5. Are loc catabolismul cartilajului [51].

Metaloproteinazele 1 și 13 sunt capabile să degradeze triplu helixul intact al colagenului II. Peroxidarea acizilor grași polinesaturați Omega3 și Omega6 duce la formarea produsului final aldehydic 4-hidroxy-nonenal (HNE), moleculă implicată în stresul oxidativ, apoptoză, proliferare și inflamație. Degradarea cartilajului este specifică canin [51].

Modelele experimentale arată că există o susceptibilitate pentru dezvoltarea afecțiunii, după care intervin factorii determinanți. Dezvoltarea bolii depinde de factori genetici, vârstă (este modificat metabolismul condrocitelor), greutate corporală (influențează mecanic prin suprasolicitare și umoral prin creșterea nivelului TNF, IL-6, leptinei circulante), sex (castrarea pare să influențeze apariția

osteoartritei la nivelul anumitor articulații), dietă și de modul de viață. [39, 82, 102]. Cercetări noi au arătat că metabolismul lipidic și al colesterolului pare să influențeze osteoartrita genunchiului [37, 40].

Membrana sinovială a capsulei articulare nu este un strat continuu de fibroblaste și celule de tip macrofag deși poartă denumirea de membrană. Elucidarea modificărilor în cadrul sinovitei ar putea explica producerea vililor. Sinovita reprezintă o parte integrantă a tabloului clinic al osteoartritei în cazul câinelui și a durerii în această afecțiune. Membrana sinovială este atunci compusă din limfocite T și B, macrofage, complexul major de histocompatibilitate, celule dendritice și plasmatice [70].

Aceste macrofage par să dețină un rol important în generarea IL-1 β și TNF- α și eliberarea colagenazei și a enzimelor hidrolitice.

Osteofitele și osteocondrofitele nu sunt obligatoriu legate de procesle patologice descrise mai sus, dar se asociază des cu degradarea cartilajului [21].

Osteoartrita se manifestă la câine adesea prin imobilitatea articulațiilor și este mai des întâlnită față de artrita reumatoidă. Durerea la nivel articular este surdă și nelocalizată. Ea este generată de imbalanța între activitatea condroblastelor și condroclastelor [53].

Durerea este recepționată de nociceptori cu legătură pe fibre A β , A δ și C. Nu există receptori de durere în cartilajul articular. Totuși o inflamație poate produce sensibilizarea periferică și recrutarea nociceptorilor silențioși (prin mediatori cum sunt: TNF- α , IL-6, PGE₂, PGI₂, bradikinina, substanța P, serotonina, galanina, neuropeptidele Y). Astfel se schimbă complet reacția acestui sistem la viitori stimuli nocivi [98].

Acest lucru duce la apariția hiperalgeziei, care prin recrutarea și coaptarea mai multor nociceptori va mări intensitatea durerii. Un alt proces care intervine în generearea, procesarea și intensificarea durerii de la nivel articular este sensibilizarea centrală, care poate fi evidențiată prin biomarkeri precum reflexul de retragere nociceptivă și sumarea temporală [48].

Este influențată printre altele și de enzimele COX, care pot fi inhibitate cu succes. Sensitivizarea centrală este implicată în

scăderea pragului de durere la stimuli mecanici și termici în alte puncte mai îndepărtate de articulația afectată. Ea pare să dețină un rol cheie în progresarea proceselor degenerative la nivel articular [21, 100].

2.1.2. Diagnosticul

Diagnosticul se pune cu ajutorul anamnezei. Precum descris mai sus osteoartrita poate fi cauzată primar de laxitate articulară sau de fracturi. Dacă nu există o astfel de cauză este idiopatică. Cauzele și diagnosticul osteoartritei canine se aseamănă cu cea umană [207].

Acest lucru se întâmplă destul de des la nivelul articulațiilor metacarpofalangiene a câinilor cu vârste înaintate. Anamneza este variată și include simptome generale, cele mai frecvente fiind: oboseala, reducerea activității, refuzul de a colabora cu proprietarul, șchiopătură, încordare musculară și atrofie musculară. Trebuiește întrebat proprietarul și de posibilă meteo-sensibilitate și de răspunsul la tratamente deja administrate. În general boala se agravează treptat cu trecerea timpului iar durerea poate fi de la moderată la severă.

Este esențială implicarea proprietarului în evaluarea durerii cronice [14, 15, 21].

Evaluarea durerii în osteoartrită este complexă și este nevoie de o serie de teste validate pentru câini pentru a realiza acest lucru.

Important este însă ca aceste teste să fie sensibile la modificări subtile care diferențiază pacienți cu osteoartrită față de cei fără.

Managementul terapeutic al osteoartritei depinde în mare măsură de validitatea acestor mecanisme de stadializare a bolii respectiv de măsurare a bolii, deoarece majoritatea testelor sunt subiective. Orice scală de analiză ar trebui să poată detecta existența durerii și să o cuantifice ca severă sau moderată [104].

Există o multitudine de chestionare care ajută la stadializarea bolii.

Indexul ortopedic canin (COI) este un chestionar prin care proprietarul poate evalua șchiopătura, imobilitatea, analiza mersul câinelui și calitatea vieții [21]

Durerea în osteoartrită poate fi evaluată cu ajutorul *scorului vizual analog (VAS)* sau prin

metoda unidimensională Likert validată în medicina umană.

Scala vizuală analogă are 100 mm și marchează la 0 termenul "fără durere" iar la 100 termenul "durere severă". O îmbunătățire de 20% a valorilor obținute cu VAS în cazul osteoartritei se corelează cu o îmbunătățire clinică vizibilă a stării pacientului. (figura 2)

Se mai utilizează ca teste subiective de evaluare scorul numeric de evaluare (NRS) și scala simplă descriptivă (SDS).

Acestea sunt metode unidimensionale la fel ca metoda Likert și sunt bazate pe evaluarea comportamentului.

Aceste teste oferă rezultate foarte variabile.

Cele mai multe studii efectuate cu ajutorul VAS analizează interrelația între valorile durerii obținute prin intermediul acestei scale și nu analizează relația între rezultatele obținute prin VAS și starea clinică a pacientului.

NAS nu are posibilitatea să determine componenta psihologică a durerii. SDS este dificil de utilizat în durere cronică, deoarece se axează pe evaluarea șchiopăturii pacientului, care este relevantă în cazul durerii postoperatorii. Această evaluare nu corelează șchiopătura cu gradul de durere resimțit de pacient.

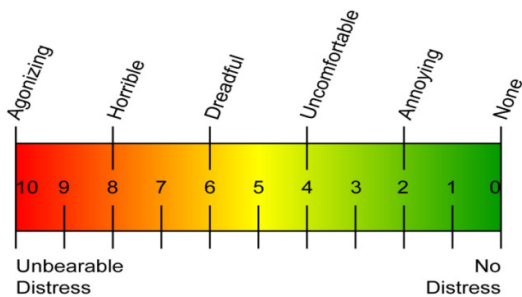


Figura 2. VAS pentru durere [129]

O scală preluată din medicina umană care apare sub formă VAS, NRS sau SDS este *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*, care evaluează șchiopătura ca semn al durerii, simptom care nu întotdeauna este corelat cu durerea.

Testul Client-specific outcome measures (CSOM) analizează starea pacientului prin intermediul proprietarului care evaluează starea în timpul activităților zilnice. În acest caz se compară starea animalului înainte și după administrarea analgezicului iar proprietarul

trebuie să numească activitatea, locul și timpul în care s-a modificat comportamentul.

Anamneza în acest caz este foarte importantă. Inventarul scurt al durerii canine (Canine Brief Pain Inventory-CBPI) se utilizează pentru evaluarea durerii în osteoartrită și cancer. Proprietarii sunt cei chestionați referitor la durere, comportament și calitatea vieții. În principal se determină severitatea durerii [31].

Indexul Helsinki pentru durere cronică (Helsinki Chronic Pain Index-HCPI).

Pe o scală de la 1 la 5 proprietarii câinilor cu osteoartrită diagnosticată radiologic și clinic răspund la întrebări legate de mobilitatea animalului lor. Există și un HCPI psihometric dar numai în limba finlandeză.

Alte teste utilizate sunt

Chestionarul Glasgow University Veterinary School (folosit în durere cronică în osteoartrită), *Liverpool Osteoarthritis Clinical Metrology Instrument* (utilizat în osteoartrita cotului), *Glasgow Composite Measures Pain Scale* (utilizat pentru durere acută, în cazul durerii postoperatorii), *Glasgow Short Form* (un format scurtat pentru a putea fi aplicat în practică), *University of Melbourne Pain Scale* (analizează durerea acută postoperatorie).

O categorie foarte importantă de teste obiective este reprezentată de analiza mersului. Aceasta studiază mișcarea membrilor cu ajutorul plăcilor de forță, drumurilor amenajate sensibile la presiune, benzilor de alergat și sistemelor optoelectronice digitale.

Măsurătorile kinetice se bazează pe înregistrarea diferitelor puncte de la nivelul membrului animalelor și traspunerea digitală a șchiopăturii animalului. Apoi pot fi efectuate diferite măsurători.

Drumurile amenajate sensibile la presiune (figura 3) pot determina forța care revine fiecărui membru, cât este de utilizat.

Analiza mersului (figura 4) are probleme atunci când coexistă artroze la nivelul mai multor articulații și nu oferă informații legate de comportamentul animalului [104].

Metode suplimentare de evaluare a durerii și respectiv de diagnostic sunt camerele video termice, dolorimetrele, accelerometrele (figura 5) [45].



Figura 3. Analiza mersului – un câine ghidat peste plăci de forță încorporate într-un drum amenajat de 6m lungime. Se înregistrează semnale ale electromiografiei de suprafață, forțele GRF și informații cinematice. Sunt înregistrate simultan date despre flexori, extensori, GRF vertical de vârf, unghiuri articulare și mișcările fiecărui membru [132].

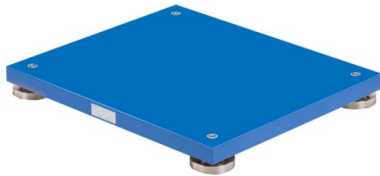


Figura 4. Placa de forță Kistler [130]

Diagnosticul radiologic se bazează pe evidențierea osteofitelor și entesofitelor la nivel articular. Tot cu ajutorul radiografiei se poate evidenția efuziunea, tumefierea țesuturilor moi, scleroza subcondrală, mineralizarea intra-articulară sau chisturile subcondrale.

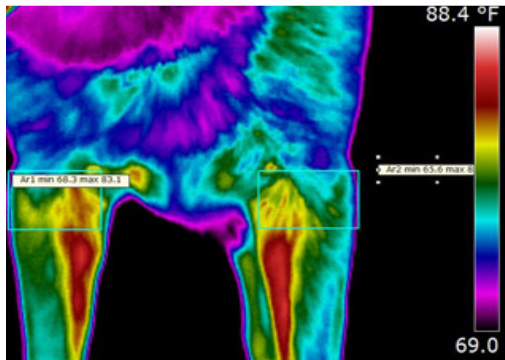


Figura 5. Artrita cotului - imagine termică [127]

Acest lucru este ușor de utilizat în stadii avansate ale oseoartritei mai ales în osteoartrita șoldului [46, 107-109].

În medicina veterinară se încearcă punerea în evidență a osteofitelor, care pot fi considerate indicatori ai oseoartritei, dar stadializarea bolii este dificilă doar pe baza evidențierii acestora [80].(figurile 6 și 7).

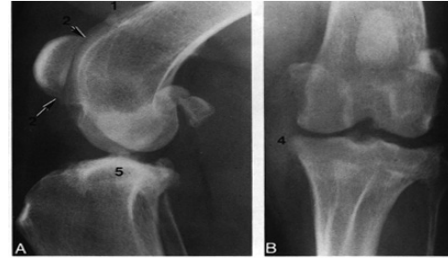


Figura 6. A.- vedere latero-laterală a articulației genunchiului, 1. Osteofite proximale pe trochlea femurală, 2. Osteofite proximale și distale pe patelă, 5. Scleroză proximală la nivelul tibiei; B.- vedere cranio-caudală a articulației genunchiului, 3. Osteofite pe trochlea femurală, 4. Osteofite proximale pe tibia [126].

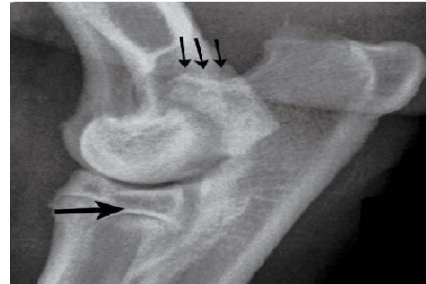


Figura 7. Vedere mediolaterală a articulației cotului. Săgeata mare neagră - proces coronoid medial cu margine proximală neclară, Săgeți subțiri negre - osteofite pe marginea dorsală a procesului anconei [130].

Radiografiile și constatările radiografice nu sunt echivalente cu gradul durerii unui câine [28]. De asemenea se utilizează în diagnostic metodele mai avansate, cum sunt RMN-ul și CT-ul. Rezonanța magnetică nucleară este adecvată pentru studiul articulațiilor, deoarece ea oferă informații despre starea cartilajului, a ligamentelor, a meniscurilor și a membranelor sinoviale. Deoarece cartilajul articular al câinilor este foarte subțire, nu toți magnetii îl pot pune în evidență, dar se pot analiza celelalte structuri.

Există RMN-ul intensificat cu gadolinium cu ajutorul căruia se pot realiza studii cu privire la conținutul de glicozaminoglicani al cartilajului articular. CT-ul se utilizează mai puțin, deoarece nu oferă informații despre structurile adiacente neosoase, însă articulația cotului, carpiană și tarsiană care sunt complexe pot fi foarte bine analizate prin această tehnică.

Dar CT-ul de contrast la nivelul articulației genunchiului este folositor pentru detectarea stării meniscurilor. Remodelarea osoasă poate fi pusă în evidență prin scintigrafie cu tehniciu^{99m} cuplat cu un "carier" difosfonat. Un os în curs de remodelare prezintă cristale mari de

hidroxiapatită de care se poate lega „carierul” difosfonat [21].

Artroscopia (figura 8.) este în momentul de față metoda ideală și este considerată gold-standard pentru a stadializa osteoartrita și pentru a evalua cartilajul articular [21, 56, 81].



Figura 8. Săgețile albe-Eroziunea cartilajului la nivelul articulației cotului - vedere artroscopică [130]

Analiza lichidului sinovial este utilă pentru a constata modificările inflamatorii și celulele mononucleare. Cantitatea de hialuronan în lichidul sinovial este crescută la câinii cu osteoartrită [21, 117].

2.1.3. Tabloul clinic

Proprietarii se prezintă în general datorită oboselii manifestate de câinele acestora.

Ei nu mai dorește să parcurgă aceleași distanțe, este încordat, articulațiile sunt imobile, apare șchiopătura. Mersul se modifică substanțial. Unii câini merg ridicând ambele membre posterioare deodată. Neutilizând membrele sau anumite membre în mod fiziologic apare atrofia musculară. Uneori se sesizează tumefierea articulației. Articulațiile afectate nu mai pot fi flexate la gradul normal, pot crepita și sunt în general dureroase. La nivelul articulațiilor apar fibroze și efuziuni [21, 80].

2.1.4. Tratamentul

Osteoartrita este per ansamblu o boală incurabilă. De aceea ea trebuie abordată din mai multe direcții, esențială fiind restabilirea echilibrului pacientului. Tratamentele care vor produce modificări în fiziopatologia bolii și vor face reversibile unele procese sunt de domeniul

cercetării și nu au fost încă gasite sau implementate [90, 91].

Scorul BCI (Body Condition Scoring) e un bun indicator gradului de obezitate al animalului. Obezitatea este un factor predispozant al osteoartritei. Deși efortul fizic poate genera durere acută, științific nu s-au evidențiat corelări între creșterea efortului fizic pentru reducerea obezității și durerea acută [21, 41].

Tratamentul medicamentos constă în două mari categorii: medicația cel mai des folosită de medicii veterinari, anume cea contra durerii acompaniată de tratamentul chirurgical și medicația modulatorie, care intervine în procesele patologice la nivel articular [13, 17, 18, 21, 29, 36, 54, 67, 80, 89].

Reprezentarea schematică a managementului osteoartritei este redat în fig. 9.

Cele mai frecvent folosite medicamente împotriva durerii în osteoartrita canină și umană sunt antiinflamatorii nesteroidiene (AINS).

Aceste medicamente includ derivații acidului carboxilic sau salicilic, indolii, acizii propionici, fenamații, oxicamii, acizii enolici și coxibi [52]. Mecanismul de acțiune al antiinflamatorilor nesteroidiene constă în intervenția la nivelul metabolismului acidului arahidonic, prin inhibiția producției de prostaglandine. Oxidarea acidului arahidonic este procesul primar prin care se formează prostaglandina PGG₂, după care are loc peroxidarea acesteia la PGH₂. Prostaglandinele sunt produse de enzimele ciclooxigenaze (COX), care sunt prezente în multiple țesuturi [66].

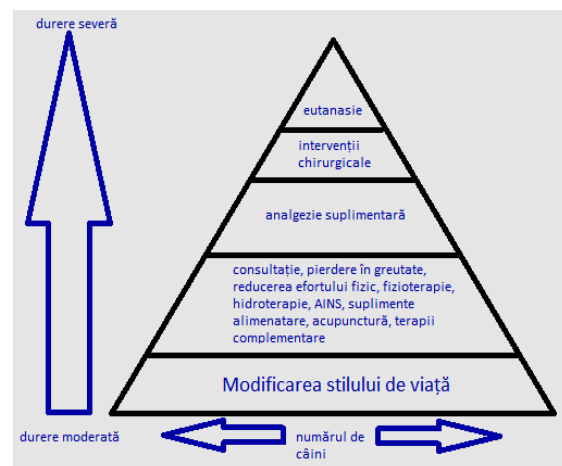


Figura 9. Managementul osteoartritei-schemă după Johnston și Tobias 2018, modificată [52]

COX-1 intervine în protecția mucoasei stomacale și prin producerea în endotelii intervine în agregarea plachetară și este un component celular uzual, iar COX-2, forma ce poate fi indusă, are rol în inflamație și durere.

Studiile noi arată că ambele forme pot fi induse dar se și găsesc în celule ca și componente constitutive. Probabilitatea efectelor secundare depinde de raportul între inhibiția COX-1 și COX-2. Efectele inhibiției COX-1 pot fi toxicoza renală, iritații și ulcere stomacale [66].

Aspirina și indometacina acționează mai ales la nivelul COX-1 și produc cele mai puternice efecte secundare la nivelul mucoasei stomacale.

Eicosanoidale produse de COX-1 sunt PGE2 și tromboxanul A2 PGE2 activează nociceptorii și produce vasodilatație. În stomac secreția de acid gastric este scăzută, secreția de mucus crescută iar în duoden secreția de bicarbonat este crescută. Acțiunea inhibitorie a medicamentelor doar pe COX-1 are efect anticoagulant prin tromboxanul A2.

Inhibiția COX-1 de la nivelul cortexului cerebral poate induce efecte centrale contra durerii iar inhibiția exclusivă a COX-2 are efecte coagulante prin efectul antagonist cu tromboxanul A2 PGE2 și prostaciclina (PGI2) intervin în fiziologia renală, deoarece cresc secreția de renină și este inhibată resorbția sodiului [20, 22, 114].

Forma COX-3 există la nivelul cortexului cerebral și în periferie dar are importanță redusă. Al doilea mecanism de acțiune se bazează pe inhibiția lipooxigenazei (LOX).

Metabolismul acidului arahidonic produce pe calea LOX leucotriene, care produc inflamație prin recrutarea neutrofilelor, eozinofilelor și limfocitelor, pe lângă creșterea permeabilității vasculare, vasoconstricției și bronhococonstricției. Una din cele mai importante leucotriene din punct de vedere al hiperalgeziei este LTB4. Un inhibitor al căii LOX este tepoxalinul. Prin inhibarea COX există o supraproducție LOX, care fiind neinhibată produce în continuare durere. De aceea ar fi nevoie de medicamente care inhibă COX/LOX, care ar reprezenta un tip nou de AINS [69].

Se mai studiază efectele AINS asupra transducției semnalelor mediate de proteina G,

mecanism independent de prostaglandine [20, 52].

De asemenea se pare că AINS au acțiune și asupra canalelor de sodiu, potasiu și calciu. La efectele secundare ale AINS și implicit probabilitatea acestora se face referire prin fracția inhibitorie COX-1/COX-2. Această fracție exclude efectele secundare renale și hepatice și indică siguranța medicamentelor privind mucoasa gastrică și intestinală sănătoasă. Majoritatea studiilor nu au evaluat fracția prin studii farmacocinetice și farmacodinamice pe modele in vivo, de aceea există o mare variabilitate între rezultatele obținute și aplicabilitatea clinică este grea. Medicamentele admise pentru utilizare cronică în cazul osteoartritei la câini conțin următoarele substanțe active:

- categoria acizilor propionici – carprofen,
- acizilor carboxilici – etodolac,
- coxibii – deracoxib, robenacoxib,
- firocoxib,
- mavacoxib,
- oxicamii – meloxicam,
- derivații de pirazonon – fenilbutazona,
- derivații acidului hidroxamic – tepoxalin.

Carprofenul nu își păstrează activitatea pe o perioadă mai lungă după stoparea administrării [21, 100].

Alte medicamente contra durerii sunt opioidele orale și tramadolul. Tramadolul are un singur metabolit activ la câine și acesta este de foarte scurtă durată. De asemenea pot fi utilizate gabapentinul și amantadina. Cele două se folosesc în principal în durere cronică și neuropatică și pot fi asociate altor medicamente contra durerii.

Corticosteroidele sunt contraindicate în cazul combinării cu AINS, deoarece acționează la nivelul fosfolipazei, împiedicând formarea acidului arahidonic și implicit a mediatorilor inflamației. Combinarea cu AINS crește riscul efectelor secundare. Corticosteroidele modifică acțiunea limfocitelor, împiedicând migrarea acestora la locul lezării [6].

Medicamentele modulatorie sunt puține, deoarece există restricții în încadrarea lor în această categorie.

Pentosan polisulfatul este un astfel de medicament, care provine din fag și este un

glicozaminoglican semisintetic. De asemenea se poate utiliza un inhibitor al IL-1 β precum un compus de diacerină [52, 90, 97, 99].

Tratamentul intraarticular se pot administra opiodie și corticosteroide, morfina respectiv triamcinolonul.

Corticosteroidele nu se pot utiliza pe lungă durată la nivel intraarticular, deoarece pot avea efecte toxice asupra condrocitelor [128].

Tratamentul nutrițional constă în administrarea de nutraceutice sau de alimentație funcțională [130].

Nutraceuticele sunt reprezentate de suplimente alimentare:

- condroitin sulfatul (extract de rechin sau de agenți din țesuturile bovine),
- glucozaminsulfatul (chitină, crabi, creveți),
- acizii grași esențiali,
- complexul avocado-soia nesaponificabil,
- extractul din midii cu buze verzi și
- proteina din lapte.

Condroitin sulfatul acționează la nivel enzimatic lipozomal, inhibând distrucția cartilajului, chemotaxia și fagocitoza. Nu este însă clar demonstrat, dacă toată cantitatea de condroitin sulfat ingerată ajunge intactă în cartilajul articular [60, 61, 71, 82].

Glucozamina are rol antiinflamator mai redus, deoarece el intervine în producerea colagenului, a proteoglicanului monomeric.

Glucozamina se găsește sub forma de sulfat și hidrocilorid. Este cunoscut faptul că glucozamina sub formă de sulfat se absoarbe în mai mare măsură. Forma sulfat se absoarbe după ingestie în proporție de 90%.

Forma hidrocilorid are biodisponibilitate mai redusă și totuși majoritatea produselor veterinare conțin această formă, deoarece acestea vor conține mai multă glucozamină per g. Forma sulfat este adesea combinată cu NaCl sau KCl, ceea ce crește riscul efectelor secundare în cazul pacienților cu alte afecțiuni cardiace sau renale. Tratamentul cu produse nutraceutice trebuie să fie de lungă durată [19, 71, 99].

Conform unui studiu realizat de Impellizzeri, Tetrick, Muir (2000) realizat la câini, pierderea în greutate cu minim 10% a condus la reducerea șchiopăturilor la pacienți diagnosticați cu osteoartrită. S-a utilizat o dietă care acoperea

60% din necesarul caloric pentru greutatea inițială [19, 50]. Reducerea greutății la câini ajută la minimizarea riscului dezvoltării afecțiunii iar greutatea corporală excesivă este o cauză a osteoartritei [19, 24, 36, 37, 38, 56, 57].

Reducerea cantității ingerate conduce la pierdere în greutate, totuși se recomandă utilizarea unei diete cu conținut redus în grăsime și energie dar mai crescut în proteine și microelemente. În acest mod organismul poate evita deficiențele și pierderea în greutate este mai constantă. Suplimentarea fibrelor în dietă reduce senzația de foame iar suplimentarea cu L-carnitină crește rata de retenție a nitrogenului și reduce procentajul de grăsime corporală. Controlul regulat al greutății corporale este implicit necesar pentru ajustarea dietei [19, 20-22, 42, 50, 66, 81, 104, 105, 114, 116, 123, 126, 124, 128, 129, 133].

2.2. Displazia de șold

Constă în dezvoltarea anormală a articulației șoldului, incompletă și inadecvată pentru suportarea greutății animalului. Se localizează de obicei bilateral. Este în general o afecțiune ereditară și constă în modificări ale acetabulului și ale capului femural în perioada de creștere, care se deformează. (marginea dorsală a acetabulului prezintă o dezvoltare redusă, capul femural se aplatizează, acetabulul devine mai puțin concav.

Diagnosticul se stabilește urmărind:

- stabilirea rapoartelor articulare (congruența și coaptarea dintre capul femural și acetabul)
- evaluarea capului și colului femural
- evaluarea acetabulului și cavității acetabulare

Instabilitatea articulară, subluxația, apoi deformările și incongruența vor duce la artroza articulației șoldului.

Disconfortul asociat laxității articulare apare în general la animale tinere în vârstă de patru până la opt luni. În general, odată cu îngroșarea capsulei, fibrozei periarticulare și vindecarea microfracturilor marginii dorsale acetabulare, apare o îmbunătățire a stării generale datorată stabilității șoldului. Disconfortul la animalele în vârstă se datorează evoluției osteoartritei [3,27, 27, 94].

2.3. Artrita septică

Reprezintă o inflamație cauzată de pătrunderea și multiplicarea bacteriilor la nivel articular. Agenții bacterieni cel mai des întâlniți sunt stafilococii (*Staphylococcus intermedius*), streptococii hemolitici și coliformele. Cauze ale artritei pot fi de asemenea virusuri, clamidii, protozoare, micoplasme și fungi.

2.3.1. Patofiziologia

Datorită pătrunderii bacteriilor pe cale hematogenă se produce inflamația locală la nivel articular, cu aflux de neutrofile, producerea de necroze și în final distrugerea matricei și a colagenului la nivelul cartilajului articular prin reacția complexă a sistemului imunitar.

De cele mai multe ori reacțiile enzimatice produc eroziune ososă și afectează țesutul osos subcondral. Bacteriile pot fi introduse la nivel articular și prin operații, plăgi deschise sau penetrante. Infecția poate pleca și de la nivel osos sau prin soluții de continuitate.

De obicei în procesul infecțios este implicată o singură articulație, dar în cazul poliartritelor septice pot fi implicate mai multe articulații. Poliartritele septice sunt urmarea transmiterii infecției de către cățele la pui sau apar în cazul pacienților cu sistem imunitar inapt. Eroziunea articulară poate continua după eliminarea bacteriilor din articulație și se poate forma fibrină, care împiedică schimburile normale la nivelul cartilajului articular.

2.3.2. Diagnosticul

Se bazează pe semnele clinice, analiza fluidelor articulare și examenul bacteriologic al lichidului articular.

Radiografic se evidențiază îngroșarea capsulei articulare și mărirea spațiului intraarticular. Mai târziu se pot observa modificări osoase, cum sunt erodarea osului subcondral și calcificarea distrofică. Spațiul intraarticular se va îngusta, se pot forma osteofite.

2.3.3. Tabloul clinic

Cuprinde semne tipice precum efuziunea articulară, tumefierea articulară, șchiopătura, febră.

2.3.4. Tratamentul

Constă pentru început în administrarea amoxicilinei cu acid clavulanic (12-25 mg/kg 3x/zi) sau cefalexinei (20-40 mg/kg 3x/zi) apoi în administrarea antibioticelor conform antibiogrammei pe o durată de 6-8 săptămâni, lavajul articular poate fi o măsură necesară cu ajutorul artroscopiei sau artrotomiei în cazul artritelor septice postoperatorii sau a celor netratate pe perioadă îndelungată. În primele 48-96 de ore este recomandabil ca antibioticele să se administreze intramuscular sau intravenos. Este esențială inițierea tratamentului durerii după modelul utilizat în cazul osteoartritei. Antibiotice utile în cazul artritei septice sunt:

- cefalexina (11-33 mg/kg po., 3x/zi),
- doxiciclina (5-10 mg/kg po., 2x/zi),
- enrofloxacină (2,5-10 mg/kg po., 2x/zi).

În cazul infecției cu bacterii anaerobe se recomandă utilizarea metronidazolului. Există și posibilitatea unui tratament local intraarticular cu bureți impregnați cu gentamicină care nu va rezulta în artrită chimică. Aceasta este o soluție pentru infecții cu bacterii rezistente și în care un tratament sistemic cu gentamicină nu este recomandabil din cauza nefro- și ototoxicității.

În multe cazuri va fi necesară artrotomia sau artroscopia și lavajul articular. Infecția cu *Staphylococcus aureus* metilicilin-rezistent (MRSA) necesită plasarea pacientului în izolator unde se va iniția tratamentul intraarticular, administrarea sistemică de genatmicină și clindamicină [47, 82, 85].

2.4. Artrita imuno-mediată

Este cauzată de depozitarea complexelor imune la nivel articular și în general nu sunt erozive. În această categorie se încadrează:

- poliartrita cauzată de lupusul eritematos sistemic,
- poliartrita idiopatică,
- poliartrita reactivă și
- poliartritele asociate raselor, precum și
- poliartrita imunomediata asociată bolii gastrointestinale
- și cea asociată neoplaziei.

Artritele erozive sunt mai rare. Artrita reumatoidă canină este o astfel de artrită

erozivă, unde țesutul de granulație distruge cartilajul și erodează țesutul subcondral. Altă artrită erozivă este poliartrita Greyhound-ului. Adesea simptomele artritei imunomediata nu sunt singulare, ci manifestarea unei afecțiuni multisistemice cu depunere de complexe imune. Există o predispoziție genetică pentru această boală.

2.4.1. Tabloul clinic

Este reprezentat de durere articulară și tumefiere de obicei simetrică, șchiopătură alternantă, febră și rigiditate articulară. Mai pot interveni depresia și anorexia. În general sunt afectate mai multe articulații deodată.

Crepitația și instabilitatea articulară acompaniază în cazul poliartritelor erozive semnele osteoartritei. De asemenea pot apărea luxația și subluxația. Diferențierea față de osteoartrită se poate realiza și prin faptul că rigiditatea articulară nu dispare după câteva momente după inactivitate îndelungată. Lupusul eritematos este acompaniat și de semne caracteristice sistemice.

2.4.2. Diagnosticul

Se realizează prin examenul radiologic (îngustarea spațiului articular, osteofitoză, fibroză), analiza lichidului sinovial, teste serologice pentru anticorpi antinucleari și determinarea factorului reumatoid.



Figura 10. Artrită reumatoidă în fază avansată la un Cairn Terrier de 12 ani. Se observă eroziunea osului subcondral, rugozitățile și eroziunile pe suprafața articulară, modificarea spațiului articular, demineralizarea epifizelor și deformarea articulară.

2.4.3. Tratamentul

Se realizează prin imunosupresie sau eliminarea cauzei, dacă este posibil. Tratamentul se împarte după formele

nonerozive și cele erozive. Formele nonerozive și erozive se tratează inițial cu prednisolon 1-2 mg/kg po 2x / zi și se încearcă reducerea graduală a dozei la 1mg/kg fiecare a doua zi.

Esențială în decizia reducerii dozei este analiza fluidului sinovial, în care leucocitele trebuie să scadă sub 4000 de celule/ μ L. AINS se utilizează pentru controlul semnelor clinice și pot fi administrate pe durată îndelungată. Utilizarea medicamentelor citotoxice este limitată la cazurile care nu răspund tratamentului inițial dozajul poate fi vizualizat în următorul tabel: tabelul 5.

Tabelul 5.

Medicamentele citotoxice utilizabile în artrita reumatoidă

Ciclofosfamida	50 mg / m ² la 48 de ore alternând cu prednisolonul, maxim 12 - 16 săptăm. sau 1,5 - 2,5 mg / kg po 1x / zi, 4 zile consecutive pe săptămână,
Azatioprina	2 mg / kg po 1 x/zi, 14-21 zile apoi 1-2 mg / kg / fiecare a doua zi timp de 1 lună până după vindecare
Metotrexat	2,5 mg / m ² , po, 1 x / zi

În cazul artritei reumatoide se mai poate utiliza aurotioglucoza ca injecție intramusculară săptămânală [47, 61, 85, 125].

2.5. Traumatismele articulare ale câinelui

În această categorie se încadrează ruptura ligamentelor cruciate, luxația și fractura tarsiană, luxația de șold, fracturile articulare și ruptura ligamentului palmar carpien.

2.5.1. Ruptura ligamentului cruciat cranial sau caudal

Funcția ligamentul cruciat cranial este de a stabiliza articulația femuro-tibio-patelară pentru a limita alunecarea cranială a tibiei [93].

Ligamentul cruciat cranial este alcătuit dintr-o structură multifasciculară a cărei component de bază este colagenul. În structura acestui ligament se găsesc mai multe fascicule ondulate iar acestea sunt formate din 1-10 fascicule subunitare a căror structură este alcătuită din mănunchiuri de colagen [122, 125].

Aranjamentul fibrelor de colagen nu este paralel cu axul longitudinal al ligamentului pe toată lungimea acestuia. Un exemplu ar fi în zonele de inserție osoasă unde celulele condroidale penetrează structura ligamentului

[1]. În zona în care cele două ligamente cruciate se intersectează fibrele de colagen sunt mult mai dense decât în restul ligamentului și sunt orientate tangențial la suprafața ligamentului [39]. Ambele ligamente cruciate sunt acoperite de o membrana sinovială [4].

Ruptura acută a ligamentului cruciat cranial se întâmplă ca urmare a unui accident dar de cele mai multe ori este consecința unei proces cronic degenerativ [83].

Patofiziologic afecțiunea debutează cu degenerescențe locale, care după instalarea inflamației vor determina inițial o ruptură parțială apoi una completă. Meniscurile sunt și ele adesea implicate în procesele degenerative și se va dezvolta artrita. Lezionarea meniscurilor duce la durere pronunțată. De aceea în cazul rupturii totale a lig. cruciat cranial se poate palpa deja o atrofie musculară. Unele studii întăresc afirmația că instabilitatea articulară este mai pronunțată în faza inițială și odată cu apariția fibrozei articulația devine mai stabilă. Totuși îngroșarea capsulei articulare și osteofitele depuse nu sunt suficiente pentru a înlătura șchiopătura. Țesutul ligamentului cruciat este colagenic dens iar matricea extracelulară conține predominant colagen de tip I. Fibroblastele se așează paralel între fasciculele fibrelor de colagen. După ruptură nu se formează o cicatrice reparatorie și se pierd din fibroblaste. Ruptura ligamentului cruciat caudal este rară [23, 27, 47, 84].

2.5.1.1. Tabloul clinic

La examinarea fizică a câinelui cu afecțiunea ligamentului cruciat cranial, în faza acută, acesta poate prezenta la membrul pelvin schiopătură unilaterală sau bilaterală. În cazul schiopăturii bilaterale câinii încearcă să transpună centrul greutatei corpului în sens cranial, scutind astfel membrele pelvine de suprasolicitare. În cazul schiopăturii unilaterale rotirea externă a membrului afectat de obicei este evidentă când animalul este în mișcare.

De asemenea la câinele șezând poate să apară rotația externă a membrului afectat și flexia redusă genunchiului în comparație cu membrul contralateral [83].

Chiar dacă în faza acută, după leziunea ligamentului cruciat cranial, schiopătura este

evidentă, de cele mai multe ori aceasta dispare în 2-3 săptămâni și revine abia după câteva luni, care este deja rezultatul afectării secundare a meniscului [93].

Tabloul clinic cuprinde semne tipice precum efuziunea articulară, tumefierea articulară, șchiopătura, atrofia musculară, durere. Durerea poate fi evidențiată prin testul de tip Spavin preluat de la cai. Dacă există durere la flexia articulațiilor tarsiene, a genunchiului și a șoldului, câinele va încerca să evite flexia totală și se balansează spre dreapta [23, 27, 47, 84].

2.5.1.2. Diagnosticul

Diagnosticul clinic se realizează prin testul sarterului (figura 11), prin care se încearcă mobilizarea femurului față de tibie în flexie și extensie. Ligamentul cruciat cranial este rupt dacă se poate mobiliza tibia spre înainte iar cel caudal dacă se poate mobiliza tibia spre înapoi.

Alt test este cel de compresiune a tibiei, prin care se generează o mișcare cranială a tibiei prin flexia articulației tarsocrurale.

Examenul radiologic poate ajuta la stabilirea diagnosticului prin evidențierea efuziunii articulare care poate oblitera pernița de țesut adipos infrapatelar, a deplasării craniale a tibiei față de condilii femurali, a entesofitelor. Se pot executa radiografii medio/lateral în timpul executării testului de compresiune a tibiei. Repetarea testelor clinice în narcoză este importantă în special în cazul câinilor cu artroza cronică a genunchiului. Transformarea fibrotică a a capsulei periarticulare poate să reducă, dar nu să elimine complet alunecarea femurului față de tibie. La câinii care la examinarea clinică contractă mușchii membrului examinat, nu se poate face o interpretare adecvată a integrității ligamentului cruciat cranial [83].



Figura 11. Testul sarterului [83]

2.5.1.3. Tratamentul

În cazul rupturii ligamentului cruciat cranial se recomanda intervenția chirurgicală la câini de talie medie spre mare, deoarece artrita care urmează tratamentului conservativ va fi greu de controlat. Ruptura ligamentului cruciat cranial este una din cauzele osteoartritei, deci tratamentul medicamentos se bazează pe principiile și agenții terapeutici descriși la acel capitol [23, 27, 47, 84].

De a lungul anilor sau dezvoltat mai multe metode chirurgicale pentru stabilizarea genunchiului. În cazul în care se optează pentru un tratament chirurgical trebuie luate în considerare principiile analgeziei preemptive.

Durerea după intervenția chirurgicală poate să fie substanțială. Durerea este generată local prin mecanismele celulare și activarea receptorilor de durere. Ca surse ale durerii pot fi menționăm pielea, țesutul subcutanat, mușchii, ligamentele, tendoanele, membranele sinoviale și osul subcondral [30]. În scop de reducerea durerii se pot utiliza plasturii transdermali cu fentanyl (figura 12) cu 24 de ore înaintea intervenției chirurgicale [23, 27, 47, 84].



Figura 12. Plasture transdermal cu fentanyl [88]

Alte opțiuni sunt premedicațiile cu butorfanol, metadonă în combinație cu acepromazina. Se mai poate utiliza un AINS dar de preferat nu în combinație cu un corticosteroid, astfel se reduc efectele secundare și se inhibă producția de agenți inflamatori. Bupivacaina sau morfina pot fi injectate intraarticular. 24-72 ore după operație se recomandă administrarea AINS pentru controlul durerii moderate iar butorfanolul, morfina sau metadona se pot administra ca agenți ajutători [23, 27, 47, 84].

Postoperator se poate interveni și cu tramadol care mai ales prin inhibiția serotoninei

și norepinefrinei induce funcționarea mecanismelor inhibitorii ale durerii. În cazul prezenței inflamației persistente în articulație este necesar un tratament de lungă durată cu AINS. O sinovită persistentă are efecte negative asupra procesului de vindecare și astfel prelungeste recuperarea pacientului după operație [83]. Contra inflamației și durerii se poate aplica și crioterapia de 3x/zi câte 20 minute. Se recomandă inițierea fizioterapiei la aproximativ 10 zile după operație prin masaj și hidroterapie [23, 27, 47, 84]. Obezitatea crește riscul leziunii ligamentului cruciat cranian, apariția osteoartritei. Managementul greutății corporale este foarte important atât în prevenirea precum și în tratamentul rupturii ligamentului cruciat cranian [30].

2.6. Boala Legg-Calvé-Perthes (Necroza avasculară a capului femural)

Necroza avasculară a capului femural este o boală care afectează epifiza proximală și produce degenerescența acesteia.

Afectați sunt mai ales indivizii din rasele mici sub 12 kg. În etiologia bolii pare să joace un rol obliterarea vaselor epifizare care pătrund în apropierea capsulei articulare.

Alte cauze pot fi traumatismele la nivelul vaselor sanguine epifizare, creșterea presiunii intraarticulare prin inflamație sau traumatisme, formarea aberantă a țesutului osos excesiv sau închiderea plăcii de creștere înainte de termen. Se pare că există și o cauză genetică și anume indivizi homozigoți pentru o genă autozomală recesivă. Vârsta apariției bolii este de 6-10 luni.

2.6.1. Patofiziologia

Constă în procese necrotice și deformante ale capului femural cu fisurarea cartilajului articular datorită pierderii suportului osos. În general se observa apoptoza osteocitelor în zona afectată, hiperemia țesuturilor adiacente și intraarticulare. Cndrocitele sunt mai active în zonele cu densitate scăzută iar resorbția osoasă se realizează prin osteoclaste și macrofage. Zonele afectate sunt înlocuite cu țesut osos, rezultând deformări. Lichidul sinovial poate deveni mai consistent. În final capul și gâtul femural sunt aplatizate și se va instala osteoartrita.

2.6.2. Tabloul clinic

Boala se manifestă de obicei unilateral în fazele inițiale prin neliniște și durere la nivelul șoldului în general în abducție. Mai apare atrofia musculară, șchiopătura care poate fi intermitentă, scurtarea membrului, crepitația. Durerea se poate acutiza atunci când au loc fracturările patologice ale țesutului osos.

2.6.3. Diagnosticul

Se presupune clinic și se realizează radiografic prin evidențierea în faza primară a zonelor mai puțin dense în țesutul osos subcondral în epifiza și metafiza capului femoral. Se mărește spațiul articular, apar osteofite la nivelul acetabulului iar capul femural va apărea aplatizat și gâtul femural turtit în faza avansată. Suprafața articulară devine neregulată.

Radiografic este posibil să se evidențieze deja semne de osteoartrită sau chiar subluxații și fracturi. De asemenea se poate realiza și examenul prin CT, prin care se pot evidenția modificările radiografice și atrofia musculară, starea epifizei, osteofitele (figura 13).

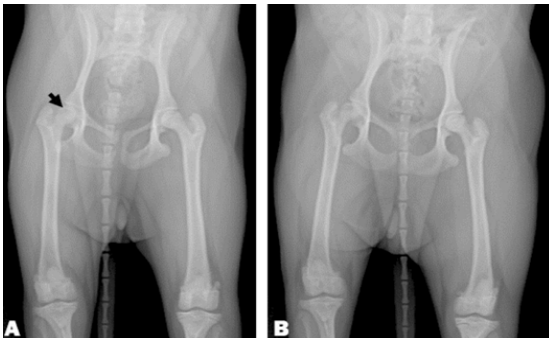


Figura 13. Imagine radiografică ventrodorsală a articulației șoldului unei femele Pomeranian de 2,7kg în vârstă de 7 luni. A. Săgeata neagră indică o zonă radiolucență. Se observă spațiul articular mărit și atrofia musculară. B. Desprinderea epifizei capului femural drept la 8 zile după vizita inițială.

2.6.4. Tratamentul

Constă în intervenția chirurgicală prin rezecția capului femural, proteză de șold. În cazurile fără colabarea capului femural se poate încerca aplicarea unui bandaj Ehmer. Tratamentul conservator se realizează prin repaus și tratamentul durerii acute respectiv cronice după cum este descris în capitolele anterioare [19, 23, 76, 79, 113, 120].

2.7. Osteocondroza

Este o afecțiune caracteristică câinilor de talie medie sau mare și afectează articulațiile umărului, cotului, genunchiului și articulațiile tarsiene. Cartilajul articular se îngroașă local și devine puțin rezistent.

Acesta se va desprinde apoi iar osul subcondral rămâne descoperit.

Tratamentul se realizează chirurgical, cu îndepărtarea fragmentului rupt iar farmacoterapia urmează principiile descrise mai sus cu AINS și glucozaminoglicani [121, 131].

2.8. Afecțiuni osoase

2.8.1. Panosteita

Este o boală tipică raselor de talie mare și se caracterizează prin autolimitare. Boala apare la nivelul oaselor lungi și se încadrează în rândul afecțiunilor idiopatice. Anumiți autori au propus o posibilă etiopatogeneză.

Teoria se numește *sindromul compartimentului osos* și stipulează că edemul format în osul neelastic duce la o creștere a presiunii medulare. Acest edem se produce datorită dietelor îmbogățite proteic, care cresc presiunea osmotică.

Astfel se produce inflamația și durerea. Se formează țesut osos în endost. Țesutul gras al măduvei osoase este înlocuit cu țesut fibros. Aceste activități se realizează prin intervenția excesivă a osteoblastelor și fibroblastelor.

2.8.1.1. Tabloul clinic

Panosteita se manifestă prin durere acută la palpate și presiune și șchiopătură alternantă. Vârsta apariției bolii este între 2 luni și 5 ani. Se asociază semne generale de tipul letargiei, anorexiei, febrei.

2.8.1.2. Diagnosticul

Se presupune clinic și se realizează radiografic, cu toate că semnele clinice apar cu 10 zile înaintea celor radiografice. Radiologic se observă creșterea densității desenului trabecular la nivelul canalului medular iar reacția periostală are aspectul unei corticale îngroșate. O altă modalitate de diagnostic este scintigrafia.

2.8.1.3. Tratamentul

Se realizează prin reducerea activității fizice și administrarea AINS pentru a controla durerea. Se pot folosi oricare din AINS descrise în tabelul de mai sus. Fiind o boală autilimitativă prognosticul bolii este foarte bun [35, 82, 84, 108].

2.8.2. Osteodistrofia hipertrofică

Boala afectează în special rasele de talie medie și mare. Este tot o boală de dezvoltare, cățeii afectați având vârste cuprinse între 2-8 luni. Rasa căreia îi este caracteristică această afecțiune este Weimaranerul, datorită unei imunodeficiențe moștenite.

Etiologia bolii este în mare necunoscută. Se presupune că ar putea fi implicată o deficiență în vitamina C dar valorile măsurate nu sunt concludente, deoarece ușoara scădere sub valorile normale ar putea fi datorate și anorexiei care apare la acești căței.

O rație cu vitamina D în exces poate cauza de asemenea boala. O altă teorie implică virusul bolii Carre ca o cauză posibilă a bolii, totuși este bine să se vaccineze contra jigodiei pentru că legătura nu a fost demonstrată.

2.8.2.1. Patofiziologia

Afecțiunea se caracterizează prin microfracturarea trabeculelor paralel cu fiza de creștere. În această zonă în metafiză se produc hemoragii, necroze, inflamații și fibroze. Se poate forma o mănecă mineralizată care este cuprinsă în periost și deci integrată în noul os.

2.8.2.2. Tabloul clinic

Pot fi afectate toate membrele și în cazurile mai grave chiar și coastele.

Membrele pacienților sunt de obicei tumefiate, calde iar sistemic apare febra. Șchiopătura este inițial redusă dar membrele sunt dureroase.

Pacienții devin anorexici, unii au diaree, postura este cu coloana vertebrală curbată. Membrele toracale sunt mai des afectate și se localizează distal pe antebrăț. Cățeii Weimaraner pot fi afectați în același timp și de infecții secundare.

2.8.2.3. Diagnosticul

Se presupune clinic și se confirmă radiografic. Din nou semnele clinice apar cu până la 2 zile înaintea semnelor radiografice. Semnul radiografic patognomonic este linia radiolucență paralelă cu placa de creștere dând impresia unei plăci de creștere duble.

De asemenea se pot identifica mineralizările. Se poate forma o mănecă calcificată independentă de cortex iar trabeculele nu se mai pot identifica bine.

În final măneca înconjurătoare se va integra în țesutul osos. Țesuturile moi adiacente sunt și ele tumefiate. Boala este în general autolimitativă și durează aproximativ o lună. Totuși în unele cazuri se instalează exitusul.

2.8.2.4. Tratamentul

Urmărește reducerea durerii. Unii căței răspund bine la AINS însă alții mai bine la corticosteroide. Cățeii din rasa Weimaraner sunt în general imunosupresivi dar dacă nu suferă de infecții bacteriene pot fi tratați cu succes cu prednisolon 0,27-1,5 mg/kg 2x/zi, po timp de 5 zile. Rațiile pacienților trebuie echilibrate în vitamina C și D. Unii pacienți au nevoie de terapie pelungită cu corticosteroide. [35, 53, 55, 69].

2.8.3. Osteomielite

Reprezintă inflamația măduvei osoase, a cortexului osos și al periostului dar în cazul câinilor cauza cea mai frecventă este infecția bacteriană. Infecția este urmarea unui traumatism penetrant, a unei intervenții chirurgicale sau foarte rar se propagă pe cale hematogenă. La animale tinere infecția propagată pe cale hematogenă afectează epifiza sau metafiza iar la animale adulte în osul subcondral. Bacteriile pătrunse trebuie să se multiplice pentru a genera infecția. Alți agenți cauzatori ai osteomielitei sunt fungii (*Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*).

Bacteriile cele mai des implicate în etiologia bolii sunt: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E.coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Pasteurella multocida*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.* Anaerobii implicați sunt

clostridiile, bacteroides, peptostreptococii, fusobacteriile, propionobacteriile și specii din genul Actinomyces. În general osteomielița este cauzată de o singură specie bacteriană dar există și infecții combinate și chiar unele cauzate de infecții combinate între bacterii aerobe și anaerobe. Fagocitarea bacteriilor este îngreunată în cazul formării unui biofilm. De asemenea multiplicarea bacteriilor este susținută de substaturile cum sunt țesuturile lezionate, necrozele osoase sau sechestrurile osoase.

2.8.3.1. Tabloul clinic

Trebuie deosebit între osteomielița acută și cea cronică. În faza acută (până la 3 săptămâni postoperator) se pot observa semnele generale de febră, depresie și anorexie. Local de observă tumefierea țesuturilor moi, care sunt calde, înroșite sau dureroase. Apare șchiopătura. Deoarece osteomielița apare relativ des postoperator trebuie deosebit de roșeața și tumefierea normală a țesuturilor după intervenție. Acest lucru se realizează prin analize suplimentare de sânge verificând numărul neutrofilelor (cu creșterea numărului de neutrofile imature) și febră care persistă și după 2 zile postoperator. În forma cronică se observă șchiopătura sau formarea fistulelor.

2.8.3.2. Diagnosticul

Pentru stabilirea diagnosticului este foarte importantă anamneza care oferă informația unei intervenții chirurgicale premergătoare consultației. Nu trebuie exclusă niciodată infecția fungică din start. Ajutor pentru diagnostic oferă examenul radiologic unde se poate constata reacția periostală, care trebuie să fie lamelară deci orientată perpendicular pe osul lung și creșterea densității zonei medulare. În caz de formare de sechestruri osoase acestea se pot vizualiza radiografic, fiind mai radioopace, apar leziuni litice, la nivelul sechestrului se formează os nou numit involucrum.

Hemoleucograma indică de obicei leucocitoză și neutrofilie. Examenul microbiologic făcut din probe obținute din canalul de fistulizare nu este întotdeauna concludent, deoarece bacteriile colectate astfel pot să nu corespundă cu bacteriile situate la

nivelul osului. Este mai bine să se obțină probe în timpul unei intervenții chirurgicale sau să se aspire material de la nivelul leziunii. Este indicat să se realizeze atât culturi în mediu aerob cât și anaerob pentru bacterii și culturi de fungi. De asemenea se poate realiza analiza histologică biopsatelor pentru a diagnostica infecția fungică sau analize serologice. Unii antigeni fungici, cum se întâmplă în cazul blastomicozei, sunt excretați în urină.

2.8.3.3. Tratamentul

Constă în tratamentul antibiotic timp de 4-6 săptămâni atât în forma acută cât și cea cronică. Antibioticele folosite trebuie selectate conform antibiogramelor dar cultura microbiană poate fi negativă. În acest caz trebuie ales un antibiotic care penetrează osul. Dacă s-a realizat un implant osos și a apărut osteomielița, tratamentul antibiotic probabil nu va rezolva problema, decât împreună cu intervenția chirurgicală și îndepărtarea implantului.

Se începe cu un management antibiotic în funcție de puterea de acțiune a antibioticului la nivelul osului, până la obținerea antibiogramelor.

Penicilinele (amoxicilină-acid clavulanic-22 mg/kg, po, 3x/zi), cefalosporinele (cefalexina 30 mg / kg, po, 2x / zi, cefazolina 20 mg/kg, iv, im, sc fiecare a doua zi) și aminoglicozidele (genamicina 6 mg / kg, iv, im, sc, 1x / zi) sunt utile în acest caz. În cazul infecției cu anaerobi se folosește metronidazol 15 mg / kg, iv, po 2x / zi. Tratamentul antibiotic se poate realiza și local cu polimeri biodegradabili impregnați cu antibiotic.

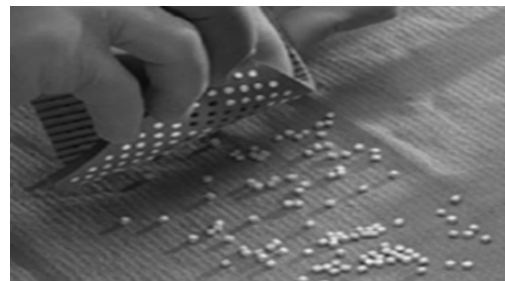


Figura 14. Mărgelile impregnate cu antibiotic pentru tratamentul local al osteomieliței

Infecțiile fungice se tratează cu:

- itraconazol (5-10 mg/kg, po, 2x/zi timp de 5 zile, apoi 1x/zi timp de 2-3 luni),

- fluconazol (2,5-5 mg/kg, po, iv, 1x/zi timp de 1 lună),
- ketoconazol (5-15 mg/kg, po, 2x/zi, timp de 3 luni),
- amfotericina B (împreună cu itraconazol sau fluconazol) [35, 82, 260, 285, 288].

2.8.4. Osteopatia hipertrofică

Este o boală secundară care apare ca sindrom paraneoplazic, în urma neoplaziilor toracale (mai ales tumorilor pulmonare) dar poate fi și urmarea unor granuloame, a dirofilariozei, megaesofagului etc. Afectează în principal oasele metacarpiene, metatarsiene dar și oasele lungi.

2.8.4.1. Patofiziologia

Nu este pe deplin clarificată. Se pare că în cazul tumorilor pulmonare, crește fluxul sanguin periferic și determină periostul să reacționeze.

Fluxul sanguin este de aproximativ 3 ori mai mare decât normal prin stimularea nervului vag, care emite semnale câinilor eferente care ajung la periost. Se produce astfel congestie locală. O altă cale neurologică implicată pot fi nervii intercostali. În final se determină formare de țesut osos nou.

2.8.4.2. Tabloul clinic

Afecțiunea este caracteristică mai degrabă câinilor cu vârste înaintate. Semnele clinice cuprind șchiopătura, oboseala sau tumefierea membrilor. În general sunt afectate membrele toracale, afecțiunea fiind vizibilă bilateral, simetric.

2.8.4.3. Diagnosticul

Se stabilește radiologic și constă în evidențierea proliferării osoase în palisadă la nivelul oaselor metacarpiene/metatarsiene situate inițial abaxial.

Falangele, tibia, fibula și nu numai pot fi afectate ulterior. În momentul detectării acestor leziuni, trebuie urmărită identificarea neoplaziei cauzatoare. Acest lucru se face prin realizarea radiografiilor toracale și abdominale, a hemoleucogramei și examenului biochimic al sângelui.

2.8.4.4. Tratamentul

Depinde în principal de tipul neoplaziei cauzatoare. Dacă aceasta poate fi îndepărtată cu succes, prognosticul depinde de malignitatea neoplaziei.

Proliferările osoase se reduc în timp după intervenția chirurgicală la nivelul neoplaziei dar în general nu dispar iar semnele clinice pot persista. Tratamentul constă în principal în controlul durerii, utilizându-se AINS [35, 47, 82].

2.9. Afecțiuni musculare

2.9.1. Miozita osificantă

Boala se caracterizează prin formare aberantă de țesut osos în țesutul colagen al mușchiului fără a reprezenta o neoplazie. Poate afecta orice rasă.

Cauza pare fie traumatismul muscular, osul nou format apărând în multiple locații. Există o relație cu boala von Willebrand, mai ales la rasa Doberman pinscher, de aceea orice câine cu miozită osificantă ar trebui testat în această direcție.

2.9.1.1. Patofiziologia

Nu este pe deplin clarificată dar traumatismele musculare sunt implicate, chiar dacă nu există inflamație.

Hematoamele se pot osifica și pot cauza boala sau osteoblastele eliberate prin traumatisme locale pot duce la osificare. Altă explicație este metaplazia celulelor țesutului de legătură sau a celui muscular. Se pare că există o predispoziție genetică pentru această afecțiune la Ciobănescul German.

2.9.1.2. Tabloul clinic

Localizarea bolii este în general în musculatura șoldurilor, umărului sau al mușchiului cvadriceps. Clinic se manifestă prin îngroșarea zonelor musculare afectate, uneori durere musculară, letargie și uneori șchiopătură.

2.9.1.3. Diagnosticul

Se stabilește radiologic prin evidențierea mineralizărilor multifocale la nivelul mușchiului. Se poate realiza și o biopsie a zonei afectate.

2.9.1.4. Tratamentul

Se realizează chirurgical în cazul leziunilor care produc semne clinice, prin excizia totală a zonei afectate. Controlul durerii se realizează cu AINS iar reabilitarea se realizează prin mijloace fizioterapeutice. [53, 82, 94, 106].

2.9.2. Polimiozita

Este o afecțiune cu cauză imunomediata, care denumește inflamația unor grupe musculare, în general ale membrilor. Miozita masticatorie și miozita extraoculară sunt subclase ale polimiozitei. Boala poate fi asociată cu lupusul eritematos, miastenia gravis sau poate fi indusă de timoame. Răspunsul imunologic este determinat de celulele T și induce producerea de autoanticorpi împotriva miozinei. Rasele Terra Nova și Boxer par să fie predispuse.

2.9.2.1. Tabloul clinic

Se observă durere musculară, atrofie musculară, tumefiere musculară, letargie, febră, mers încordat, anorexie, răgușeală, disfagie. Ultimele două se observă când este afectată și musculatura esofagului, laringelui și faringelui.

2.9.2.2. Diagnosticul

Se stabilește clinic. Este recomandat să se realizeze radiografiile toracale și ecografiile abdominale pentru a identifica posibilele afecțiuni ale esofagului sau posibilele neoplazii, deoarece această boală poate fi și precursor neoplasic la unele rase. Analizele paraclinice relevă creatinkinaza cu valori crescute dar acest aspect nu poate fi evidențiat mereu. Apar modificări electromiografice. Se recomandă efectuarea unei biopsii cu analiză histopatologică ulterioară pentru a evidenția necroza, fagocitoza, hialinizarea, vacuolizarea.

Eventual se pot identifica imunoglobuline infiltrate în zonele afectate prin metode imunohistochemice. Producerea de anticorpi antimiozini nu a fost demonstrată întotdeauna.

2.9.2.3. Tratamentul

Se realizează prin terapie imunosupresivă cu prednisolon (1-2 mg/kg, po, 2x/zi sau 2,2

mg/kg po, 1x/zi) timp de 1-2 luni după care se încearcă reducerea dozei.

Unii câini au nevoie de administrări în fiecare a doua zi. La acest protocol terapeutic se poate adăuga azatioprinul 2mg / kg po., 1x / zi sau ciclofosfamida 1-2 mg / kg timp de 4 zile, 1x / zi, po apoi 3 zile pauză timp total de 3 săptămâni sau micofenolatul mofetil. Cu acest tratament unii câini au șanse de recuperare foarte bună și chiar de regenerare musculară [12, 32, 35, 62, 82].

2.9.3. Hipertermia malignă

Afecțiunea se caracterizează prin creșterea temperaturii corporale datorită hipermetabolismului mușchilor. Creșterea temperaturii corporale este determinată de anesteziice inhalatorii, succinilcolină, lidocaină sau prin stresul datorat suprasolicitării fizice. Halotanul este anestezicul inhalator cu cea mai mare putere de determinare a bolii în cazul existenței susceptibilității.

2.9.3.1. Patofiziologia

Constă în existența susceptibilității canalelor de calciu cu eliberare necontrolată de calciu din reticulul sarcoplasmic. Cauza genetică este o mutație a genei RYR1. Se instalează procese catobolice musculare cu producere de acid lactic, hipoxie și căldură prin depleție de glicogen.

2.9.3.2. Tabloul clinic

Se observă că afecțiunea apare la câinii musculoși. Există câteva rase care sunt afectate mai frecvent, cum sunt Greyhound, Border Collie, Cocker Spaniel, Labrador retriever.

Mai întâi apar semne generale cum sunt tahipneea și tahicardia, urmate de creșterea temperaturii corporale până la 43°C, creșterea CO₂ final expirator peste 10%, acidoză metabolică, aritmii cardiace și rigiditate musculară. Finalul poate fi semnalat de mioglobinurie, urmată de colapsul organelor vitale.

2.9.3.3. Diagnosticul

Se stabilește prin coroborarea semnelor clinice.

2.9.3.4. Tratamentul

Se realizează prin oprirea anesteziei respectiv continuarea ei cu opioide sau sedative și creșterea fluxului de oxigen 100%.

Se administrează bicarbonat de sodiu 1-2 mEq/kg iv pentru a contracara acidoza metabolică, corticosteroide de scurtă durată, perfuzie cu NaCl soluție 0,9% ușor răcită la rată maximă, metamizol 20-50 mg/kg. Rigiditatea musculară se combate cu dantrolen 2-5mg/kg iv. Doza se poate repeta la 5 minute până când cantitatea maximă atinge 10 mg/kgc. Prognosticul este rezervat. Pacienții la care se inițiază foarte rapid tratamentul pot avea un prognostic bun [43, 63, 86].

2.9.4. Miastenia gravis-afecțiune postsinaptică

Miastenia gravis se prezintă sub două forme: congenitală și dobândită. Defectul cauzator se situează la nivelul receptorilor de acetilcolină.

Miastenia gravis congenitală

Boala este cauzată de un defect genetic autozomal recesiv și nu implică autoanticorpi împotriva receptorului de acetilcolină. Receptorul de acetilcolină prezintă defecte de dezvoltare iar semnele clinice apar în general la căței tineri. Boala este foarte rară și apare în general la rasele Jack Russel și Springer Spaniel.

Miastenia gravis dobândită

Această formă este mai frecventă la câini adulți. Nu există predispoziție de rasă dar frecvența apariției bolii este mai mare la Ciobănescul German, Golden și Labrador Retriever.

2.9.4.1. Patofiziologia

Cauza bolii sunt autoanticorpii împotriva receptorului de acetilcolină nicotinic situat postsinaptic la nivelul joncțiunii neuromusculare în mușchii scheletici.

Mai exact receptorul se situează pe canalul de sodiu cu rolul de a prelua semnalul chimic și a-l transmite electric mai departe. Practic autoanticorpii se leagă de receptorul de acetilcolină, astfel situsurile libere disponibile fiind mai puține. Depolarizarea fibrei musculare

nu mai are loc la parametrii normali sau este blocată. Prin legarea autoanticorpilor la receptorul de acetilcolina poate rezulta și pierdere de receptori în caz de activare a complementului sau endocitozei. Datorită unui număr mare de receptori de acetilcolină unii nu sunt legați de autoanticorpi. Autoanticorpii sunt în general de tip IgG.

Celulele T-helper sunt implicate în generarea reacției imunitare. Cercetările noi corelează timoamele cu miastenia gravis la câine.

2.9.4.2. Tabloul clinic

Prezintă un tablou evolutiv clasic acut numit formă generalizată cu slăbiciune musculară a mușchilor membrelor care se înrăutățește în mers și se îmbunătățește cu odihna. Pareza se observă numai când un număr suficient de mare de receptori este blocat. Înainte de acest simptom pare tremurul muscular și rigiditatea se instalează treptat. Vizual se observă în cadrul analizei mersului scurtarea pasului. Reflexele membrelor sunt normale pe toată perioada.

Membrele posterioare sunt primele afectate, apoi cele toracale în general urmate de adoptarea poziției culcat și respirație dispneică. Nu numai musculatura membrelor este afectată, ci și cea a esofagului cu generare de megaesofag și musculatura pleoapelor și a buzelor cu instalarea parezei.

Forma focală este cea localizată la nivelul musculaturii striate a esofagului, cu regurgități care pot provoca pneumonii prin aspirație și disfagie datorată afectării mușchilor faringelui.

Dar și laringele și musculatura pleoapelor sau a buzelor poate fi afectată, provocând dispnee și pareză. Criza miastenică este cu evoluție acută, regurgitare, dispnee și tetrapareză. Prognosticul este rezervat spre grav datorită rapidității evoluției.

2.9.4.3. Diagnosticul

Se bazează pe evidențierea autoanticorpilor prin analiza radioimunologică de imunoprecipitare. Există însă un număr relativ mare de rezultate fals negative. O metodă rapidă de diagnostic este testul cu edrofoniu (Tensilon) care se administrează iv sau im.

Doza recomandată este 0,1–0,2 mg/kg. Rolul tensilonului este anticolinesterazic de durată ultrascurtă. Astfel se mărește cantitatea de acetilcolină disponibilă la joncțiunea neuromusculară. Se poate administra înainte de Tensilon atropina (0,04 mg/kg im).

Rolul acesteia este de a minimiza sau evita criza colinergică care se poate instala. Atropina poate fi administrată însă și la apariția primelor semne ale crizei.

După administrarea de tensilon, pacienții pot merge normal câteva minute. Testul nu trebuie să fie pozitiv pentru a diagnostica miastenia gravis, dacă tablou clinic este consistent.

Electromiografia unui mușchi (m. tibial cranial sau m. interosos palmar sau plantar) care indică o reducere de 10% a amplitudinii potențialului de acțiune poate fi un test care susține diagnosticul. Se recomandă executarea radiografiilor, pentru a identifica megaesofagul, timoamele și analize paraclinice pentru a elimina alte cauze cu aceeași simptomatologie.

2.9.4.4. Tratamentul

Constă în administrarea inhibitorilor de acetilcolinesterază, astfel rămâne mai multă acetilcolină disponibilă pentru transmiterea semnalului biochimic.

Produsul folosit se numește Mestinon și conține bromură de piridostigmină. Se administrează 1-3 mg/kg sau 0,2-2 mg/kg po, 2-3x/zi. Siropurile cu bromură de piridostigmină trebuie diluate cu apă, deoarece sunt iritante.

Există și o variantă injectabilă care conține bromură de neostigmină 0,04-0,05mg/kg, im, 1x/zi. Acest preparat deține efecte muscarinice mai pronunțate, dar în caz de megaesofag utilizarea poate fi inevitabilă. Efectele produse pot fi bradicardie, salivă, vomă, diaree.

Animalelor care prezintă megaesofag li se administrează hrana pe un suport elevat sau se utilizează scaunele Bailey care permit menținerea poziției și după hranire timp de 15 minute. Administrarea corticosteroidelor este o alternativă la inhibitorii de colinesterază. Unii câini răspund foarte bine. Se administrează o doză inițială redusă de prednisolon 0,5mg/kg/zi. Doza poate fi crescută la 4 mg/kg/zi în interval de câteva săptămâni.

Alte medicamente imunosupresive sunt:

- azatioprinul 2mg/kg/zi sau 1,1-2,2mg/kg/zi sau
- în fiecare a doua zi, ciclofosfamida, ciclosporina 5-10 mg/kg/zi împărțită în două administrări,
- micofenolatul mofetil 20mg/kg 2x/zi ca doză inițială care trebuie redusă cu 50% când se îmbunătățește simptomatologia.

Prognosticul este rezervat, deoarece semnele clinice asociate slăbiciunii musculare pot avea efecte grave asupra sistemelor vitale ale organismului [9, 12, 25, 74, 85, 121].

3. Tehnici terapeutice veterinare de recuperare

3.1. Terapia cu banda de alergare subacvatică/hidroterapie

Hidroterapia cu ajutorul benzii de alergare subacvatică este una din cele mai utilizate metode de recuperare în medicina veterinară, aplicată mai ales în urma operațiilor la nivelul aparatului locomotor dar și în terapia preventivă după diagnosticarea unor afecțiuni ale acestui aparat. Hidroterapia în sine este un mijloc terapeutic care folosește mișcarea fiziologică a articulației în apă pentru a reabilita mișcare la sol. Hidroterapia se poate executa în bazine simple, în care pacientul execută mișcări de înot, sau în bazine cu banda de alergare inclusă. Această bandă de alergare controlată electronic permite stabilirea unui protocol exact fizioterapeutic privind distanța parcursă, viteza și înclinația [119].

În urma intervențiilor chirurgicale la nivelul membrelor marele pericol pentru reluarea în totalitate a funcționalității normale este durerea, care generează imobilitate și poate avea ca urmare osteoartrita. Atrofia musculară este cea care nu va permite executarea fiziologică a mișcărilor. De aceea intervenția rapidă cu hidroterapie a devenit mult utilizată și îmbunătățește clinic vizibil distribuția greutatei corporale și pe membrul afectat, fără a-l scoate din funcție [4, 11, 81].

Marele avantaj al hidroterapiei este pierderea din greutatea corpului în timpul executării exercițiilor care permite antrenarea articulațiilor, a sistemului cardiovascular și

fortificarea musculaturii. De asemenea se antrenează coordonarea membrilor [4, 11].

Este absolut necesară evitarea contraindicațiilor hidroterapie, deoarece presiunea hidrostatică poate periclita viața pacienților cu boli ale aparatului respirator. Într-un studiu efectuat în 2006 de Monk și col.

A fost evidențiat rolul benefic al unui protocol fizioterapeutic combinat între tehnici pasive și active, printre care și hidroterapia, inițiat imediat după operația de tip TPLO la nivelul articulației genunchiului pacienților cu ruptură de ligament cruciat cranial. Rolul benefic semnificativ a vizat raza de acțiune a articulației și circumferința coapsei [81].

În afară de scopul recuperării unor funcții fiziologice ale aparatului locomotor hidroterapia poate fi utilizată și pentru reducerea greutateii corporale, ceea ce are implicit efecte și asupra articulațiilor și musculaturii [119].

Exercițiile trebuie să fie executate repetitiv și la o intensitate redusă pentru a permite obișnuirea cu ele. Gradul de intensitate se mărește treptat, astfel se reduce riscul acutizării durerii și a edemelor [111]. Afecțiunile în care se utilizează hidroterapia ca mijloc de recuperare sunt cuprinse în tabelul 6.

Tabelul 6.

Principalele afecțiuni la câine în care se intervine cu hidroterapie [10, 111].

<i>Displazia de cot</i>
<i>Ruptura de ligament cruciat cranial</i>
<i>Osteoartrita</i>
<i>Displazia de șold</i>
<i>Fracturi osoase</i>
<i>Tendinite</i>
<i>Artroze</i>
<i>Rupturi musculare</i>
<i>Atrofii musculare</i>
<i>Spondiloze</i>
<i>Discopatii</i>
<i>Durerea cronică</i>
<i>Durere acută</i>

3.2. Masajul și exercițiile de mișcare pasivă

Sunt tehnici de recuperare veterinară, care se combină în general cu alte măsuri fizioterapeutice. Masajul are în principal rolul de a combate rigiditatea musculară, care implică hipooxygenare a țesuturilor și menținerea produșilor de metabolism la nivel tisular datorită lipsei de aflus sanguin normal.

Din acest motiv se combate și durerea, deoarece acesta duce la creșterea fluxului sanguin, efect vizibil și prin înroșirea pielii.

Cele mai multe afecțiuni musculare generează adeziuni, care pot fi tratate efectiv cu ajutorul masajului. Sistemul limfatic beneficiază și el de reluarea circulației normale [29, 42, 70].

Exercițiile pasive numite “*pROM – passive range of motion*” modifică în plus tonusul muscular și mobilizează articulațiile. Ele pot interveni în reducerea durerii [124].

Întinderile pasive ale mușchilor, tendoanelor și ligamentelor sunt de asemenea benefice. Avantajul exercițiilor pasive este aplicabilitatea lor imediat după intervențiile chirurgicale. Se dorește a se obține o atrofiere musculară cât mai redusă pe lângă avantajele enumerate mai sus și o repunere în funcție cât mai rapidă a membrului afectat. În urma intervențiilor pe articulații pROM au îmbunătățit reorganizarea și producerea de colagen și au prevenit contractura în flexie a articulațiilor.

Fibrele de colagen nou formate sunt orientate în spațiu cu ajutorul forțelor fizice care nu există în timpul imobilizării. Se pare că în contractura articulațiilor atrofia musculară din jur nu deține un rol așa important. Este mult mai implicată în proces degenerarea cartilajului articular [18, 115].

Exercițiile pROM și masajul pot fi executate și de proprietari de mai multe ori pe zi. Aplicarea termoterapiei înainte de a executa masajul poate fi un mijloc de ajutor pentru o mobilizare mai ușoară a articulațiilor și a musculaturii. De asemenea masajul este o tehnică ce ar trebui executată înainte de a aplica alte metode fizioterapeutice [38]. Contraindicația masajului o reprezintă procesele acute de inflamație [101].

3.3. Electroterapia

Face parte din categoria procedeele fizice cu arie de intervenție în special în ameliorarea durerii acute și cronice în cazul pacienților cu afecțiuni ortopedice și neurologice. Atrofia musculară poate fi combătută foarte efectiv prin acest procedeu [48, 78, 98].

Pentru a înțelege cum funcționează electroterapia există câțiva termeni care trebuie clar definiți, cum sunt: frecvența și intensitatea.

În electroterapie se folosesc în special curenți alternativi.

- **Intensitatea/amplitudinea:** reprezintă valoarea maximă a unei electrice măsurată în mA.

- **Frecvența:** numărul de impulsuri pe secundă măsurată în Hz..

Importanță deosebită au și alți doi parametri: durata impulsului în μ s și durata pauzei în secunde. Curentul alternativ se aplică se aplică în intensitate crescândă iar la finalul terapiei descrescândă pentru o mai bună acceptanță și prevenire a oboselii musculare [30, 97].

Cronaxia este un parametru muscular care indică durata impulsului necesar pentru a determina contracția musculară de intensitatea dublului reobazei.

Reobaza determina intensitatea impulsului când durata de acțiune este de peste 100 ms. Cronaxia este folosită în a determina care este durata necesară pentru a genera contracție musculară optimă fără a genera durere [78].

Curenții folosiți pot fi de frecvență medie sau de frecvență joasă. Cei mai utilizați în medicina veterinară sunt cei de frecvență joasă: **NMES** (stimulare electrică neuromusculară-presupune existența unui nerv intact, care poate fi stimulat) și **TENS** (stimulare nervoasă electrică transcutanată). Aceștia au frecvența sub 1000 Hz [30]. TENS se bazează pe **teoria porții de control**. (figura 15).

Această teorie stipulează că, informația adusă de fibrele C din periferie, poate fi blocată sau atenuată la nivelul sinapsei cu celulele cornului dorsal al măduvei spinării.

Mai exact prin activarea simultană a fibrelor A beta, interneuronii vor bloca informația fibrelor C. Astfel răspunsul la durere va fi diminuat sau va lipsi, dar lipsește și senzația de durere [10, 28, 45, 97].

Mecanismul de acțiune TENS cuprinde și modularea durerii prin substanțe endogene de tip opioid [43].

TENS are aplicabilitate în osteoartrita genunchiului dar nu este o metodă indicată în ruptura ligamentului cruciat cranial la câine. NEMS pare a fi o alternativă pentru a reabilita această articulație în urma intervenției chirurgicale [16, 49].

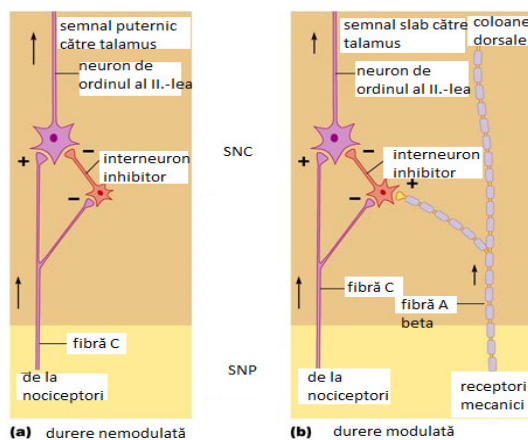


Figura 15. Teoria porții de control după Wall și Melzack modificat Markovsky [71].

3.4. Terapia cu unde de șoc

Undele de șoc sunt de natură mecanică. Unda produsă este transformată în energie mecanică la nivelul țesuturilor, mai ales atunci când se întâlnește o **impedanță acustică** puternică. Interfața între tendoane și oase prezintă o asemenea impedanță acustică. Undele pot fi **focusate** sau **radiale** în funcție de principiul lor de producere.

Cele radiale sunt generate de un proiectil, care este accelerat printr-o undă de aer și nimereste cu mare forță un aplicator, care transmite impuls energetic în țesut. Aceste unde nu sunt de elecție în medicină. Cele focusate sunt generate după 3 principii: electrohidraulic, electromagnetic și piezoelectric. Aparatele bazate pe electrohidraulică sunt cele mai utilizate deoarece au o mai mare capacitate de penetrare în țesuturile vizate. Afecțiunile pentru care se folosește această terapie includ:

- fasciite,
- tendinite și
- artroze.

Durerea este tratată după același principiu de inhibiție pe cale descendentă asemenea electroterapiei iar vindecarea este stimulată prin micro-stresul produs la nivel local prin unda focusată [29, 39, 59, 68].

3.5. Terapia cu ultrasunete

Ultrasunetele folosite se încadrează în intervalul de frecvență 1-3 MHz. Principiul de producere se numește efect piezoelectric invers și este generat de vibrația cristalului

piezoelectric. Absorbția este influențată de conținutul în proteine (conținut mare în proteine => absorbție mare). Este absolut necesară îndepărtarea părului, care absoarbe ultrasunetele și aplicarea unui gel de contact.

Există două tipuri de ultrasunete folosite, care diferă după emisie:

- **Continuă:** produc căldură iar astfel hiperemizează, modifică extensibilitatea cartilajelor, calmează durerea, sunt antispastice și antiadezive. Modificarea frecvenței determină profunzimea de acțiune, pe când amplitudinea determină rata de emisie a energiei (amplitudine mare-energie mare-căldură mai intensă în timp mai scurt). Este o metodă bună de aplicat înainte de exercițiile de mobilizare articulare.
- **Pulsatilă:** nu produc căldură, în schimb utilizează energia ce rezultă cu un efect proinflamator, stimulează proliferarea fibroblastelor, modifică permeabilitatea membranelor, stimulează formarea de colagen.

Trebuie evitate arsurile cutanate și crearea unor puncte de focalizare ale ultrasunetelor [9, 35, 83, 85, 124]. Afecțiunile în care se utilizează terapia cu ultrasunete sunt redate în Tabelul 7

Tabelul 7.
Principalele afecțiuni la câine în care se intervine cu ultrasonoterapie [78]

Afectul	Metoda ultrasonoterapeutică
Tendinite	US emisie continuă/pulsatilă
Spasme musculare	US emisie continuă/pulsatilă
Contrații musculare	US emisie continuă
Răni acute sau cronice	US emisie continuă/pulsatilă cu frecvență scăzută
Fonoforeză	US emisie continuă/pulsatilă
Bursite	US emisie pulsatilă
Vindecare osoasă	US emisie pulsatilă

3.6. Terapia termică

Aceasta cuprinde două procedee: terapia prin căldură și crioterapia. Modul de acțiune se bazează pe pierderea sau câștigarea de energie termică.

Procedeul de încălzire a suprafeței corporale duce la hiperemie, care are loc datorită vasodilatației. Profunzimea de

pătrundere este de până la 10 mm – maxim 30 mm iar temperatura crește aproximativ cu 3°C pentru a fi benefică. Distrucțiile țesuturilor se produc la o încălzire de peste 45°C.

Mobilizarea mai ușoară a articulațiilor și reducerea durerii sunt urmările, efecte utilizate mai ales în afecțiuni cronice. Pentru o termoterapie în profunzime se folosește ultrasonoterapia. Afecțiunile însoțite de inflamație acută se tratează preferențial prin crioterapie. Metoda de răcire timp de 20 minute se folosește în special în urma intervențiilor chirurgicale. Se urmărește de asemenea reducerea durerii iar reducerea inflamației implică o probabilitate mai scăzută de apariție a edemelor și a spasmelor musculare. [10, 11, 34, 134].

3.7. Terapia prin mișcare activă

Acest tip de mișcare constă în mers încet, mersul pe banda de alergare, urcarea scărilor, exerciții de tip "șezi - ridică-te", mersul ca roaba, dansul, jogging, cavaletti [11]. De asemenea se utilizează diferite suprafețe și planuri înclinate în special pentru a îmbunătăți proprioceptivitatea [77].

3.8. Chiropractică

Chiropractică este o metodă alternativă de terapie, pentru care nu există încă un consens științific asupra modului de acțiune. Se urmărește reabilitarea mobilității articulare și mai ales a articulațiilor coloanei vertebrale prin intervenții minimale dar repetate. Metoda utilizată diferă de la practician la practician [30, 58, 102].

3.9. Acupunctura

Reprezintă o metodă alternativă de tratament a afecțiunilor musculoscheletale, originară din China. Se bazează pe inserarea unor ace metalice în puncte predefinite pentru a influența fluxul energetic al organismului. De asemenea se poate utiliza metoda intramusculară, prin care se inserează ace fine în punctele hiperiritabile palpabile, se pot injecta fluide sau se utilizează fluxul curentului electric [65].

În acupunctură principiul "yin-yang" prezintă interes, deoarece fluxul energetic al

organismului este descris prin prisma opoziției între cei doi termeni.

Dacă *yin* denumește efectele parasimpatice din organism, atunci *yang* cuprinde efectele simpatice ale sistemului nervos. Mecanismele de acțiune nu sunt deplin elucidate iar motivul este multitudinea efectelor observate în urma tratamentelor. Unii afirmă că teoria porții de control stă la baza succesului tratamentelor, alții vorbesc despre mecanisme hormonale, vasodilatație sau puncte de declanșare [43, 60, 123].

Afecțiunile neuro-ortopedice în care se intervine prin acupunctură sunt osteoartrita șoldului, artroze spinale și boala discului intervertebral și durerea cronică în general [60, 64, 75, 87, 110, 111].

3.10. Laserterapia

Laserterapia se utilizează mai ales pentru tratarea durerii și a inflamației. Există două tipuri de lasere: cele reci și cele terapeutice. Lungimea de undă se măsoară în mW, laserele terapeutice având peste 500 mW sau în nm de la 600-1070 nm. Lungimea de undă va determina profunzimea situsului de acțiune.

Mecanismul de acțiune se bazează pe emisia de *fotoni*, care vor fi recepționați de un *cromofor*. Cromoforii cei mai importanți sunt hemoglobina, apa, melanina și citocromul c. Un electron al cromoforului dintr-un strat inferior își mărește energia și modulează astfel metabolismul celular. Sensibil la modificarea nivelului energetic este citocromul c. Rezultatul interferenței cu citocromul c este producerea de ATP, care induce modificări ale neurotransmițătorilor și ale mecanismelor de transmitere ale durerii. De asemenea intervine în reducerea inflamației prin regularizarea radicalilor liberi, a antioxidantilor și ai mediatorilor inflamației.

Regenerarea tisulară este un aspect demn de luat în considerare mai ales în cazul vindecării secundare a plăgilor dar și al rupturilor tisulare în profunzime. De asemenea efectul antimicrobian asupra plăgilor infectate cu microbi multirezistenți a fost demonstrat. În afară de lungimea de undă, *doza* este parametrul de elecție pentru stabilirea cantității de energie necesară pentru a determina efectele biologice

dorite. Ea se încadrează între 2-20 J/cm² [96, 99].

3.11. Magnetoterapia

Magnetoterapia face parte din terapiile alternative, cu rol în durere, inflamație și contractura musculară. Se utilizează în special în osteoartrită, dar și durere cronică localizată în alte părți (spinală, neurologică, articulară), în vindecarea osoasă și tisulară. Combate edemele și induce angiogeneză. Câmpul magnetic utilizat este pulsatil și induce mobilizarea ionilor respectiv modificări metabolice. Astfel se modulează și potențialul de membrană la nivelul fibrelor C, care transmit durerea. Energia electromagnetică este produsă la frecvențe de aproximativ 10-20 Hz. Câmpurile magnetice statice nu au un mecanism de acțiune dovedit. Totuși ele sunt folosite în tratamentul durerii cronice [34, 95, 97].

3.12. Moxibustia

Moxibustia este parte integrantă a medicinei tradiționale chineze și constă în producerea de căldură la nivelul punctelor de acupunctură. Ea cuprinde tehnici de cauterizare, tehnica oțetului cu ovăz, tehnica băuturii spirtoase cu oțet, aplicarea ventuzelor cu alcool și moxa. Moxa în sens clasic este utilizată pentru tratamentul durerii prin aprinderea de batoane din frunze de pelin negru, care ard mocnit. Există în plus moxe autoadezive care pot fi plasate în ceapă sau ghimbr și se lipesc pe piele și moxe aplicate la vârful acelor de acupunctură. Osteoartrita este altă indicație ortopedică pentru moxibustie.

Moxibustia se poate utiliza și sub formă de moxe îmbrăcate în substanțe iritante cum ar fi usturoiul, ardeiul iute, etc. Mecanismul de acțiune se bazează pe producerea de căldură la nivelul receptorilor polimodali cutanați la nivelul meridianelor. Moxa emite și radiație electromagnetică. Efectul farmacologic al moxei este dat de utilizarea pelinului negru și pătrunderea uleiurilor volatile cu efecte antioxidante. [26, 46].

Bibliografie

1. Alm A, Strömberg B. (1974). Vascular anatomy of the patellar and cruciate

- ligaments. A microangiographic and histologic investigation in the dog. *Acta Chir Scand.*, 445:25-35.
2. **Altman R, Gray R.** (1985) - Inflammation in osteoarthritis. *Clin Rheum Dis.*, 11:353;
 3. **Bennett D, May C.** (1995) - Joint diseases of dogs and cats. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. W B Saunders, PA, USA., vol 2 (4th edn), 2053-2058
 4. **Anderson A.** (2011). Treatment of hip dysplasia, *Journal of small animal practice.* 21(4):182-189.
 5. **Arnoczky SP, Marshall JL.** (1977). The cruciate ligaments of the canine stifle: An anatomical and functional analysis. *Am J Vet Res.* 1977, 38: 1807-1814 .
 6. **Aspden RM, Scheven BAA, Hutchison JD.** (2001). Osteoarthritis is a systemic disorder involving stromal cell differentiation and lipid metabolism. *Lancet*, 357:142-152.
 7. **Becker DE.** (2013). Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids, *Anesth Prog.*, 60(1):25-32.
 8. **Bennett D, May C.** (1995). Joint diseases of dogs and cats. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. WB Saunders, PA, USA., vol 2 (4th edn), pp. 2053-2058.
 9. **Birchard S., Sherding R.** (2006). Saunders Manual of Small Animal Practice, Third Edition Saunders, USA.,
 10. **Black J.** (1988) Friction and wear. Forces and equilibrium. Deformation. In Orthopaedic biomaterials in research and practice. N.Y. Churchill Livingstone, USA, pp. 1-55.
 11. **Bockstahler B.** (2006). The orthopaedic patient: conservative treatment, physiotherapy and rehabilitation. IAMS Clinical Nutrition Symposium,
 12. **Bockstahler B, Levine D, Millis D.** (2004). Physiotherapie auf den Punkt gebracht, BEVetVerlag, Babenhausen, DE.
 13. **Bonagura J, Twedt D.** (2009). Kirk's Current Veterinary Therapy XIV, Saunders Elsevier, USA.
 14. **Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P.** (2003). Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Vol. 4, Chichester,: John Wiley & Sons, Ltd., UK.
 15. **Brown D, Boston R, Coyne J, Farrar JT.** (2009). A novel approach to the use of animals in studies of pain: Validation of the canine brief pain inventory in canine bone cancer. *Pain Med.*, 10:133–142;
 16. **Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT.** (2007). Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 68:241–247.
 17. **Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT.** (2008). Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 233:1278–1283.
 18. **Budsberg SC, Chambers JN, Van Lue SL, Foutz TL, Reece L.** (1996). Prospective evaluation of ground reaction forces in dogs undergoing unilateral total hip replacement. *Am J Vet Res.* 57:641-645.
 19. **Carmichael S.** (2005). Putting theory into practice-best practice management for osteoarthritis. In symposium proceedings: Hill's European symposium on osteoarthritis and joint health. Genova, 25-27 April 2005; pp. 48-53.
 20. **Case L, Daristotle L, Hayek M, Raasch M.** (2011). Canine and Feline Nutrition, Third Edition, Elsevier. USA.
 21. **Cashman, JN** (1996). The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia, *Drugs.*;21 Suppl 5:13-23
 22. **Clark DM.** 1981. Current concepts in the treatment of degenerative joint disease. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 13:519-530.
 23. **Clark, S.** (2015). Canine Osteoarthritis and Treatments: A Review. Veterinary Science Development. Available at: <https://www.pagepress.org/journals/index.php/vsd/article/view/5931>, consulted, Nov. 2019).
 24. **Dascălu R.** (2012). Diagnosticul radiografic la animalele de companie, Editura Brumar, Timișoara,
 25. **Daubs BM, Markel MD, Manley PA.** (2006). Histomorphometric analysis of articular cartilage, zone of calcified cartilage, and subchondral bone plate in femoral heads from clinically normal dogs and dogs with moderate or severe osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 67:1719-1724.
 26. **DeLahunta A, Glass E.** (2008). Veterinary neuroanatomy and clinical neurology, Third Edition, Saunders, USA.
 27. **Deng H, Shen X.** (2013). The Mechanism of Moxibustion: Ancient Theory and Modern Research, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume Article ID 379231.
 28. **Diószegi Z** (2007). Kisállat-ortopédia, Melania Kft., Budapest, Hungary.
 29. **Dobromylskyj P, Flecknell PA, Lascelles BD, Livingston A, Taylor P, Waterman-Pearson Dorfer L, Moser M, Bahr F, Spindler K, Egartner-Vigl E, Guillen S, Dohr G, Kenner T.** (1999). A medical report from the stoneage? *Lancet*; 354:1023-1025

30. **Dowling P.** (2001). Managing Chronic Pain: The NSAIDs, Proceedings, World Small Animal Veterinary Association World Congress Canada.
31. **Dumitrescu E, Cristina RT.** (2015). Elemente de terapie alternativă și complementară în medicina veterinară, Solness, Timișoara.
32. **Essner A, Sjöström R, Zetterberg L, Hellström K, Gustås P, Högberg H.** (2016). Test–Retest Reliability in a Translated Version of the Canine Brief Pain Inventory in Canine Osteoarthritis, *Acta Vet Scand.*, 58:85.
33. **Ettinger S, Feldman E, Cote E.** (2017). Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult, 8th Edition, Elsevier Ltd.
34. **Felson DT, Anderson JJ, Naimark A.** (1988). Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham study. *Ann Intern Med*;109:18-24;
35. **Formenton M.** (2018). Physiotherapy for Pain Control in Dogs and Cats, *J Yoga & Physio.*, 4(5) JYP.MS.ID.555646
36. **Fossum T.** (2013). Small Animal Surgery, Fourth Edition, Elsevier Mosby, USA.
37. **Fransen M, McConnell S, Bell M.** (2003). Exercise for osteoarthritis of the hip or knee (Cochrane review). In The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., UK.
38. **Garner BC, Kuroki K, Stoker AM, Cook CR, Cook JL.** (2013). Expression of proteins in serum, synovial fluid, synovial membrane, and articular cartilage samples obtained from dogs with stifle joint osteoarthritis secondary to cranial cruciate ligament disease and dogs without stifle joint arthritis. *Am J Vet Res.*, 74(3):386-394.
39. **Goldberg M, Tomlinson J.** (2018). Physical Rehabilitation for Veterinary Technicians and Nurses, Wiley Blackwell, UK.
40. **Goldberg ME.** (2019). A walk on the wild side: a review of physiotherapy for exotics and zoo animals, *Vet Nurs J.*, pp. 33-47 .
41. **Goldring SR, Goldring MB.** (2004) - The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clin Orthop Rel Res*; 427:S27-36.
42. **Goranov N.** (2010). Effect of therapeutic pulsed ultrasound in dogs with experimental stifle joint osteoarthritis, *Bulg J Vet Med.*, 13(3)162–168.
43. **Grimm K, Lamont L, Tranquilli W, Greene S, Robertson S.** (2015). Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones, Wiley Blackwell, UK.
44. **Haltrecht H.** (1999). Veterinary acupuncture, *Can Vet J.*, 40:219-227.
45. **Heinegard D, Sommarin Y.** (1987). Proteoglycans: an overview. In: Methods of enzymology, structural and contractile proteins, Part D, extracellular matrix. Ed. Academic, Orlando, FL, USA; 144:305-319.
46. **Hjelm-Björkman A.** (2017). Chronic Pain assessment tools in dogs, a general overview, Seminar, Viena.
47. **Hladnik A.** (2015). Functional neuro-anatomy of nociception and pain, *Periodicum biolog.*, 117(2):195-199.
48. **Houlton J., Cook J., Innes J., Langley-Hobbs S.** (2006). BSAVA Manual of canine and feline musculoskeletal disorders, India.
49. **Hunt JR, Goff M, Jenkins H.** (2018). Electrophysiological characterisation of central sensitisation in canine spontaneous osteoarthritis. *Pain*, 159(11):2318-2330.
50. **Hyttiäinen H.** (2015). Developing a Physiotherapeutic testing battery for dogs with stifle dysfunction, *Dissertationes Scholae Doctoralis Ad Sanitatem Investigandam Universitatis Helsinkiensis*, Unigrafia, Helsinki, Finland.
51. **Impellizeri J, Tetrick M, Muir P.** (2000). Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis *JAVMA*, 216(7):158-164.
52. **Innes J.** (2005). Canine osteoarthritis - initiating factors. In Hill's European symposium on osteoarthritis and joint health. Genova, 25-27th April 6-13, 2005.
53. **Johnston S, Tobias K.** (2018). Veterinary Surgery Small Animal: Expert Consult, Second Edition, Elsevier, Canada,
54. **Jubb M.** (2015). Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Vol. 1 (Sixth Edition), Elsevier,
55. **Kapatkin AS, Mayhew PH, Smith GK.** (2002). Canine Hip Dysplasia: Evidence-Based Treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet*; 24:590-599.
56. **Kealy K, McAllister H, Graham J.** (2010). Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat (5th Edition), Elsevier.
57. **Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, Lust G, Biery DN, Smith GK, Mantz SL.** (2000). Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, 217:1678-1680.
58. **Kealy RD, Olsson SE, Monti KL.** (1992). Effects of limited food consumption on the incidence of hip dysplasia in growing dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 201:857-824.
59. **Kerns N.** (2008). The Handbook of dog and puppy care and training, The Whole Dog Journal, The Lyons Press, USA.
60. **Kirkby K.** (2013). Shockwave Therapy as a treatment option. Clinicians Brief, Available

- at:<https://www.cliniciansbrief.com/article/shockwave-therapy-treatment-option#>, consulted March 2020.
61. **Klide A, Kung S.** (2002). Veterinary Acupuncture, University of Pennsylvania Press, USA.
 62. **Kopf A, Patel N.** (2010). Guide to Pain Management in Low-Resource Settings, IASP, Seattle, USA.
 63. **Kornegay J, Gorgacz EJ, Dawe DL, Bowen JM, White NA, DeBuysscher EV.** (1980). Polymyositis in dogs, *J Am Vet Med Assoc.*, 176(5):431-438.
 64. **Krause M, Tacke S.** (2010). Clinical application of tolfenamic acid (Tolfedine®) in dogs and cats. *Kleintierpraxis*, 55:484-489.
 65. **Lamont L, Tranquilli W, Grimm K.** (2000). Physiology of Pain, Veterinary Clinics of North America:Small *Anim Pract.*, 30(4):319
 66. **Lane MB, Flatland B, Olin SJ, Fecteau KA, Rick M, Giori L.** (2018). Analytic Performance Evaluation of a Veterinary-Specific ELISA for Measurement of Serum Cortisol Concentrations of Dogs, *JAVMA*, 253:1580–1588.
 67. **Lascelles BD, King S, Roe S** (2009). Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. *J Orthop Res* 27:173–1208.
 68. **Lascelles BD, Main DCJ.** (2002) - Surgical trauma and chronically painful conditions – within our comfort level but beyond theirs? *JAVMA*, 221:177190.
 69. **Leeman JJ, Shaw KK, Mison MB, Perry JA, Carr A, Shultz R.** (2016). Extracorporeal shockwave therapy and therapeutic exercise for supraspinatus and biceps tendinopathies in 29 dogs, *Vet Rec.*, 13(3):128-134.
 70. **Markovszky AK, Danes M, Dumitrescu E, Muselin F, Stancu AC, Becskei Z, Puvaca N, Cristina RT** (2020). The importance of professional based questionnaire in the dog's acute and chronic pain evaluation, *J Hellenic Vet Med Soc*, in press, accepted Oct. 2020
 71. **Markovszky AK, Weber C, Biksi O, Danes M, Dumitrescu E, Muselin F, Tufarelli V, Puvaca N, Cristina RT.** (2020) Is ECLIA Serum Cortisol Concentration Measurement, an Accurate Indicator of Pain Severity in Dogs with Locomotor Pain? *Animals (Basel)*. 10(11):E2036.
 72. **Markovsky KA.** (2019). Referat 3 doctorat, Facultatea de Medicina Veterinara Timisoara.
 73. **Martello E, Bigliati M, Bisanzio D, Biasibetti E, Dosio F, Pastorino D, Denardi M, Bruni N.** (2019). Effects on Pain and Mobility of a New Diet Supplement in Dogs with Osteoarthritis: A Pilot Study. *Ann Clin Lab Res.*, 7: 304.
 74. **May SA.** (1994). Degenerative joint disease. In: Manual of small animal arthrology. Houlton J, Collinson R (Eds). *British Small Animal Veterinary Association*, Cheltenham. pp. 62-71.
 75. **McGowan C, Goff L.** (2016). Animal Physiotherapy Assessment, Treatment and Rehabilitation of Animals, Second Edition, Wiley Blackwell, UK.
 76. **Meeson RL, Todhunter RJ, Blunn G, Nuki G, Pitsillides AA.** (2019). Spontaneous dog osteoarthritis - a One Medicine vision. *Nat Rev Rheumatol.* 15(5):273-287.
 77. **Mickelson M.R., McCurnin D.M., Awbrey B.J., Maynard J.A., Martin R.K.** (1981). Legg-Calve-Perthes disease in dogs: a comparison to human Legg-Calve-Perthes disease, *Clin Orthop Relat Res.* 157:287-112.
 78. **Millis D.** (2005). Osteoarthritis pathophysiology. In: Proceedings of Elainlaakaripaivat. Helsinki, Finland, pp. 236-244.
 79. **Millis D., Ciuperca I.** (2015). Evidence for canine rehabilitation and physical therapy, *Vet Clin Small Anim.* 45:1-27.
 80. **Millis D., Levine D.** (2014). Canine Rehabilitation and Physical Therapy, Second Edition, Elsevier, USA.
 81. **Miacnik E, Bockstahler BA, Muller M, Tetrick MA, Nap RC, Zentek J.** (2006). Effects of caloric restriction and a moderate or intense physiotherapy program for treatment of lameness in overweight dogs with osteoarthritis. *JAVMA*, 229(11):1756-1760.
 82. **Monk M., Prston C., McGowan C.** (2006). Effects of early intensive postoperative physiotherapy on limb function after tibial plateau leveling osteotomy in dogs with deficiency of the cranial cruciate ligament, *Am J Vet Res* 67:231-240.
 83. **Morgan R.** (2010). Handbook of small animal practice, Fifth Edition, Elsevier, USA
 84. **Muir P.** (2008). Advances In The Canine Cranial Cruciate Ligament, Blackwell Publishing, UK.
 85. **Muir P, Dubielzig R, Johnson K.** (1996). Panosteitis. *Comp Cont Educ Practic Vet* 18:29-34.
 86. **Nelson R, Couto C.** (2009). Small animal internal medicine, Fourth Edition, China.
 87. **Niemand H, Suter P, Kohn B.** (2006). **Praktikum der Hundeklinik.** 10. Auflage, Enke, DE.

88. **Novotny D, Runyon C.** (1986). Osteochondritis Dissecans in the Dog, Iowa State University Veterinarian. 48(1):Art. 12.
89. **Ogilvie G., Moore A.** (2006). Managing the Canine Cancer Patient: A Practical Guide to Compassionate Care, Veterinary Learning Systems, First edition, UK.
90. **Pascoe P.** (2002). Alternative methods for the control of pain. *JAVMA*, 221:222-229.
91. **Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Raynauld JP.** (2006). Most recent developments in strategies to reduce the progression of structural changes in osteoarthritis: today and tomorrow. *Arthritis Res Ther.*, 8:206.
92. **Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, Wigler I, Rosner IA, Beaulieu AD.** (2000). Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo controlled trial by the diacerein study group. *Arthritis Rheum.* 43:2339-2348.
93. **Pettitt RA, German A.** (2015). Investigation and management of canine osteoarthritis *In Pract.*, 37:1-8.
94. **Piermattei D, Flo GL, DeCamp C.** (2006). Brinker, Piermattei, and Flo's Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair, Fourth Edition, Elsevier Inc.
95. **Piermattei DL, Flo GL.** (1997). Piermattei, and Flo's Handbook of small animal orthopedics and fracture repair, Saunders.
96. **Prydie D., Hewitt I.** (2015). Practical Physiotherapy for Small Animal Practice, Wiley Blackwell, UK.
97. **Pryor B., Millis D.** (2015). Therapeutic laser in veterinary medicine, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 45(1):45-56.
98. **Putowski M, Pirog M, Podgorniak M, Padała O, Sadowska M, Bazylewycz A, Wdowiak A.** (2016). The use of electromagnetic radiation in the physiotherapy, *Eur J Med Technol.*, 2(11): 53-58.
99. **Reddi D., Curran N., Stephens R.** (2013). An Introduction to pain pathways and mechanisms, *Brit J Hosp Med.*, 74:Suppl. 12, C188-131,
100. **Redondo M.** (2015). Laser therapy approach to wound healing in dogs, *Vet Times*, 14 Sept., <https://www.vettimes.co.uk>
101. **Reymond N, Speranza C, Gruet P, Seewald W, King JN.** (2012). Robenacoxib vs. carprofen for the treatment of canine osteoarthritis; a randomized, non-inferiority clinical trial. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 35: 175-183
102. **Riviere S.** (2007). Physiotherapy for cats and dogs applied to locomotor disorders of arthritic origin, *Vet Focus*, 17(3):450-456.
103. **Rome P, McKibbin M.** (2011). A Review of Chiropractic Veterinary Science: An Emerging Profession With Somatic and Somatovisceral Anecdotal Histories, *Chir J Austral.*, 41(4):54-57.
104. **Schaer M.** (2009). Clinical Medicine of the Dog and Cat, Second Edition, Manson Publishing Ltd, UK.
105. **Sharkey M.** (2013). The Chalanges of Assessing Osteoarthritis and Postoperative Pain in Dogs, *The AAPS J.*, 15(2):231-239.
106. **Shi Q.** (2014). New Evidence Implicating 4-Hydroxynonenal in the Pathogenesis of Osteoarthritis In Vivo, *Arthr Rheumatol.*, 66(9):2461-2471.
107. **Slatter D.** (2003). Textbook of Small animal Surgery, Volume 1, Saunders, USA.
108. **Slocum B, Slocum DS.** (1998). Hip - Diagnostic Tests. In: Current Techniques in Small Animal Surgery. Bojrab MJ (Ed). Williams & Wilkins, Baltimore, USA, pp. 1127-1145;
109. **Smith E, Voyles W, Kirby B, Markwald R, Dinno F.** (2007) Ageing and leg postjunctional adrenergic vasoconstrictor responsiveness in healthy men. *Journal of Physiology*, 24: 71-80.
110. **Smith GK, McKelvie PJ.** (1995). Current concepts in the diagnosis of canine hip dysplasia. In: Kirk's current vet therapy XII - small animal practice. Bonagura JD (ed). Saunders co. PA, USA, 420-428; S
111. **Smith GK, Paster ER, Powers MY, Lawler DF, Biery DN, Shofer FS, McKelvie PJ, Kealy RD.** Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *JVMA*, 2006, 229:690-693.
112. **Soroush S, Ronagh A, Khajeh A.** (2019). Effective Medical Management and Physiotherapy Program of Femoral Head and Neck Ostectomy in 24 Dogs and Cats; Clinical Report, *IJVS*,14(1):30.
113. **Sukhomlinova IE.** (2015). Physiology of Pain: methodical manual for students, Zaporozhye (ZSMU).
114. **Thak M, Yoon H, Jeong S.** (2013). Early Stage Legg-Calve-Perthes Disease in a dog: clinical, surgical, radiological computed tomography and histological findings, *J Vet Clin.* 30(5):1-4.
115. **Vasseur PB, Pool RR, Arnoczky SP.** (1985). Correlative biomechanical and histologic study of the cranial cruciate ligament in dogs. *Am J Vet Res.* 46:1842-1854.
116. **Vaughan-Scott T, Taylor JH.** (1997). The pathophysiology and medical management of canine osteoarthritis. *J.S. Afr. Vet. Assoc.* 68:21-25.

117. **Venable RO, Stoker AM, Cook CR, Cockrell MK, Cook JL.** (2008). Examination of synovial fluid hyaluronan quantity and quality in stifle joints of dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 69(12):1569-73.
118. **Von Engelhardt W, Breves G** (2009). *Physiologie der Haustiere*, Enke Verlag, Stuttgart, DE.
119. **Waining M, Young I, Williams S.** (2011). Evaluation of the status of canine hydrotherapy in the UK, *Vet Rec.*, 13(2):235-239.
120. **Warren D, Dingwall J.** (1972). Legg-Perthes Disease in the dog - a Review, *Can. Vet. J.* 13(6):120-127.
121. **Wood S, Rosenstein D, Bebhuk T.** (2001). Myasthenia gravis and thymoma in a dog, *Vet Rec.*, 148:573-574.
122. **Yahia LH, Drouin G.** (1989). Microscopical investigation of canine anterior cruciate ligament and patellar tendon: Collagen fascicle morphology and architecture. *J Orthop Res.* 7:243-251.
123. **Yim YK, Lee H, Hong KE, Kim YI, Lee BR, Son CG, Kim JE.** (2007). Electroacupuncture at acupoint ST36 reduces inflammation and regulates immune activity in collageninduced arthritic mice. *Ev Based Complement Alternat Med.* 4:51-57.
124. **Zink C, Van Dyke J.** (2013). *Canine Sports Medicine and Rehabilitation* Wiley-Blackwell, First Edition,
125. **Zwolińska J, Gašior M, Śnieżek E, Kwolek A.** (2016). The use of magnetic fields in treatment of patients with rheumatoid arthritis. Review of the literature, *Reumatologia*, 54(4):201–206.
126. http://cal.vet.upenn.edu/projects/saortho/cha-pter_87/87mast.htm
127. <http://d.umn.edu/~jfitzake/Lectures/DMED/SensoryPhysiology/Somatosensation/GateTheory.html>
128. <http://vetmed.illinois.edu/wp-content/uploads/2015/08/17.-Pain-Management-Strategies-for-Chronic-Osteoarthritis-in-Dogs.pdf>
129. <https://i2.wp.com/boneandspine.com/wp-content/uploads/2013/07/painscale.jpg>
130. <https://vetgrad.com/show10MinuteTopUp.php?type=&Entity=10MinuteTopUps&ID=69>
131. <https://www.msdevetmanual.com/management-and-nutrition/complementary-and-alternative-veterinary-medicine/laser-therapy>
132. https://www.researchgate.net/figure/Gait-Analysis-Dog-being-led-across-force-plates-embedded-in-a-straight-6-m-walkway-while_fig2_265173478
133. https://www.researchgate.net/figure/Skeletal-muscle-structure-photo-created-by-C-Encyclopedia-Britannica-2015_313845971
134. https://www.researchgate.net/publication/237649308_Practical_approach_to_Pain_Management_and_Rehabilitation_in_Canine_osteoarthritis.

- Secții de producție moderne utilate complet:



Secția de producție soluții orale – vase de preparare soluții



Linia de umplere a flacoanelor



Secția de producție medicamente pulverulente

- Depozite moderne:



- de materii prime cu temperatură și umiditate controlate



- de produse finite cu temperatură și umiditate controlate



S.C. DELOS IMPEX 96 SRL
 Str. Horia, Cloșca și Crișan, nr. 81, Otopeni, Jud. Ilfov, Cod 075100
 J23/3758/2008 RO 8086792
 TEL +40 372 714 433; +40 372 714 434 FAX +40 372 871 445
 Cont: BRD fil. Carol – RON: RO57BRDE441SV14535894410
 Cont: Volksbank fil. Moșilor – RON: RO69VBBU2511MO0342522701
 E-mail: delosmedica@yahoo.com



O gamă variată de produse farmaceutice de uz veterinar

SUPLIMENTE NUTRIȚIONALE LICHIDE

- Farmavit AD3E + C
- Farmavit AD3E
- Farmavit Aminocomplex
- Farmavit AD3E + KC
- Farmavit E + Se
- Vitamina E



EXTRACTE NATURALE DIN PLANTE

- XL Herbs - dezinfectant
- ANTI AI Herbs - antiviral
- CG Herbs - tratamentul afecțiunilor aparatului respirator
- King Herbs - imunostimulator
- Entice Herbs - tratamentul afecțiunilor aparatului digestiv
- Cococilin - înra amoniu coccidiostat, histomonoză și leptomonoză



BEDGEN 40 AS premix



- * Stimulează secreția de bilă
- * Detoxifică și protejează ficatul
- * Emulsifică grăsimile
- * Imunostimulator

Îmbunătățește digestia
 Îmbunătățește producția de ouă și ecloziunea
 Reduce incidența Sindromului Ficatului Gras
 Reduce efectele eroziunii pipotei
 Stimulează sistemul imunitar

www.vetorex.ro | office@vetorex.ro | 0744.631.428

Elemente de farmacoterapia afecțiunilor sistemului locomotor

Elements of pharmacotherapy of the musculoskeletal system diseases

Adela K. Markovszky, Romeo T. Cristina
Facultatea de Medicina veterinara Timisoara

ade_zky@yahoo.de

Cuvinte cheie: durere, sistem locomotor, caine, agenti farmacologici.

Key words: pain, locomotor system, dog, pharmacological agents.

Rezumat

Pentru tratamentul eficient al durerii de la nivelul sistemului locomotor trebuie luat în considerare un management modern, care cuprinde o serie de agenți farmacologici cu acțiune la situsuri diferite, pentru a obține efecte analgezice superioare, utilizând doze reduse de medicamente și minimizarea efectelor secundare. Prezentul material descrie cateva substante active esentiale in terapia durerii sistemului locomotor enumerand analgezice și substanțe adjuvante folosite în tratamentul durerii la câini

Abstract

For the effective treatment of pain in the musculoskeletal system, modern management must be considered, which includes a series of pharmacological agents with action at different sites, to obtain superior analgesic effects, using low doses of drugs and minimizing side effects. This material describes some essential active substances in the therapy of locomotor system pain listing analgesics and adjuvants used in the treatment of pain in dogs.

Introducere

În ultimul timp studiul durerii la animalele de companie a cunoscut numeroase progrese. Descifrarea mecanismelor durerii elaborarea unor protocoale clinice în vederea managementului durerii reprezintă acest progres. Evaluarea raspunsului la tratamentul aplicat în cazul animalelor de companie și de agrement reprezintă un management adecvat al durerii.

Căile neurologice și neurotransmițătorii pentru formarea, transmiterea și modularea durerii sunt asemănătoare la animale și oameni.

De aceea se este necesar un management adecvat al durerii pentru a îmbunătăți calitatea vieții și a reduce perioada de reconvalescență. Schimbările de comportament sunt semne ale durerii la animale. Înțelegerea mecanismelor fiziologice ale durerii este esențială pentru dezvoltarea noilor medicamente [1, 9, 88, 89].

Pentru tratarea efectivă a durerii de la nivelul sistemului locomotor trebuie luat în considerare un management modern, care cuprinde o serie de agenți farmacologici cu

acțiune la situsuri diferite, pentru a obține efecte analgezice superioare, utilizând doze reduse de medicamente și minimizarea efectelor secundare.

Este deosebit de important să se anticipeze durerea pentru a iniția o terapie adecvată. Astfel există animale care manifestă durerea de abia după ce au fost externate, deoarece scade nivelul de anestezic administrat pre- sau intraoperator sau pur și simplu nu mai ascund semnele durerii. Există boli cu parcurs progresiv, care necesită doze crescute de medicamente ulterior.

Animalele tratate sunt indivizi de sine stătători. De aceea trebuie luate în considerare diferențele genetice, care pot determina reacții diferite la aceleași doze de medicamente sau exteriorizarea diferitelor tipuri de durere la un individ. Pacienții în vârstă tind să exprime durere asociată manipulării din timpul și înaintea operațiilor chirurgicale care și ele trebuie tratate [1, 2]. Grupele de medicamente cel mai des utilizate în tratamentul durerii de la nivelul aparatului locomotor sunt redate în tabelul de mai jos (Tabelul 1).

Tabelul 1.
Analgezice și substanțe adjuvante folosite în tratamentul durerii la câini cu afecțiuni ale aparatului locomotor [1-11]

Substanța	Doză	Durată de acțiune	Utilizare	Efecte secundare/ Mod de acțiune	Situs de acțiune
Opioidele					
Meperidina	5-10 mg/kg im, sc; durere în desfășurare asociat cu NSAID	durată foarte scurtă de acțiune, 20-30 minute	durere medie spre moderată	eliberare de histamină, efecte anticolinergice	agonist μ , agonist 5-HT serotonină, antagonist submaximal muscarinic M3
Oximorfonă	0,05-0,2 mg/kg iv, im	2-6 ore	durere moderată spre severă	evtl. tahipnee	agonist μ
Metadonă	0,5-1 mg/kg im, sc; 0,25 mg/kg iv în decurs de 3-5 minute; durere în desfășurare 0,3-1 mg/kg iv, im, sc	2-6 ore im, sc; 1-4 ore iv	durere moderată spre severă	nu cauzează eliberare de histamină	agonist μ , agonist submaximal α -2, antagonist NMDA
Hidromorfonă	0,02-0,1 mg/kg iv, im, sc; durere în desfășurare 0,05-0,2 mg/kg iv, im, sc	2-6 ore; 2-4 ore	durere moderată spre severă	sedare mai intensă față de oximorfonă dar de scurtă durată; fără eliberare de histamină la administrare iv	agonist μ
Fentanyl	1-10 μ g/kg; durere în desfășurare 4-10 μ g/kg bolus iv; 1-10 μ g/kg/oră; 30-50 μ g/kg/oră intraoperator	0,3 ore; 0,3 ore; perfuzie continuă	durere moderată spre severă	acțiune rapidă 2-3 minute; durată scurtă, există și sub formă de plasturi.	agonist μ
Butorfanol	0,1-0,4 mg/kg im, sc; durere în desfășurare 0,1-0,4 mg/kg mg/kg iv, im, sc	1-2 ore; 2 ore	durere medie spre moderată	analgezic slab cu efecte limitate, durată scurtă de acțiune	agonist submaximal μ , agonist κ
Buprenorfină	0,005-0,02 mg/kg iv, im	4-8 ore	durere medie spre moderată	analgezic mai slab decât morfina, cu efecte limitate, durată lungă până la instalarea acțiunii, dar apoi acțiune de lungă durată	agonist submaximal μ
Codeină	1-2 mg/kg	8-12 ore	Durere medie spre moderată	analgezic slab, 9% dintre caucazieni nu au enzima pentru a genera analgezia	agonist submaximal μ
Tramadol	1-2 mg/kg osteoartrită; 1-4 mg/kg neoplazii, intervenții chirurgicale	12 ore	durere moderată spre severă	nu este opioid dar are acțiune pe receptorul μ , inhibitor neuronal de recaptare a noradrenalinei (monoaminergic), facilitează analgezia cu opioide și NSAID,	40% agonist submaximal μ prin metabolism la o-des-metiltramadol, agonist submaximal α -2, 60% agonist 5-HT serotonină, agonist submaximal M1

efecte în durerea neuropatică muscarinic prin metabolism la o-desmetiltramadol

Antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)					
Utilizare mai ales la durere cronică sau postoperator. Efectele secundare se referă mai ales la cele gastrointestinale, nefrotoxicitate, necroză hepatocelulară idiosincrazică.					
Carprofen	4,4 mg/kg po în caz de osteoartrită; 2,2 mg/kg po	24 ore; 12 ore -24 ore;	durere moderată spre severă	inhibiția sintezei de eicosanoid	COX-2
Deracoxib	1-2 mg/kg po în osteoartrită 3 mg/kg carcinom	24 ore	durere moderată spre severă	inhibiția sintezei de PGE și 6 keto PGF1	COX-2
Etodolac	10-15 mg/kg po în osteoartrită	24 ore	durere moderată spre severă	o parte din activitatea antiinflamatorie se datorează interferenței cu chemotaxa macrofagelor, există o asociere cu cherato-conjunctivita sicca ca efect secundar	COX-1 în principal dar și COX-2
Firocoxib	5 mg/kg po în osteoartrită, boli muculoscheletale	24 ore	durere moderată spre severă	inhibiția sintezei de prostaglandine	specific COX-2
Ketoprofen	2 mg/kg iv, im, sc, po în osteoartrită cronică	24 ore	durere moderată spre severă	risc de hemoragie	specific COX-1
Mavacoxib	2 mg/kg po în osteoartrită	a doua doză se repetă după 14 zile, a treia doză la 30 de zile, durata maximă a tratamentului 6,5 luni	durere moderată spre severă	există câini cu clearance mai scăzut decât normal, de aceea tratamentul trebuie întrerupt după 6,5 luni și poate fi continuat după o pauză de 2 luni	COX-2
Meloxicam	0,2 mg/kg iv, sc, po, apoi 0,1 mg/kg în osteoartrită, sinovita genunchiului, artrită reumatoidă, spondilită	24 ore	durere moderată spre severă	inhibiția sintezei de PGE1	COX-2
Fenilbutazona	44 mg/kg, max. 800mg/zi	8 ore	durere moderată spre severă	hemoragie, stază biliară, hepatită, insuficiență renală	COX-1 și COX-2
Robenacoxib	1-2 mg/kg po în osteoartrită cronică	24 ore	durere moderată spre severă	fără inhibiție COX-1, persistă la locul inflamației („targeting”), se recomandă controlul funcției hepatice	COX-2
Tepoxalin	10 mg/kg po în boli musculo-scheletale acute și cronice	24 ore	durere moderată spre severă	toxicitate gastrointestinală redusă	inhibitor neselectiv COX și al 5-lipoxigenazei
Acid tolfenamic	4 mg/kg po în boli cronice ale sistemului locomotor	24 ore	durere moderată spre severă	efect antipiretic, inutilizabil pentru tratamente de lungă durată, nu	COX-2

Grapiprant	2 mg/kg po	24 ore	Durere slabă până la moderată în osteoartrită	se administrează perioperatoriv fără inhibiție COX-1, COX-2, administrarea pe o durată de peste 28 de zile nu se recomandă	antagonist EP4-receptor prostaglandină
Alte adjuvante					
Amantadina	3-5 mg/kg po	24 ore	durere acută și cronică, împiedică wind-up și senzitivizarea centrală	în caz de alodinie și toleranță la opioide (scade doza necesară a opioidelor)	antagonist NMDA
Gabapentin	10-60 mg/kg po	8-12 ore	durere neuropatică	s-a dezvoltat ca medicament antiepileptic	necunoscut (nu pe GABA)
Amytriptilina	0,25-2 mg/kg	8-12 ore	durere cronică și neuropatică	-	necunoscut
Lidocaina iv	1-4 mg/kg bolus, apoi 1/3 mg/kg/oră iv; 40-80 µg/kg/min	maxim 24 ore; intraoperator	durere neuropatică, hiperalgezie	există și plasturi cu lidocaină 5%	blochează canalele de sodiu, împiedică depolarizarea
Agoniștii α-2 adrenergici					
Nu sunt prima opțiune în tratamentul durerii datorită efectului sedativ și a efectelor secundare					
Ketamina	0,2-0,4 mg/kg bolus iv apoi 0,2-0,4 mg/kg/oră perfuzie + fentanyl sau morfină; 0,12 mg/kg/oră + fentanyl 1-5 µg/kg/oră după amputație de membre	reevaluare după 1 oră; timp de 18 ore	durere maladaptativă, durere severă	nu se folosește ca medicație unică împotriva durerii	antagonist NMDA
Anestezice locale					
Lidocaină	5 mg/kg; 7 mg/kg în combinație cu epinefrina;	1-2 ore	pregătire pentru intervenții chirurgicale	toxicitate SNC, cardiovascular în doze mari	anestezie regională, blochează canalele de sodiu, împiedică depolarizarea
Bupivacaină	2 mg/kg maxim	4-6 ore	pregătire pentru intervenții chirurgicale	toxicitate SNC, cardiovasculară în doze mari	anestezie regională, blochează canalele de sodiu, împiedică depolarizarea

Opioidele

Majoritatea agenților utilizați pentru analgezie la animale mici fac parte din grupul de antiinflamatoare opioide sau nesteroidiene.

De regulă analgezicele opioide sunt administrate în tratamentul durerii acute (de ex. intraoperator) și cele nesteroidiene în tratamentul durerii cronice (sau postoperator).

Medicamente noi și formulări noi de medicamente mai vechi au extins potențialul acestor grupuri de droguri. Drogurile cu efect analgezic din diferite grupuri au mod de acțiune diferit asupra mecanismelor durerii și

de aceea acestea pot fi folosite în combinație pentru a mări efectul analgezic și a reduce la minim efectele secundare. Opioidele sunt în general folosite în tratarea durerii acute. Termenul opiat se referă la substanțele naturale, semi-sintetice și la cele sintetice care au acțiune de tip morfinic.

Morfina este un alcaloid derivat al opiumului care este obținut din părțile verzi/necoapte ale macului. Există câteva opioide semi-sintetice sintetizate din morfină. Acestea au un caracter lipofil foarte diferit între ele. În general substanțele cu un caracter lipofil mai pronunțat (ex. fentanyl) au o acțiune mai

scurtă în comparație cu cele care au un caracter mai mult hidrofili (ex. morfina).

Metabolizarea opioidelor are loc în primul rând în ficat și iar unii metaboliți pot deține și ulterior metabolizării un efect analgesic. În general absorbția opioidelor este foarte bună după administrare intramusculară sau subcutanată. Administrarea intravenoasă este o cale alternativă pentru cele mai multe opioide, însă nu este recomandată în cazul morfinei și pethidinei (meperidina).

Acestea produc eliminare de histamina, scăderea presiunii arteriale și degranularea mastocitelor. Morfina poate fi administrată intravenos încet, însă produce efecte hemodinamice accentuate și trebuie să fie exclusă la pacienții cu neoplazie mastocitară.

Rezultatele ulterioare arată că formulările actuale nu provoacă efecte adverse atunci când sunt administrate parenteral.

Administrarea orală nu este o cale de administrare recomandată pentru că majoritatea opioidelor sunt metabolizate atunci când sunt absorbite la nivelul intestinelor și traversează mai întâi ficatul. În combinații speciale cu alte substanțe absorbite prin mucoase, calea hepatică poate fi ocolită prin administrare orală, nazală sau bucală.

Administrarea transcutanată este o alternativă în cazul în care este nevoie de o administrare de lungă durată. În general concentrațiile plasmatice nu se corelează în mod direct cu concentrația drogului la locul de acțiune și efectul analgezic al acestuia la nivelul sistemului nervos central.

Acest fenomen se poate întâmpla și datorită metaboliților activi. De aceea dozarea acestor substanțe trebuie să fie bazată pe studii analgezice și experiențele clinice.

Analgezicele opioide au acțiune pe receptorii de la nivelul sistemului nervos central (SNC). Aici se diferențiază trei clase de receptori: μ , δ și κ . În fiecare clasă pot exista mai multe subtipuri. Acești receptori sunt diferiți între ei prin proprietățile de legare, activitatea funcțională și prin distribuția lor.

Receptorii μ și δ sunt localizați spinal și supraspinal în timp ce receptorii κ sunt localizați în măduva spinării. Deși diferă între ele toate cele trei tipuri de receptori au

capacitatea de a face legătură cu proteinele G prin care rezultă inhibarea adenilat ciclazei, reducerea conductibilității electrice, închiderea canalelor de calciu și/sau deschiderea înspre interior a canalelor de potasiu. În final se reduce activitatea neuronală și eliberarea neurotransmițătorilor.

Membranele postsinaptice vor fi hiperpolarizate. Astfel rezultă reducerea propagării potențialului de acțiune. În funcția de acțiunea lor asupra receptorilor drogurile sunt clasificate în patru grupuri: agonist pur, agonist parțial, mixt agonist-antagonist și antagonist.

Drogurile pur agoniste: morfina, oximorfina, pethidina (meperidina), hydromorfonă, metadona, fentanyl, sufentanyl, alfentanyl, remifentanyl, apomorfina, heroina și codeina au o afinitate mare și o activitate intrinsecă pentru receptorii μ .

Drogurile parțial agoniste sunt numai parțial eficace față de cele agoniste. Aici se încadrează buprenorfina, tramadolul și levorfanul.

Drogurile mixte agoniste-antagoniste, precum butorfanolul și nalbufina (ambele stimulează receptorii κ și antagonizează efectele μ), pentazocina (stimulează receptorii κ , antagonizează efectele μ și în doze ridicate stimulează receptorii δ) sunt agoniste la nivelul unor receptori și antagoniste la alții. Acest aspect depinde de afinitate și de activitatea intrinsecă la nivelul receptorului.

Drogurile agoniste-antagoniste pot antagoniza efectele celor agoniste pure pe receptoare μ , de aceea ele nu se administrează împreună numai în cazul în care antagonizarea este dorită.

Drogurile antagoniste precum naloxona, naltrexona, nalorfina, diprenorfina și nalmefena au capacitatea să antagonizeze efectele agonistilor la receptorii μ și κ . Cunoașterea modului de acțiune al opioidelor și apartenența la grupul specific are o importanță mare în practica veterinară. Antagonistul morfinei este naloxona dar nu este la fel de eficientă față de pentazocină. De exemplu la câini morfina este parțial antagonizată de pentazocină, care conduce la reducerea analgeziei totale. În general nu este recomandată folosirea simultană a unui agonist cu un agonist-

antagonist mixt când se dorește obținerea unei analgezii cât mai eficiente. În cazul în care în primul rând a fost administrat un opioid mixt agonist-antagonist iar acesta nu exercită un efect analgezic adecvat, se poate administra un pur agonist în doză înaltă pentru îmbunătățirea analgeziei.

În general opioidele sunt mai eficiente în tratamentul durerii surde decât în cazul durerii ascuțite. Cu toate acestea efectul opioidelor agoniste pentru receptoarele μ este dependent de doză și are potențialul să reducă în intensitate cele mai multe tipuri de dureri.

După administrare, efectul analgesic se instalează foarte rapid iar durata acțiunii este relativ scurtă. < 12 ore. Indicele terapeutic al opioidelor este relativ larg, astfel dozarea lor este destul de sigură. Agoniștii μ au capacitatea de a produce cea mai profundă analgezie, de aceea ei sunt de obicei folosiți în tratamentul durerii moderate și severe.

Cele mixt agoniste-antagoniste sunt efective în tratamentul durerii ușoare, de exemplu la intervenții chirurgicale minore. De obicei opioidele μ agoniste produc euforie și agonistele κ produc disforie. La câini euforia este exprimată în vocalizare și în vigilență. La pisici euforia poate fi observată ca și prietenie excesivă, toarcere, etc. Disforia la câini este exprimată prin agitație, excitație, neliniște, vocalizare excesivă și dezorientare. Pisicile arată teamă, agitație, vocalizare, respirație forțată și par să aibă halucinații. Aceste reacții, euforia și disforia, apar după administrare în doze mari de agonist sau mixt agonist-antagonist μ . Aceste reacții pot fi reduse prin administrare de tranchilizante, sedative și/sau opioide antagoniste. În combinație cu substanțele sedative și tranchilizante, agonistele μ și κ îmbunătățesc efectele acestora. Agonistele μ , precum fentanylul sau hidromorfona, în doze mari în combinație cu benzodiazepine pot produce o anestezie ușoară la câini. Opioidul produce depresia centrului respirator, hipercapnie și hipoxemie.

Depresia respiratorie devine clinic relevantă în cazul pacienților cu probleme respiratorii în cazul administrării în doze mari decât cele recomandate, când opioidele sunt administrate în combinație cu alte

substanțe care produc depresia SNC precum anestezicele volatile.

Bradycardia apare secundar în urma acțiunii agoniștilor μ crescând tonul vagusului.

Această bradicardie poate fi compensată cu substanțe anticolinergice. În general efectele opioidelor asupra tensiunii arteriale sunt ne semnificative. În cazul pacienților cu traumă craniană opioidele trebuie folosite cu precauție pentru că acestea cresc prin depresia respirației valorile CO₂, ceea ce produce vasodilatație, intensificând circulația sangvină cerebrală și astfel se poate produce hemoragie și edem cerebral.

Efectele gastrointestinale precum voma și defecarea apar mai ales după administrare de agoniști μ , mai frecvent după administrare sc. sau im. decât iv. Aceste efecte gastrointestinale apar foarte rar după administrarea opioidelor la animale cu dureri, postoperativ. Voma poate să fie redusă dacă inițial (15 min. înainte) a fost administrată acepromazina. La câini a fost observată încetinirea golirii gastrice și al peristaltismului intestinal, creșterea tonusului sfincterului piloric și al sfincterului canalului biliar.

La câini agoniștii μ produc mioză și la pisici midriază. Efectul de mioză este util la operații intraoculare. Efectul midriatic crește sensibilitatea la lumina la pisici, afectează vederea, și trebuie luat în considerare la expunerea pacientului la lumină. Agoniștii μ cresc tonusul sfincterului uretrei care clinic se manifestă prin reținerea urinei pe o durată scurtă. Producerea urinei nu este influențată.

La câini opioidele produc reducerea temperaturii corporale.

La pisici agoniștii μ , administrați postoperativ, produc hipertermie.

Probabilitatea apariției hipertermiei crește cu mărirea dozei de agonist μ aplicat. Multe opioide, de exemplu fentanyl, cresc sensibilizarea la zgomote atât la pisici cât și la câini.

Opioidul agonist μ

Morfina

Morfina este prototipul opioidelor pur agoniste cu care sunt comparați toți agoniștii. Este un agonist μ și agonist semi- κ . La câini

produce emeză și inițial crește după care reduce motilitatea intestinală, produce mioză. La pisici produce midriază. Morfina este utilizată în tratarea durerii acute, la câini se poate folosi ca și agent preanestetic. Efectul venodilatator poate fi utilizat la câini pentru terapia insuficienței cardiace, reducând preîncărcarea cardiacă. La câini are și un efect antitusiv bun (figura 1).

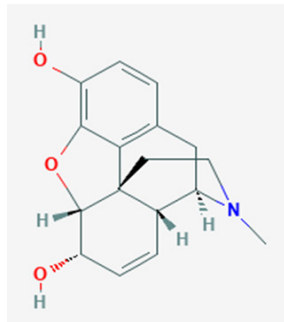


Figura 1. Morfina (4R,4aR,7S,7aR,12bS)-3-methyl-2,4,4a,7,7a,13-hexahydro-1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinoline-7,9-diol [12]

Se poate administra parenteral, oral și epidural. În administrare orală poate fi folosit un produs cu o absorbție de lungă durată, dar astfel se reduce biodisponibilitatea din cauza efectului de recirculare prin ficat. Morfina traversează bariera placentară și produce narcoză la fetoși, care se poate antagoniza cu naloxonă. Timpul de înjumătățire al substanței active la câini este 1 oră.

Meperidina (Pethidina)

Meperidina este un agonist μ semi-sintetic cu potențialul de acțiune de o treime până la o cincime din potențialul morfinei (figura 2).

Este recomandată numai administrarea sc. sau im. Administrarea intravenoasă produce hipotensiune profundă datorită eliminării histaminei. Timpul de înjumătățire este scurt la administrare intramusculară, durata de acțiune este între 1-2 ore. În tratamentul durerii severe nu este destul de eficientă. Recomandările se limitează la tratamentul durerii moderate. Are un efect ușor sedativ și produce numai foarte rar vomă. Prin urmare, poate fi utilizată ca premedicație la pacienți, care necesită o sedare ușoară sau unde emezele sunt nedorite. Alți agonști pur μ pot fi administrați pentru îmbunătățirea efectului analgesic.

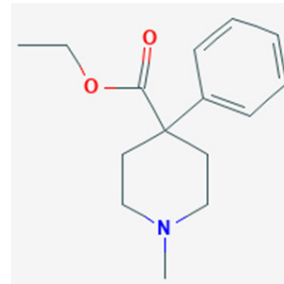


Figura 2. Meperidina ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidine-4-carboxylate [13]

Oximorfona

Oximorfona este un derivat dihidroxil al morfinei. Potențialul analgesic este de 10 ori mai mare decât al morfinei. După administrare poate să producă vomă. Când se administrează iv. la câini, debitul cardiac scade tranzitoriu, în timp ce presiunea arterială și rezistența vasculară sistemică crește.

Oximorfona este utilizată ca agent analgezic la câini și pisici, deoarece potențialul ei analgezic este foarte bun. La câini poate fi folosit ca medicație preanestetică (figura 3).

Oximorfona combinată cu un tranchilizant, precum acepromazina, produce neuroleptanalgezie, în care animalul rămâne conștient, care este frecvent utilizat la câini.

Poate fi administrat iv., im., sc., și rectal. Acțiunea analgezică se instalează în 15-30 de minute, în funcție de calea de administrare.

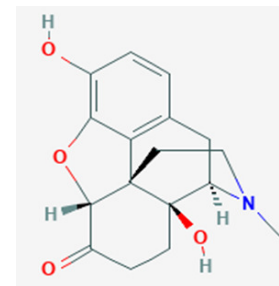


Figura 3. Oximorfona (4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-dihydroxy-3-methyl-2,4,5,6,7a,13-hexahydro-1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-one [14]

Metadona

Metadona este un agonist pur μ cu proprietăți analgezice similare morfinei dar cu un efect sedativ mai redus (figura 4). Metadona în comparație cu morfină produce: mai rar emeză, mai degrabă disforie la câini și la pisici.

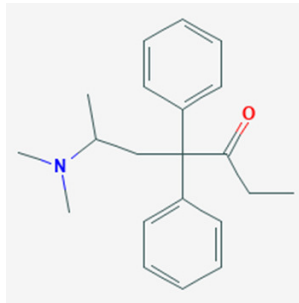


Figura 4. Metadona 6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-one [15]

Poate fi administrat iv., im., sc. În organism este distribuit foarte bine și se leagă de albumină în 60-90%. Timpul de înjumătățire este între 2-3 ore la câini. Se metabolizează în ficat în metaboliți inactivi.

Hidromorfona

Hidromorfona este un derivat morfinic semi sintetic agonist pur μ cu caractere fizico-chimice și hidrofilie asemănătoare morfinei. Este de 5 ori mai potentă decât morfina și poate fi administrată iv., im. și sc..

Caracteristicile și eficacitatea sunt similare cu cele ale oximorfonei (figura 5). Asemănător cu alte agoniste pur μ adâncimea anesteziei induse depinde de doza aplicată. În administrarea intravenoasă instalarea anesteziei are loc mai rapid decât în cazul morfinei. Durata analgeziei este de 3-7 ore la câini și pisici. La pisici produce hipertermie.

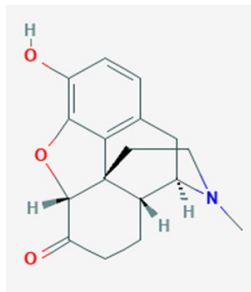


Figura 5. Hidromorfona (4R,4aR,7aR,12bS)-9-hydroxy-3-methyl-1,2,4,4a,5,6,7a,13-octahydro-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-one [16]

Fentanyl

Fentanylul este un agonist pur μ și este de 100 de ori mai potent decât morfina iar liposolubilitatea este de asemenea mai bună. Administrarea ei se face iv., im., sc. sau transdermal (figura 6).

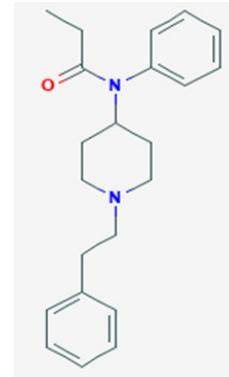


Figura 6. Fentanyl N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]propanamide [17]

Timpul de înjumătățire după administrare iv. este între 3-6 ore la câini și 2 ore la pisici. După administrare iv. efectul apare în 1-2 minute și durează 20-30 de minute. Fentanylul este metabolizat în ficat. Eliminarea din organism are loc pe cale renală.

Prin administrarea ei în bolus sau în infuzie durerea acută poate fi controlată foarte bine. Administrarea intravenoasă în bolus a dozei folosite pentru tratarea durerii la câini sănătoși, fără durere, produce sedare ușoară.

La pisici a fost observată o stare de euforie, iar pisicile devin ușor manipulabile.

Fentanylul produce bradicardie prin creșterea tonusul vagal care se poate compensa cu anticolinergice. Bradicardia apare relativ rar, totuși trebuie luată în considerare când fentanylul este folosit în combinație cu alte anestezice.

Administrarea transdermală a fentanylului în formă de plasturi, a devenit o metodă de analgezie cu acțiune mai lungă foarte eficientă. Transdermal biodisponibilitatea fentanylului este de 64% la câini și 36% la pisici iar doza necesară pentru analgezie este de 4 μ g/kg/h.

Pe această cale de administrare se ajunge la o concentrație terapeutică în 24 de ore la câini și în 12 ore la pisici și în general este menținută pe o durată de aproximativ 72 de ore. Au fost observate efecte secundare, precum iritație cutanată la locul de aplicare al platurului, gâfâitul, defecarea și flatulența mai frecventă. Mai poate să apară la câini o sedare ușoară, bradicardie și anorexie. Hipertermia, euforia sau disforia poate să apară la pisici. Depresia respiratorie produsă

de fentanyl nu este clinic relevantă, totuși în anestezie generală sau după administrarea dozelor crescute aceasta poate să apară.

Codeina

Este un opioid agonist sintetic care exercită un efect analgezic după metabolizarea ei în morfină (figura 7).

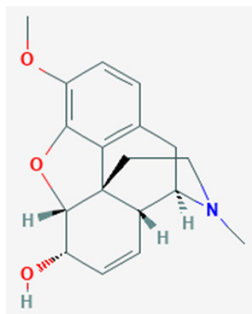


Figura 7. Codeina (4R,4aR,7S,7aR,12bS)-9-methoxy-3-methyl-2,4,4a,7,7a,13-hexahydro-1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin-7-ol [18]

La oameni are o biodisponibilitate orală de aproximativ 60% dar la câini și pisici biodisponibilitatea orală și rata de conversie în morfină este slabă. La câini administrat sc. la o doză de 4mg/kg are același efect analgezic ca și morfina la o doză de 0,2 mg/kg sc.

Opioide parțial agoniste

Buprenorfina

Buprenorfina un agonist parțial μ cu o afinitate redusă sau fără afinitate la receptorii κ . Are o afinitate puternică la receptorii μ și este rezistentă la antagonizare cu naloxonă.

Poate fi administrată iv., im., sc. iar la pisici are o biodisponibilitate excelentă după administrare orală. Are o durată de activitate relativ lungă, între 4-12 ore. Efectul analgezic se instalează după aproximativ 30-120 minute de la administrare. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 96% (la α - și β -globuline) (figura 8). Este metabolizată în ficat și se elimină pe cale biliară (70%) și renală (27%). Supradozarea masivă a buprenorfinei conduce la reducerea efectului analgezic. La câini buprenorfina (0,007-0,02mg/kg) produce o analgezie asemănătoare cu morfina (0,3-0,8 mg/kg) în urma intervențiilor chirurgicale ortopedice. Ca și efecte secundare au fost observate depresie respiratorie și sedare.

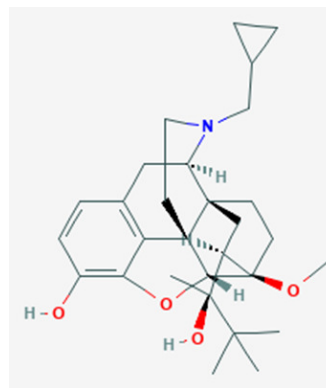


Figura 8. (1S,2S,6R,14R,15R,16R)-5-(cyclopropylmethyl)-16-[(2S)-2-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl]-15-methoxy-13-oxa-5-azahexacyclo[13.2.2.12.8.01.6.02.14.012.20]icosa-8(20),9,11-trien-11-ol [19].

Tramadol

Tramadolul este un agonist μ sintetic, clasificat ca și un opioid analgezic atipic cu acțiune centrală. Inhibă legarea serotoninei și norepinefrinei, ceea ce contribuie la efectul lui analgezic (figura 9).

Este metabolizat în ficat și eliminat pe cale renală. Un metabolit a tramadolului este O-desmethyltramadol care în comparație cu tramadol este de 6 ori mai potent din punct de vedere analgezic și de 20 de ori mai potent de a face legătura cu receptorii μ . Din această cauză naloxona este numai parțial eficace în antagonizarea efectelor analgezice. Timpul de înjumătățire a O-desmethyltramadolului este aproximativ 2 ore la câini. Efectul analgezic după administrare iv. în doză de 2mg/kg durează cu 6 ore mai mult decât în cazul morfinei. Doza recomandată la câini este între 1-4 mg/kg/6 ore po. în tratamentul durerii acute severe sau 1-4mg/kg/12 ore în tratamentul durerii cauzate de osteoartrită. Tramadolul este destul de bine tolerat de câini și pisici dar pot apărea efecte secundare asemănătoare morfinei.

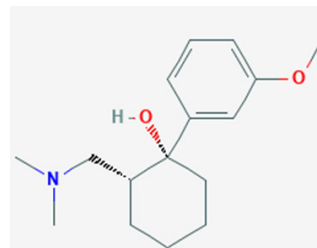


Figura 9. Tramadol (1R,2R)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexan-1-ol [20]

Opioido agoniste-antagoniste

Butorfanolul

Butorfanolul este parțial agonist μ și pur agonist κ . Analgezia și depresia respiratorie produse de butorfanol depind de doza aplicată până la un anumit punct, după care creșterea dozei nu va mai crește efectul analgezic.

Efectul analgezic este de 4-7 ori mai bun decât al morfinei. Cu butorfanolul se pot antagoniza efectele agonistelor μ (sedare și depresie respiratorie) administrate anterior cu menținerea unui nivel mai scăzut de analgesie.

Are efect antitussiv și antiemetic la o doză mai mică decât cea necesară pentru inducerea analgeziei. De aceea este foarte util când este folosit ca și agent preanestetic la animale care vor fi supuse bronhoscopiei sau endoscopiei duodenale, astfel se poate trece mai ușor cu endoscopul prin sfincterul piloric. Când este folosit ca premedicație la anestezie, doza necesară pentru inducție a anestezicelor va fi mai mică. Se poate administra iv., im., sc. și po. (figura 10).

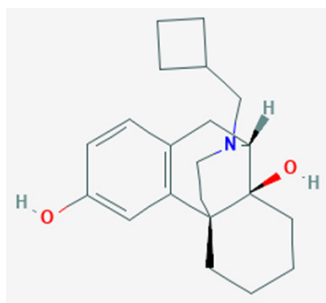


Figura 1.10. Butorfanol (1S,9R,10S)-17-(cyclobutylmethyl)-17-azatetracyclo[7.5.3.0.1,10.0.2,7]-heptadeca-2(7),3,5-triene-4,10-diol [21]

După administrare, resorbția în organism este completă și 80% din butorfanol găsit în sânge este legat cu proteinele plasmatiche. Biodisponibilitatea după administrare orală este mai redusă. Această cale de administrare este folosită mai mult pentru efectul antitussiv, pentru un efect sedativ este necesară o doză foarte mare. După administrare iv. la câini și pisici, durata analgeziei este între 30-120 minute. Efectul analgezic este inferior agonistelor μ . Într-un studiu cu câini după laparotomie a fost demonstrat că efectul analgezic al meloxicamului timp de 12 ore postoperator este superior față de cel al

butorfanolului. Este metabolizat în ficat și eliminat pe cale renală. Timpul de înjumătățire este mai scurt de 2 ore la câini. Au fost observate următoarele efecte secundare la câini și pisici: sedație, ataxie, anorexie sau diaree.

Antiinflamatoarele non-steroidice (AINS)

Carprofen

Este un medicament antiinflamator nesteroidian din clasa arilpropionilor și prezintă efect puternic analgetic, antipiretic și antiflogistic (figura 1.11). Este mult mai eficient din punct de vedere antiinflamator față de fenilbutazona și acid acetilsalicilic. Formula moleculară este C₁₅H₁₂ClNO₂. Isomerul D este mai activ. Este un acid slab, care penetrează bariera hematoencefalică fiind lipofilă. Se resoarbe în proporție de aproximativ 90% la câine și atinge niveluri maxime în sânge la aproximativ 3,4 ore la pisică. Este o substanță puternic legată de proteine. Clearance-ul este lent [23].

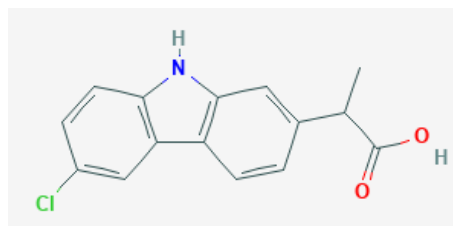


Figura 1.11. Carprofen 2-(6-Chloro-9H-carbazol-2-yl)propanoic acid [22]

Mecanismul de acțiune al carprofenului se bazează pe inhibiția ciclooxygenazei 2 și pe acțiune competitivă. Se inhibă formarea prostaglandinei E₂ și F_{2α}. Astfel se reduce producția mediatorilor durerii, a inflamației și febrei. Inhibiția asupra COX 1 nu poate fi pe deplin exclusă. Efecte secundare precum fotosensibilizare și elevarea parametrilor hepatici sanguini au fost înregistrate la pacienți umani [24].

La câine se observă mai des efecte secundare gastrice și intestinale. Totuși ulcerele gastrice sau sângerări severe sunt rare. Efectele hepatice la doze mari administrate pot fi degenerări vacuolare balonizante, necroze și apoptoză. Proteinele de fază acută CRP, ceruloplasmina și

fibrinogenul nu sunt afectate de administrarea de carprofen [25-28].

Metabolizarea carprofenului are loc la nivelul ficatului și rinichiului prin conjugare și oxidare la specia canină. Eliminarea este predominant biliară prin fecale cu recirculare entero-hepatică [27, 29]. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 8-12 ore cu variații chiar 6-9 ore în administrarea sub formă de tablete [26]. Carprofenul se folosește mai ales în durere acută la specia canină și în osteoartrită. La pisici se admite o administrare singulară de 4mg/kgc în Anglia [30]. Doza uzuală de administrare este 4.4 mg/kg PO, IV sau SC [26].

Deracoxib

Deracoxib este o substanță utilizată în tratamentul durerii asociate osteoartritei, durere dentară și durere acută postoperatorie după intervenții chirurgicale asupra aparatului locomotor și aparține de clasa analgezicelor antiinflamatorii nesteroidiene (figura 1.12).

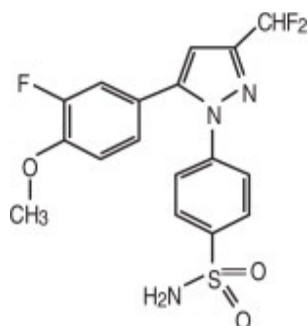


Figura 1.12. 4-[5-(3-difluoro-4-methoxyphenyl)-(difluoromethyl)-1H-pyrazole-1yl] benzenesulfonamide [34]

Există presupunerea că poate fi folosit și în tratamentul osteosarcomului [31, 32].

Modul de acțiune al deracoxibului este prin inhibiția COX-2 și implicit a producției de PGE2. Substanța este absorbită la specia canină în proporție de peste 90% cu legare predominantă la proteinele plasmatiche după administrare orală [30]. Metabolizarea se realizează pe cale hepatică, cu eliminare prin fecale a substanței primare sau a celor patru metaboliți principali și pe cale urinară a unor metaboliți. Inhibiția selectivă pe COX-2 nu poate fi garantată la doze peste cele recomandate de 2 mg/kgc 1x1/zi.

La această doză timpul de înjumătățire este de aproximativ 3 ore.

Efectele secundare sunt predominant gastrointestinale, dar la dozele recomandate apar mai des diareea și vomă. Supradozarea a condus la modificarea parametrilor renali. Efecte secundare grave gastrointestinale au fost observate la administrarea concomitentă a corticosteroidelor sau a altor NSAID.

În durere acută doza este de 3-4 mg/kgc 1x1/zi [33].

Administrarea deracoxibului în doze mai ridicate decât cele recomandate trebuie evitată, deoarece un număr mare de câini au dezvoltat o perforație la nivel gastric sau intestinal [27].

În cazul fenomenului de wind-up (hiperexcitabilitate) se poate administra amantadina în doza de 3mg/kgc timp de 21 de zile împreună cu schimbarea NSAID. Apoi se poate renunța la amantadină cu continuarea NSAID-ului și restabilirea calității vieții [25].

Etodolac

Este un antiinflamator nesteroidian cu efect analgezic și antipiretic. Se bazează pe inhibiția ciclooxygenazei 2, dar nu sunt excluse efecte pe COX-1, chiar și la doze terapeutice.

În special la câine experimentele in vitro nu susțin selectivitatea COX-2. Cele in vivo însă susțin teoria selectivității COX-2. Agergarea plachetară nu este afectată în cazul tratamentului cu etodolac (figura 13).

Etodolacului îi lipsește grupa carboxil, dar se leagă prin hidrogen și legături hidrofobe la situsul de acțiune [31, 35, 36].

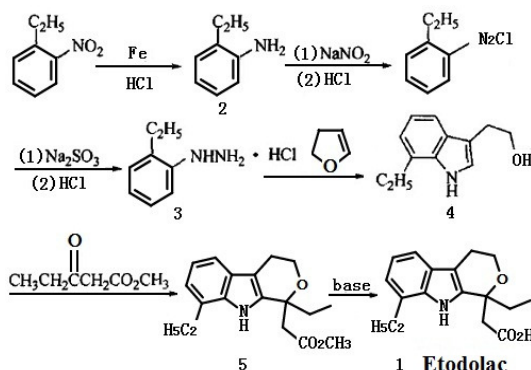


Figura.1.13. Obținerea pe cale sintetică a etodolacului [39].

Efectele secundare sunt reprezentate în special de cele cardiovasculare, hemoragice, keratoconjunctivita sicca, scăderea proteinelor serice și efecte adverse gastrointestinale (sângerări grave). Medicamentul este recirculat enterohepatic. Timpul de înjumătățire este situat între 7,6-14,4 ore [37].

Este folosit în osteoartrita canină în doza de 10–15 mg/kg PO la 24 h dar se poate utiliza și în durere acută.

Etodolacul are efecte superioare la cai cu un timp de înjumătățire de 3 ore [30, 38].

Firocoxib

Firocoxibul are două forme polimorfe (forma A și B). Absorbția este rapidă. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 1- 1½ la câini și la 4 ore la cai. Legarea la proteinele plasmatică este de peste 90%. Interacțiuni cu alte astfel de substanțe este probabilă (figura 14).

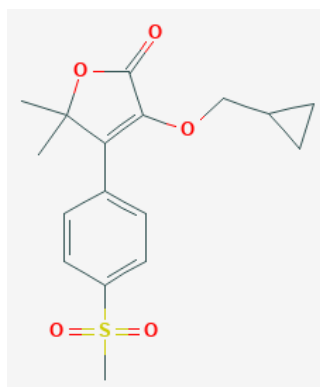


Figura 1.14. Firocoxib- eterul cyclopropylmethyl al 3-hydroxy-5,5-dimethyl-4-[4(methylsulfonyl)phenyl]furan-2-one [40]

Timpul de înjumătățire este de 7,8 ore la câine și 9-12 ore la cai. Absorbția după administrare orală este mult mai crescută la cai față de câine sau pisică. Concentrația plasmatică se păstrează timp de 24 de ore.

Dezalchilarea și glucuronidarea sunt procedeele metabolice care au loc în ficat în cazul firocoxibului.

Eliminarea este renală și biliară.

Mecanismul de acțiune al firocoxibului se bazează pe inhibiția selectivă a COX-2 deci inhibarea producției prostaglandinelor. Are efect analgezic și antiinflamator și se utilizează

în tratamentul durerii cronice în osteoartrită la câine. Este însă eficace și contra durerii acute.

Doza este de 5mg/kgc la 24 de ore. La cai se poate utiliza în doza de 0,1 mg/kgc la 24 de ore sub formă de pastă în cazul osteoartritei sau a șchiopăturii.

Efectele secundare sunt în principal gastrointestinale, nervoase și hepatice. În tratamentul osteoartritei canine se poate afirma, că eficacitatea produsului este similară carprofenului și meloxicamului, iar în cazul ecvinelor cu cea a fenilbutazonei. Unele studii arată că efectul firocoxibului este superior.

Precauție deosebită este necesară în cazul administrării produsului animalelor tinere sub vârsta de 7 luni. Toleranța este mai redusă și sunt induse modificări hepatice, pancreatice și talamice. În cazul mânjilor se poate utiliza doza de 0.2 mg/kgc PO sau IV la 12–24 de ore. Firocoxibul a prezentat acțiune analgezică superioară grapiprantului în șchiopătură la câine. După o administrare unică în cazuri de durere acută firocoxibul oferă o analgezie mai bună față de robenacoxib. [30, 31, 37, 41-45].

Ketoprofen

Este un antiinflamator nesteroidian cu efect analgezic și antipiretic (figura 1.15).

Este utilizat în osteoartrită canină, în durere redusă sau moderată la nivelul aparatului locomotor, durere articulară sau osoasă. Pe lângă afecțiunile enumerate, la cai se utilizează și în tratamentul colicilor, ca protector contra endotexiemiei.

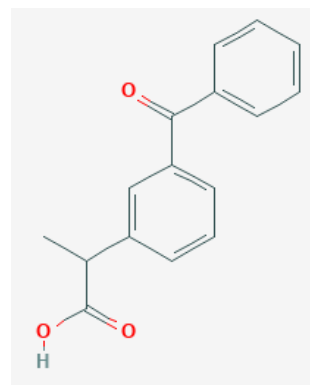


Figura 1.15. Ketoprofen 2-(3-benzoylphenyl)propanoic acid [46]

Ketoprofenul administrat în doza de 1 mg/kgc produce la câini sănătoși leziuni în

antrul piloric, dar acestea nu au fost statistic semnificative față de grupul control. Afectarea fluxului plasmatic renal și enzimuria au apărut dar nu au fost semnificative. Totuși la câini cu afecțiuni renale preexistente sunt necesare studii suplimentare.

Doza de 1 mg/kgc/zi se recomandă în tratamentul durerii acute pe durata maximă de 5 zile [38, 47]. Dacă doza este redusă la 0,25 mg/kgc po în administrarea de lungă durată, efectele secundare sunt mult mai reduse iar eficacitatea este suficient de bună.

Mecanismul de acțiune se bazează pe inhibiție COX nespecifică, ceea ce explică efectele secundare toxice asupra rinichilor și tractului gastrointestinal. Este posibilă și o inhibiție a lipooxigenazei dar nu a fost demonstrată științific și apare numai în anumite țesuturi. Tratamentului cu ketoprofen i se poate asocia și tramadolul în doza de 5 mg/kgc/zi po în osteoartrita canină timp de 28 de zile [48].

Timpul de înjumătățire este de 3-5 ore.

Ketoprofenul aplicat dermal poate cauza fotosensibilizare. Sub formă injectabilă sau ca supozitor poate cauza leziuni tisulare. Cele mai des întâlnite efecte secundare sunt cele gastrointestinale, cardiovasculare, renale și eventual ototoxice [49].

Mavacoxib

Este un antiinflamator nesteroidian recomandat pentru tratamentul de lungă durată a durerii asociate osteoartritei și în general artritelor degenerative (figura 1.16).

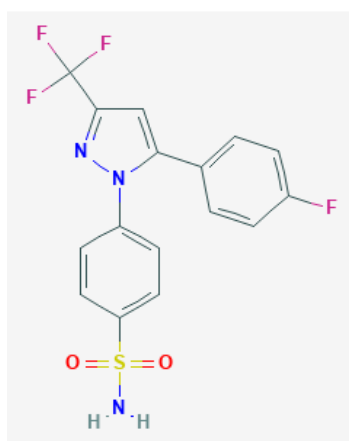


Figura 1.16. Mavacoxib 4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide [50].

Eliminarea mavacoxibului se face prin fecale în forma inițială a medicamentului și doar în 1% prin urină. Mavacoxibul se leagă în proporție foarte mare la proteinele plasmatic.

Mecanismul de acțiune se bazează în special pe inhibiție selectivă COX-2.

Mavacoxibul are un timp de înjumătățire la eliminare foarte lung (între 44 și peste 80 de zile) de aceea trebuie luat în considerare că nu se poate opri tratamentul imediat în caz că apar efecte secundare [51, 52].

Mavacoxibul este foarte liposolubil. Doza de administrare este de 2 mg/kgc po în prima fază la 14 zile, apoi la 1 lună cu repetare de maxim 5 ori [53]. Există indicii că mavacoxibul are efect citotoxic asupra celulelor canceroase ale osteosarcomului [54].

Meloxicam

Meloxicamul este un antiinflamator nesteroidian cu efect analgetic și antipiretic care acționează prin inhibiția selectivă COX-2,

Este medicamentul cu activitatea cea mai selectivă asupra acestei ciclooxigenaze.

Efectele secundare sunt cel mai adesea ulceratii la nivel gastrointestinal, efecte secundare asupra rinichilor și a sistemului reproducător. Timpul de înjumătățire este între 24-26 de ore. Absorbția este ridicată cu legare la proteine peste 95%. Meloxicamul se acumulează în plasmă după administrare repetată [55]. Se utilizează în tratamentul durerii acute și cronice, al osteoartritei.

La câine dozele ridicate de până la 0,5 mg/kg sunt și mai adesea asociate cu efecte secundare. La pisică se recomandă dozele mai scăzute. La această specie meloxicamul este chiar mai eficient decât butorfanolul în durere acută [30]. Metabolizarea are loc în ficat. Excreția se realizează prin fecale (figura 1.17).

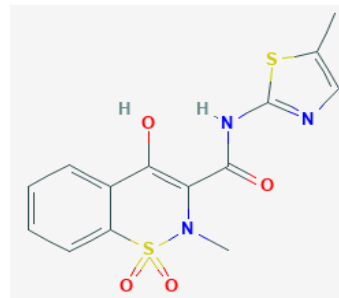


Figura 1.17. Meloxicam structura chimica [57].

Meloxicamul are trei metaboliți inactivi și nu se recomandă sub vârsta de 6 săptămâni [41].

Misoprostolul este un analog sintetic al PGE1 cu eficacitate în intoxicațiile cu meloxicam care au cauzat nefrotoxicitate [56]

Fenilbutazona

Este un antiinflamator nesteroidian, derivat al pirazonului, lipofil, cu acțiune antipiretică, analgezică și antiinflamatoare, cel mai adesea folosit în terapia durerii acute postoperatorie, a șchiopăturii cauzate de leziuni musculare sau osoase și a laminitei la cai, dar și în tratamentul durerii cronice la câine.

Fenilbutazona produce efecte secundare gastrointestinale în special la mânji, cai cu vârste înaintate, ponei sau cai cu afecțiuni preexistente (figura 1.18).

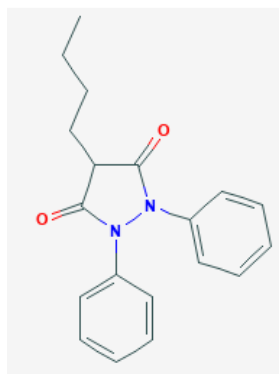


Figura 1.18. 4-Butyl-1,2-diphenylpyrazolidine-3,5-dione [60]

Efectul secundar cel mai des întâlnit este ulcerul gastric. Mai rar scade rata de filtrație glomerulară, se produce necroza pailor renale, apare proteinuria iar la câini se poate întâlni chiar depresia medulară osoasă [58].

Metabolizarea fenilbutazonei are loc la nivel hepatic unde este transformat în 2 metaboliți, unul activ, oxifenbutazona, iar altul inactiv, γ -hydroxyphenylbutazone. Ambii au într-o anumită măsură efecte antiinflamatorii [59].

Absorbția după administrare orală este foarte bună dar poate fi dependentă de hrănire. Concentrația maximă plasmatică se realizează la 4-6 ore. Dacă calul are acces la hrană există o absorbție secundară la 10-24 de ore iar concentrația plasmatică medie se

atinge la 12-14 ore. Timpul de înjumătățire este între 3,5 și 7 ore.

Fenilbutazona este puternic legată de proteinele plasmatică în proporție de peste 99%. Fenilbutazona este excretată prin lapte. Cu cât doza este mai mare cu atât crește timpul de înjumătățire al eliminării. Astfel fenilbutazona poate ușor deveni toxică în organism. În colică este preferată flunixin meglumina, deși fenilbutazona antagonizează efectele endotoxinelor.

Doza de 5–15 $\mu\text{g/mL}$ la cal inhibă COX și astfel sinteza de prostaglandine H și prostaciline. Concentrațiile plasmatică între 1 to 4 $\mu\text{g/mL}$ pot fi deja eficace. Mecanismul de acțiune este COX neselectiv, deci cu acțiune de inhibiție asupra COX-1 și COX-2.

Acțiunea foarte bună în terapia durerii acute se explică prin inflamația locală la situsul leziunii care ușurează transportul substanței active prin creșterea fluxului sangvin și a permeabilității vasculare. Se inițiază terapia cu 4.4 mg/kg la cal de 2 ori pe zi pentru a reduce apoi doza și a mări intervalul de administrare.

Practicienii veterinari reduc întâi doza apoi măresc intervalul de administrare pentru a identifica doza minimă eficace în controlul durerii. Fenilbutazona are efecte toxice extravasculare, ceea ce rezultă în necroză tisulară. De asemenea suprimă producția de T4 și fT4 timp de zile [44, 53].

Robenacoxib

Este una din substanțele mai noi ale clasei NSAID. A fost elaborată în special pentru tratamentul durerii la câine și pisică.

Mecanismul de acțiune se bazează pe inhibiție COX-2 selectivă. Această selectivitate este susținută prin studii la specia canină și felină, astfel că medicamentul prezintă siguranță și cu o administrare concomitentă de antihipertensive și diuretice de ansă.

Robenacoxib are și efecte benefice în hipertermia canină (figura 1.19).

Robenacoxibul este un medicament foarte potent în inhibiția relativă a COX-2 comparat cu deracoxib, nimesulide, carprofen, etodolac și meloxicam. În doza de 1-2 mg/kg robenacoxibul este selectiv COX-2 dar are o durată de acțiune relativ scăzută.

Concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după 30 minute cu o bună absorbție orală de 84%, micșorată de hranire la 62%, iar concentrația plasmatică este de peste 98%.

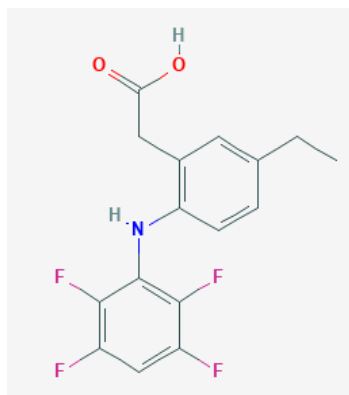


Figura.1.19. Robenacoxib 2-(5-Ethyl-2-((2,3,5,6-tetrafluorophenyl) amino) phenyl) acetic acid [61].

Robenacoxibul este rapid transportat la locul inflamației unde realizează analgezia și efectele antiinflamatorii. Deși este eliminat rapid în aproximativ 1 oră la câine, acest mecanism garantează eficacitatea acțiunii prin persistența în țesuturi.

Astfel administrarea 1x/24h este suficientă. Robenacoxib este folosit în durere acută și cronică, în intervenții chirurgicale pre- și postoperator, sinovite, ruptura ligamentului cruciat cranial și osteoartrită. Se poate asocia și în tratamentul osteosarcoamelor, carcinoame și melanoame maligne canine [25, 30, 62, 63].

Tepoxalin

Este una din substanțele mai noi ale clasei NSAID cu efecte de inhibiție asupra ciclooxigenazelor și 5-lipoxigenazei [26].

Astfel este redusă de asemenea producția de leucotriene. La nivelul ciclooxigenazelor este mai selectiv COX-1 (figura 1.20).

Timpul de înjumătățire al tepoxalinului este de aproximativ 2 ore iar al metabolitului său activ de 12-13 ore. Spre deosebire de celelalte NSAID menționate absorbția este crescută odată cu hrănirea iar legarea la proteinele plasmatiche este ridicată [30].

Eliminarea se realizează prin bilă. Doza este de 10-20 mg/kgc PO inițial pentru a fi continuată cu 10 mg/kgc [37].

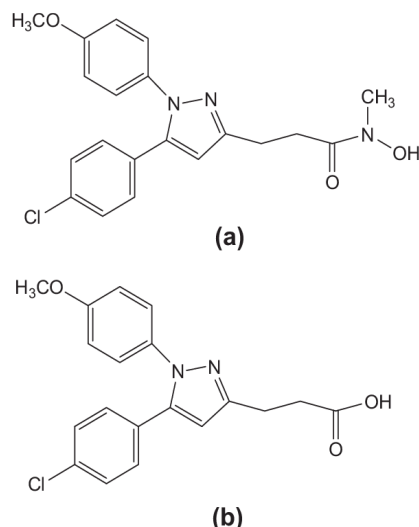


Figura 1.20.- Structura moleculară a Tepoxalinului (a) și a metabolitului activ (b) [64]

Se poate administra concomitent cu un tratament împotriva hipertensiunii sub forma de inhibitor al enzimei convertoare de angiotensină [32]. Prin inhibarea 5-LOX, în principal a LTB4 sunt reduse efectele secundare gastrointestinale. Totuși inhibiția neselectivă COX produce astfel de efecte secundare. De asemenea efectul asupra COX este mai de lungă durată față de cel asupra LOX [41, 65].

Acidul tolfenamic

Mecanismul de acțiune al acidului tolfenamic se bazează pe inhibiția selectivă COX-2. Este o substanță folosită pentru tratamentul durerii acute (reacutizarea proceselor cronice) la câini și terapia simptomatică a febrei la pisici (figura 1.21).

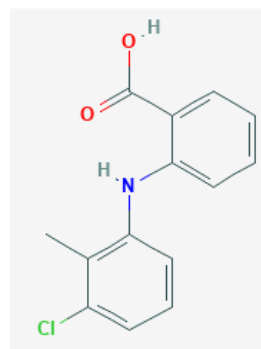


Figura 1.21. Tolfedine, 2-[(3-Chloro-2-methylphenyl)amino]benzoic acid [67].

Totuși el este eficace în analgezia pre și postoperatorie, precum și în infecțiile tractului

respirator superior la pisică. Efectele adverse sunt cele gastro-intestinale [31, 66]. Timpul de înjumătățire este de 6,5 ore la câine și de 8 ore la pisică. Doza recomandată este de 4 mg/kgc la 24 de ore timp de 3-5 zile în terapia durerii acute și 4 mg/kgc la 24 de ore timp de 3 zile pentru tratamentul durerii cronice [68].

Peste 99% din substanța activă este legată la proteinele plasmatică iar concentrația plasmatică maximă este de 4 μg/ml după administrare orală. La câine se găsește doar substanța activă și conjugatul cu acid glucuronic în urină. Substanța este reciclată enterohepatic iar eliminarea se face mai ales prin rinichi dar și prin bilă [69].

Grapiprantul

Este primul reprezentant al clasei piperantilor cu acțiune asupra receptorului EP4 al PGE2. Este un medicament nou al clasei NSAID, conceput pentru medicina umană și transferat în medicina veterinară.

Prostaglandina E2 își exercită acțiunea prin interacțiunea cu receptorii EP1-EP4. Prin acțiunea asupra receptorului EP4 se sensibilizează neuronii senzoriali și se declanșează inflamația.

Grapiprantul blochează selectiv acest receptor dar nu și producția de PGE2 și a celorlalte efecte ale acestuia. Totuși interacțiunea PGE2 și EP4 are și efecte regulatorii gastrointestinale, hemostatice, renale și imunologice. Este utilizat în tratamentul durerii la câine asociate cu osteoartrita [6]. Efectele secundare se rezumă la vomă, diaree, letargie, anorexie. Doza recomandată este de 2 mg/kgc 1x1/zi. Absorbția este dependentă de hrănire cu atingerea concentrației plasmatică maxime la 1-3 ore. Legarea la proteinele plasmatică este de peste 95% (figura 1.22).

Precauție trebuie să existe la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente și dacă administrarea se face concomitent cu doxiclină sau cefovecin care sunt și ele puternic legate la proteinele plasmatică. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 5 ore iar eliminarea se face prin bilă, urină și fecale. Terapia durerii cronice se poate face timp de 28 de zile dar eficacitatea terapiei pare să fie

mai redusă față de celelalte antiinflamatorii nesteroidiene [70, 71].

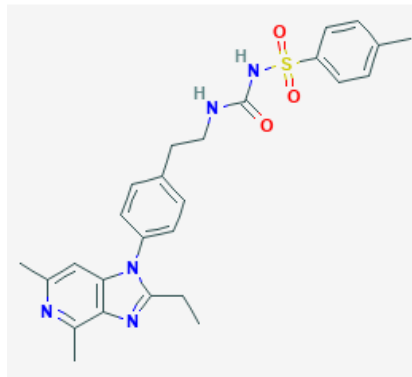


Fig.1.22. Grapiprant, N-((4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenethyl) carbamoyl)-4-methylbenzenesulfonamide [72].

Alte adjuvante

Amantadina

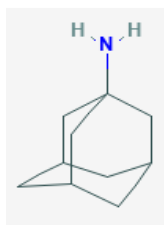
Amantadina este un antagonist al receptorului NMDA și acționează prin scăderea toleranței față de alte analgezice. Activitatea de sine stătătoare analgezică este nesemnificativă (figura 1.23).

Amantadina traversează bariera hematoencefalică și are un timp de înjumătățire de aproximativ 5 ore la câine [30].

Amantadina se utilizează în medicina umană ca medicament antiviral împotriva virusului influenței A. Este o amină tricyclică simetrică C10. Se poate utiliza în medicina veterinară în durere cronică împotriva alodiniei, al fenomenului wind-up și al toleranței la opioide.

Administrarea amantadinei timp de 21 zile poate permite reutilizarea antiinflamatorului nesteroidian utilizat la începutul terapiei dar cu eficacitate crescută în caz de osteoartrită.

Administrarea este simultană. În durerea asociată osteosarcomului se poate administra de asemenea amantadina. Doza utilizată este de 3 to 5 mg/kgc po 1x1/zi. Eliminarea substanței administrare nemetabolizate are loc prin urină, dar amantadina nu a fost studiată în detaliu la câine. Efectele secundare sunt în general marcate prin neliniște, mucoase uscate în caz de excreție renală necorespunzătoare sau dacă se depășește doza recomandată. Insuficiența renală prelungeste timpul de acțiune [73].

Figura 1.23. Amantadina C₁₀H₁₇N [74]

Gabapentin

Gabapentinul este un medicament antinociceptic, non-opioid. Este analog acidului gamaaminobutiric (GABA) (figura 1.24).

Este folosit în tratamentul hiperalgeziei și alodinie la câine și pisică [75]. Este un medicament utilizat în durere cronică, durere neuropatică, convulsii, stări de anxietate și de excitație, hipersensibilizare. Poate înlocui antiinflamatoarele nesteroidiene și opioidele dacă durerea neuropatică nu răspunde la tratament. Nu există studii suficiente la câini și cai. La cai s-a utilizat în laminită. La câini nu are eficacitate în durerea postoperatorie [30].

Mecanismul de acțiune este dependent de doză. Unul dintre mecanismele de acțiune este inhibiția durerii la nivelul cornului dorsal.

Traversează bariera hematoencefalică. În general se poate spune că mecanismul de acțiune exact este necunoscut. Doza utilizată este de 2.5 la 10 mg/kgc po 2x/zi, care poate fi crescută la 50 mg/kgc po 2-3x/zi [25]. Eliminarea se realizează prin urină sub formă nemetabolizată [41].

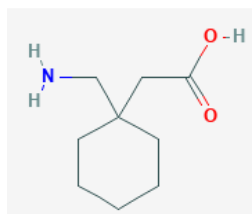


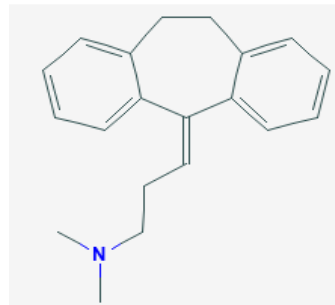
Figura 1.24. Gabapentin [76]

Amitriptilina

Este folosită în durere neuropatică.

Amitriptilina este un medicament antidepresiv triciclic cu acțiune asupra receptorilor neurotransmițători (inhibă reabsorbția de serotonină și norepinefrină), asupra receptorilor NMDA și a canalelor de ioni (de sodiu) dar mecanismul de acțiune depinde de mulți factori din organism.

Efectele adverse sunt reprezentate mai ales de cele cardiovasculare [77]. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 4-5 ore. Absorbția orală nu este foarte bună (sub 10%) (figura 1.24).

Fig.1.24. Amitriptilina N,N-dimethyl-3-(2-tricyclo[9.4.0.0^{3,8}]pentadeca-1(15),3,5,7,11,13-hexaenyliidene)propan-1-amine [80]

Doza recomandată este de 1–4 mg/kgc po dar eficacitatea nu este foarte bună [78]. Alte surse indică doza de 3-4 mg/kgc 2x/zi în tratamentul durerii cronice la câine. Amitriptilina poate fi combinată cu alte analgezice [79]. La pacienții umani amitriptilina este eliminată prin ficat.

Agoniștii α-2 adrenergici

Ketamina

Ketamina este diferită față de anestezicele generale. Este un puternic antagonist necompetitiv al receptorilor NMDA (N-metil-D-aspartat) utilizat în mod obișnuit ca anestezic în medicina veterinară (figura 1.25).

Ketamina inhibă acțiunile polisinaptice ale neurotransmițătorilor, acetilcolinei și L-glutamat, în măduva spinării. Produce o analgezie superficială și anestezie totală.

Utilizarea ei este destul de sigură la mai multe rase de animale, fiindcă nu are efecte deprimante asupra circulației sangvine și respirației. Aceasta este stimulată în loc să fie deprimată. Nu afectează funcția organelor interne, precum ficatul și rinichii. În unele locuri reduce activitatea SNC în timp ce în altele locuri o stimulează. Mecanismele sincrone devin asincrone, de aceea starea produsă se numește anestezie disociativă.

Prin inhibarea receptorilor NMDA în măduva spinării reduce capacitatea neuronilor de a răspunde la stimuli nociceptivi și

sensibilizarea acestor neuroni. Interacționează cu receptorii opioizi și/sau stimulează neuronii noradrenergici și serotoninergici. Intensifică tonusul muscular și crește probabilitatea apariției convulsiilor cataleptice.

Crește tonusul simpaticului, pulsul, presiunea arterială și venoasă.

Crește presiunea intraoculară prin creșterea tonusului muscular extraocular. Sensibilitatea reflexă a laringelui și al faringelui este la fel crescută. Ketamina poate fi administrată intravenos sau intramuscular la câini, pisici, rumegătoare mici și porci. La cai și vaci calea de administrare recomandată este numai cea intravenoasă. După administrare i.v. (0,5mg/kg) efectul ei se întindează în 60-90 de secunde și durata acțiunii după un singur bolus este ca. 30 min. Este metabolizată în ficat și eliminată pe cale renală. Câinii metabolizează ketamina complet iar la pisici în primul rând este metabolizată în norketamina, un metabolit activ care prelungește efectul ketaminei.

Utilizarea ketaminei este contraindicată în cazul pacienților cu afecțiuni neurologice, în special la cei cu presiune intracraniană crescută, în cazul leziunilor oculare, glaucom, cardiomiopatie hipertrofică și la pisici cu insuficiență renală severă [81-83].

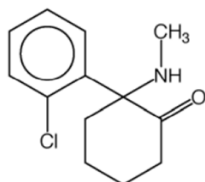


Figura 1.25. Ketamina 2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexan-1-one [84].

Lidocaina

Lidocaina HCL este primul anestezic local tip aminoamid derivat din xylidina. În practică veterinară lidocaina este cel mai des folosit anestezic local datorită eficienței mari de anestezie locală și instalarea rapidă a efectelor (figura 1.26).

Efectul analgezic se instalează prin blocarea canalelor de Na⁺, prevenind propagarea potențialului de acțiune de-a lungul fibrelor nervoase. Fibrele nervoase somatice (afereente) sunt blocate înainte de fibrele nervoase motorice (eferente), astfel este posibil un blocaj selectiv la doză redusă. Are

efect antiinflamator și este un anestezic visceral. Pe lângă efectul anestezic lidocaina exercită și o acțiune antiaritmică de clasa 1b, în cazul aritmiilor ventriculare, în cazul contracțiilor ventriculare premature și la tahicardie ventriculară. Instalarea efectelor după administrare este rapidă (2-5 minute) și durata acțiunii ca și blocaj regional/local variază între 60-90 minute. Prin adăugare de adrenalină la lidocaină, durata de acțiune a lidocainei va fi crescută, fiindcă rata absorbției sistemice va fi crescută. Administrarea se face prin infiltrare perineuronală pentru analgezia regională, iv., epidurală, topică (pe mucoase) și cutanată. Pentru administrare iv, epidurală și desensibilizarea extremităților este recomandată folosirea soluției fără adrenalină.

Biodisponibilitatea la administrare cutanată este redusă la câini și pisici.

Administrarea iv. ca și infuzie continuă sau în bolus reduce cantitatea anestezicelor generale necesare pentru susținerea anesteziei (efect de economisire ale anestezicelor) și reduce sensibilitatea la intervenții chirurgicale dureroase. Doza recomandată la anestezie locală/regională este 0,5-2mg/kg la câini, 0,5-1,5mg/kg la pisici. La cai pentru anestezie locală/regională este de obicei folosită soluția de 1% sau 2% de lidocaină. Pentru anestezia locală/regională prin infiltrație a membrilor la cai doza recomandată este de 2-3ml / injecție perineuronală. Lidocaina este în mare parte metabolizată în ficat. Prin administrare îndelungată lidocaina se acumulează în organism și conduce la o recuperare îndelungată din anestezie. Pisicile sunt foarte sensibile la intoxicație cu lidocaină, de aceea în cazul acestora nu este recomandată administrarea iv. Semnele de intoxicație sunt convulsii generale care apar de obicei după administrare iv. a dozelor mai mari de 6mg/kg [9, 83, 85-87].

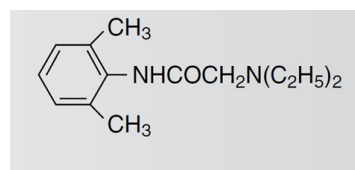


Figura 1.26. Lidocaina 2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide [87]

Bupivacaina

Bupivacaina HCL este un anestezic local legat cu amidele. În comparație cu lidocaina, este un anestezic local de 2-4 ori mai potent. Instalarea efectului anestezic este lentă (20-30 minute) și durata acțiunii este lungă (6-8 ore) (figura 1.27). Concentrațiile folosite sunt: 0,124%, 0,25%, 0,5% și 0,75%. Se poate folosi pentru anestezie regională, infiltrație perineuronală și pentru anestezie epidurală sau subarahnoidală. Cardiotoxicitatea bupivacainei este mai mare decât al lidocainei și pare că această toxicitate este agravată de hipoxie și de acidoză. Pentru infiltrație perineuronală bupivacaina poate fi diluată soluție izotonică de NaCl pentru o distribuție mai bună în țesuturi.

Administrarea iv. este interzisă. În cazul administrării iv. pot apărea reacții adverse severe precum aritmii cardiace care nu mai răspund la tratamente simptomatice.

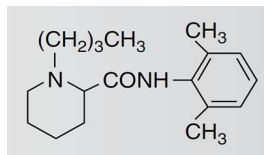


Figura 1.27. Bupivacaină 1-butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)piperidine-2-carboxamide [87]

La fel ca în cazul lidocainei, bupivacaina produce efect de economisire ale anestezicelor, de aceea doza anestezicelor generale trebuie să fie redusă atunci când sunt folosite împreună cu bupivacaina. Doza recomandată este de 1-2ml de soluție de bupivacaină 0,5% la administrare perineuronală, la administrare epidurală 1,6mg/kg - 1mg/kg. Pentru prevenirea toxicității sistemice nu se depășește doza de 1-2mg/kg/8 ore [9, 83, 85-87].

Bibliografie

1. Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G, Kadrlik J, Petty M, Simpson RSW. - 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats, *Journal of Feline Medicine and Surgery* (2015) 17, 251–270.
2. Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn J, Robertson S. – 2007. AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats, *J Am Anim Hosp Assoc*; 43: 235-248.
3. Borer-Weir K. 2014. Veterinary Anaesthesia (Eleventh Edition), W.B. Saunders,
4. Grimm K, Lamont L, Tranquilli W, Greene S, Robertson S. 2015 - Veterinary Anesthesia and Analgesia The Fifth Edition of Lumb and Jones, Wiley Blackwell,
5. Johnston S, Tobias K. 2018 – Veterinary Surgery Small Animal: Expert Consult, Second Edition, Elsevier, Canada,
6. Kirkby Shaw K, Rausch-Derra LC, Rhodes L. 2015. Grapiprant: an EP4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation. *Vet Med Sci.*, 2(1):3-9
7. Riviere J, Papich M. 2009. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 9th Edition, Wiley-Blackwell,
8. Schaer M. 2009 - Clinical Medicine of the Dog and Cat, Second Edition, Manson Publishing Ltd,
9. Schuszler L. 2012. Anestezie și terapie intensivă în medicina veterinară, Editura Eurobit, Timișoara,
10. Tilley L, Smith F. 2015 - Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline, Sixth Edition, Wiley Blackwell,
11. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/lidocaine>;
12. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826#section=2D-Structure>
13. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4058#section=Names-and-Identifiers>
14. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284604#section=3D-Conformer>
15. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4095#section=Names-and-Identifiers>
16. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284570#section=Names-and-Identifiers>
17. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3345#section=3D-Conformer>
18. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284371#section=Crystal-Structures>
19. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073#section=Names-and-Identifiers>
20. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33741#section=3D-Conformer>
21. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5361092#section=IUPAC-Name>
22. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carprofen>
23. https://www.researchgate.net/figure/Skeletal-muscle-structure-photo-created-by-C-Encyclopedia-Britannica-2015_313845971
24. Aronson JK. 2016 - Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition), Elsevier, pp, 166.
25. Gaynor JS, Muir WW. 2015. Handbook of Veterinary Pain Management (Third Edition), Mosby.

26. **Pascoe PJ.** 2012. Oral and Maxillofacial Surgery in Dogs and Cats, Elsevier,
27. **Peterson ME, Talcott PA.** 2013 - Small Animal Toxicology (Third Edition), W.B. Saunders,
28. **Kum C, Voyvoda H, Sekkin S, Karademir U, Tarimcilar T.** 2013 - Effects of carprofen and meloxicam on C-reactive protein, ceruloplasmin, and fibrinogen concentrations in dogs undergoing ovariohysterectomy, *American Journal of Veterinary Research* 74:10, 1267-1273
29. Committee of Veterinary Medicinal Products Carprofen, Summary Report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA 1999).
30. **Papich MG.** 2016.- Saunders Handbook of Veterinary Drugs (Fourth Edition). Small and Large Animal.
31. **Budsberg SC.** 2015. Handbook of Veterinary Pain Management (Third Edition),
32. **Maddison JE, Page SW, Church DB,** 2008. Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition), W.B. Saunders,
33. Deracoxib Veterinary-Systemic, The United States Pharmacopeial Convention, 2004 (Available at: <https://cdn.ymaws.com/www.aavpt.org/resourceresmgr/imported/deracoxib.pdf>, consulted: Nov. 2019).
34. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=286ab101-b133-427b-902f-1a56bea44a23&type=display>
35. **Miles S.** 2007. Etodolac, xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier,
36. **Luna SP, Basílio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, Brandão CV.** 2007 - Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res*, 68(3):258-264.
37. **Talcott PA, Gwaltney-Brant SM.** 2013. Small Animal Toxicology (Third Edition), W.B. Saunders,
38. **Hanson PD, Maddison JE.** – 2008. Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition), W.B. Saunders,
39. https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3216064.htm
40. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Firocoxib>
41. **Aarnes TK, Muir WW.** 2011 - Small Animal Pediatrics, Elsevier,
42. **Alcalá A, Gioda L, Dehman A, Beugnet F.** - 2019. Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox[®]) and grapiprant (Galliprant[®]) in an induced model of acute arthritis in dogs, *BMC Vete Res.* 15: 129
43. **Dauteloup C., Pichou C., Beugnet F.** 2017. Assessment of the Efficacy of Firocoxib and Robenacoxib in an Induced Synovitis Model of Acute Arthritis in Dogs. *Intern J Appl Res Vet Med.* 15(1): 10-18.
44. **Davis JL.** 2018. Equine Internal Medicine (Fourth Edition), W.B. Saunders,
45. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/previcox-epar-scientific-discussion_en.pdf.
46. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen>
47. **Narita T, Tomizawa N, Sato R, Goryo M, Hara S.** 2005. Effects of long-term oral administration of ketoprofen in clinically healthy beagle dogs. *J Vet Med Sci.* 67(9):847-853.
48. **Monteiro BP, Lambert C, Bianchi E.** 2019 - Safety and efficacy of reduced dosage ketoprofen with or without tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs: a randomized clinical trial. *BMC Vet Res.* 15:213.
49. **Miles S.** 2007. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier,
50. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mavacoxib>
51. **Cox S, Liao S, Payne-Johnson M, Zielinski R, Stegemann M.** 2011 - Population pharmacokinetics of mavacoxib in osteoarthritic dogs. *J Vet Pharmacol Therap.* 34:1-11.
52. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-discussion/trocoxil-epar-scientific-discussion_en.pdf
53. **Lees P, Pelligand L, Elliott J, Toutain PL, Michels G, Stegemann M.** 2018 - Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics of mavacoxib in the dog: A review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 38:56-62.
54. **Pang LY, Argyle SA, Kamida A.** 2014. The long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil[™]) has anti-proliferative and proapoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro. *BMC Vet Res.* 10:184-192.
55. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/metacam-epar-scientific-discussion_en.pdf
56. **Kandasamy K, Mani S, Kumar PK, Kumar T, Kumar S, Premalatha N.** 2019. Meloxicam Toxicity in Labrador Dog Due to Dispensing Error and its Reversal by Misoprostol, *Indian Vet J.* 96:149-150.
57. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Meloxicam#section=2D-Structure>
58. <https://www.wedgewoodpharmacy.com/learning-center/professional->

- [monographs/phenylbutazone-for-veterinary-use.html](#)
59. **Kirker-Head CA, Feldmann H.** 2014. Equine Sports Medicine and Surgery (Second Edition), W.B. Saunders,
 60. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Phenylbutazone>
 61. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Robenacoxib>
 62. **Henry CJ, Higginbotham ML** – 2010. Cancer Management in Small Animal Practice, W.B. Saunders,
 63. **Kongara K, Chambers JP.** 2018 - Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy. *Vet Med (Auckl)*. 9: 53-61.
 64. **Giorgi M, Cuniberti B, Ye G, Barbero R, Sgorbini M, Vercelli C, Corazza M, Re G.** 2010 - Oral administration of tepoxalin in the horse: A PK/PD study, *Vet J*, 190. 143-9.
 65. **de Salazar Alcalá AG, Gioda L, Dehman A.** 2019. Correction to: Assessment of the efficacy of firocoxib (Previcox®) and grapiprant (Galliprant®) in an induced model of acute arthritis in dogs. *BMC Vet Res.*, 15:347.
 66. **Krause M, Tacke S.** – 2010. Clinical application of tolfenamic acid (Tolfedine®) in dogs and cats. *Kleintierpraxis*. 55. 484-489.
 67. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tolfenamic-acid>
 68. **Dowling P.** 2006 - Pharmacogenetics: it's not just about ivermectin in collies. *Can Vet J*. 46:1125-145.;
 69. Tolfedine. Summary of Product Characteristics, Health Products Regulatory Authority, 06 November 2018. (Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/Licence_VPA10983-018-001_06112018085414.pdf. Consulted May 2019).
 70. **Boothe DM.** - 2019. Grapiprant for Control of Osteoarthritis Pain in Dogs, Focus on, Pharmacology, Available at: <https://todaysveterinarypractice.com/grapiprant-for-control-of-osteoarthritis-pain-in-dogs/> visited Nov. 2020.
 71. **Łebkowska-Wieruszewska B, Barsotti G, Lisowski A, Gazzano A, Owen H, Giorgi M.** - 2017. Pharmacokinetics and estimated bioavailability of grapiprant, a novel selective prostaglandin E2 receptor antagonist, after oral administration in fasted and fed dogs. *N Z Vet J*. 65(1):19-23.
 72. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Grapiprant>
 73. **Gaynor JS.** – 2009. Handbook of Veterinary Pain Management (Second Edition),
 74. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amantadine#section=2D-Structure>
 75. **Crociolli GC, Cassu RN, Barbero RC, Rocha TL, Gomes DR, Nicácio GM.** - 2015. Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. *J Vet Med Sci*. 77(8):1011-1015.
 76. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gabapentin#section=2D-Structure>
 77. **Sutayatram S, Soontornvipart K, Glangosol P.** - 2018. Review of the cardiovascular toxicity of amitriptyline treatment for canine neuropathic pain, *Thai J Vet Med*. 48:515-528.
 78. **Norkus C, Rankin D, Kukanich B.** 2015. Pharmacokinetics of intravenous and oral amitriptyline and its active metabolite nortriptyline in Greyhound dogs, *Vet Anaesth Analg*. 42(6):580-589.
 79. **Moore SA.** - 2016. Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Front Vet Sci.*, 3:12.
 80. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amitriptyline#section=Computed-Descriptors>
 81. **Shelby AM, McKune CM.** – 2007. Small Animal Anesthesia Techniques; In: Chris Seymour and Tanya Duke-Novakovski Eds., BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia Second edition.
 82. **Tóth J.** 2004. Állatorvosi aneszteziológia, analgészia és intenzív terápia, Mezőgazda Kiadó
 83. **Hsu WH.** 2008 - Handbook of Veterinary Pharmacology. Wiley-Blackwell, UK.
 84. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_2_Update.pdf
 85. **Ramsey I.** – 2011. Small Animal Formulary 7th Edition – BSAVA.
 86. **Maddison J, Page S, Church D.** 2008- Small Animal Clinical Pharmacology 2nd Edition- Saunders Elsevier
 87. **Muir WW, Hubbell JAE.** 2009. Equine Anesthesia: Monitoring and Emergency Therapy, Second Edition Saunders Elsevier.
 88. **Mathews K, Kronen P, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall P, Wright B, Yamashita K.** - 2014. WSAVA – Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain, Journal of Small Animal Practice, Available at: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Recognition-Assessment-and-Treatment-of-Pain-Guidelines.pdf> (consulted March 2020).
 89. **Schawalder P., Jutzi K., Andres H, Blum J.** 2002- Die Panostitis beim Hund – eine kryptogenetische skeletterkrankung im blickwinkel einer neuen etiopathogenetischen hypothese, *Arch. Tierheilk.* Schweiz. 144:163–173.



PETSPOT FORTE

Fipronil Pyriproxyfen

Talie mare 20-40 kg Talie medie 10-20 kg Talie mică 2-10 kg Toate talile 1-10 kg



eficient până la 4 săptămâni !

Previne infestația și elimină căpușele, puricii, păduchii.

Formulă eficientă pe bază de fipronil și pyriproxyfen



Importanța modelelor animale în cercetarea oncologică. Review

The importance of animal models in oncological research. A review

Diana Mihaela Alexandru^{1*}, Ana-Maria Coman^{2,3}, Răzvan Dobre¹, Maria Crivineanu¹

¹. Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, București

². Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București

³. Universitatea “Spiru Haret”, Facultatea de Medicină Veterinară, București

*Corresponding author: albu.dm@gmail.com

Cuvinte cheie: cancer, cercetarea oncologică, oncologia experimentală, modele animale

Keywords: cancer, oncological research, experimental oncology, animal models

Rezumat

În cercetarea oncologică, experimentele *in vivo* pe modele animale au avut și au un rol esențial în înțelegerea etiologiei, evoluției, diagnosticului și terapiei bolii canceroase la om. Scopul acestui review este de a evidenția importanța studiilor preclinice oncologice atât pe animale de experiență cât și pe animale de companie ce au dezvoltat tumori spontane, în evoluția metodelor de diagnostic și a managementului terapeutic din afecțiunile neoplazice. De asemenea, sunt subliniate o serie de criterii ce stau la baza elaborării unui studiu *in vivo*, referitoare la specie, rasă, sex, vârsta animalelor, la linia tumorală selectată și la scopul acestuia, ținând cont obligativitatea respectării principiilor etice care stau la baza utilizării animalelor în cercetare.

Abstract

In oncology research, *in vivo* experiments on animal models have played and still play an essential role in understanding the etiology, evolution, diagnosis and therapy of human cancer. The purpose of this review is to highlight the importance of preclinical oncological studies on both experimental animals and pets that have developed spontaneous tumours, in the evolution of diagnostic methods and therapeutic management of neoplastic diseases. Also, a series of criteria underlying the elaboration of an *in vivo* study are emphasized, regarding the species, breed, sex, age of the animals, the selected tumour line and its purpose, taking into account the obligation to respect the ethical principles regarding the use of animals in research.

Introducere

Cancerul este a doua cea mai frecventă cauză de deces, după patologia cardiovasculară, motiv pentru care se regăsește în numeroase studii de cercetare.

Din nefericire, acesta este detectat, de obicei, tardiv, când deja au avut loc atât modificări structurale la nivelul țesutului sau organul în care s-a dezvoltat, cât și la nivelul întregului organism, prin dezvoltare de metastaze. Astfel, se impune dezvoltarea de studii comparative om-animale cât și studii experimentale, privind etiologia, evoluția, diagnosticul și terapia bolii canceroase.

Depistarea precoce a leziunilor de tip canceros și monitorizarea exactă a răspunsului acestora la schemele de tratament, reprezintă cheia supraviețuirii pacientului oncologic. Un

pas înainte, în lupta cu această boală a fost făcut prin descoperirea țintelor moleculare specifice tumorii, ce a permis astfel elaborarea de tratamente personalizate (Boddy și col. 2020, Cekanova și Rathore, 2014; Manolescu, 2003).

Un rol aparte pe scara evolutivă a descoperiri și studierii cancerului este adus de către medicina experimentală și cea comparată, prin rezultatele remarcabile obținute *in vitro* și *in vivo*, ce au stat la baza dezvoltării metodelor de diagnostic și tratament oncologic (Cekanova și Rathore, 2014; Ruggeri și col., 2014).

La nivel mondial, lupta împotriva cancerului a făcut ca cercetarea științifică, oncologia experimentală și cea comparată să capete noi valențe și să se dezvolte într-un ritm

accelerat. Modelele experimentale, în domeniul biomedical, sunt dificile și complexe, iar modelul experimental oncologic prezintă numeroase trasături specifice care îl individualizează și care au transformat oncologia experimentală în o ramură separată a medicinei experimentale (Aclam și col., 2007; Manolescu, 2003).

Utilizarea modelelor animale în cercetare

Posibilitatea experimentării în situații controlate și posibilitatea imitării condițiilor biologice ale unor boli umane și animale au permis crearea și dezvoltarea conceptului de modele animale (Andersen și Winter, 2019).

Conform ultimului raport al Uniunii Europene, ce cuprinde o analiză a animalelor utilizate în cercetare și testare pe perioada 2015-2017 în 28 state membre, se utilizează sub 10 milioane de animale pe an în acest sens (Tabel 1).

Deși ultimele statistici au arătat că numărul de animale totale utilizate în cercetare este în scădere, se observă totuși că pe parcursul celor trei ani procentul de utilizare a primatelor neumane a crescut cu 15 %.

În 2017, în cercetarea experimentală preponderent s-au utilizat șoarecii (61 %), fiind urmați apoi de pești (13 %), șobolani (12 %), alte mamifere (8%), păsări (6%), reptile (0.3 %), câini, pisici și primat neumane (0.3 %) (Figura 1). Rozătoarele, peștii și păsările sunt preferate ca modele animale, însumând un procent de 92 %. Datorită dezavantajelor (dificultăți de întreținere și manipulare, accesibilitate) și principiilor etice numărul primatelor neumane, animalelor de companie și al altor mamifere (suine, bovine) utilizate în scopuri științifice este mult mai mic (8 %). Principalele domenii în care au fost utilizate modele animale sunt neurologia, imunologia, oncologia și etologia, acestea ocupând peste jumătate din utilizările animalelor în cercetarea de bază. În cercetarea translațională și aplicată, domeniul principal în care s-au utilizat animalele este oncologia, fiind urmată de tulburările nervoase și infecțioase ale oamenilor și tulburările și patologia animalelor (sursa: Raportul Comisiei Europene din 2019 privind statisticile utilizării animalelor în scopuri științifice).

Tabel 1. Numărul total de animale utilizate în cercetare și testare în intervalul 2015-2017 (conform raportului Uniunii Europene prezentat în 2019)

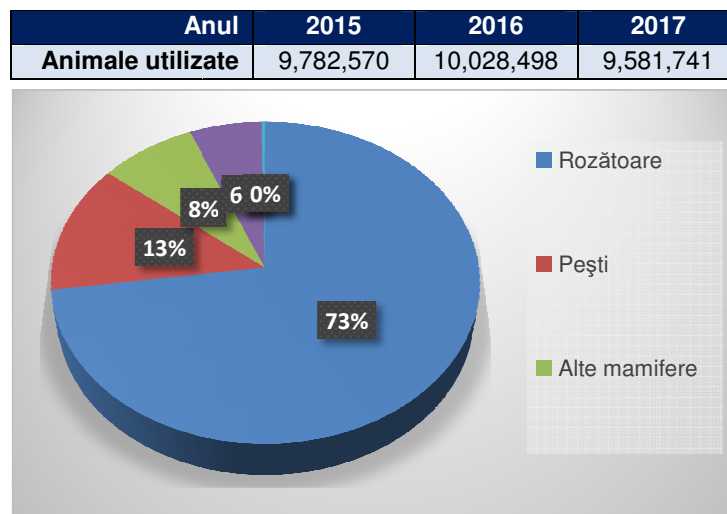


Figura 1. Reprezentarea procentuală a categoriilor principale de animale utilizate în cercetare

Modele animale rozătoare

Modelele de cancer rozătoare sunt cele mai frecvent utilizate în oncologia

experimentală. Modelele de șoareci au revoluționat capacitatea noastră de a studia funcția genelor și a proteinelor *in vivo* și de a

înțelege mai bine căile și mecanismele lor moleculare (Kelland, 2004).

Utilizarea rozătoarelor prezintă mai multe avantaje, precum timpuri scurți de gestație, dimensiuni reduse, întreținere relativ ieftină și manipularea ușoară a expresiei genetice. Primii șobolani folosiți pentru studii experimentale, chiar înainte de 1828, au fost *Rattus norvegicus* domesticiți.

Pe baza acestei tulpini, au fost apoi dezvoltate alte tulpini de șobolani, diferiți din punct de vedere genetic, care sunt folosiți și în prezent. Șoarecii sunt utilizați pentru studii pe animale încă din 1900 și provin de la șoarecele de casă *Mus musculus* (Asinimoc și col., 2005; Tennekes și col., 2004; Rangarajan și Weinberg, 2003).

Modelele animale rozătoare au o istorie îndelungată în oncologia experimentală datorită numeroaselor avantaje de care dispun, printre acestea o importanță majoră o au accesibilitatea lor și existența unor caracteristici similare cu carcinogeneza umană. Incidența de sub 1% a dezvoltării spontane a carcinoamelor atât la șoareci, cât și la șobolani limitează apariția tumorilor non-iatrogene și garantează un risc foarte scăzut de încălcare a experimentului.

Deși există numeroase diferențe patologice la nivel molecular, similaritățile în dezvoltarea neoplazică și răspunsul la terapie, dintre rozătoare și oameni, au contribuit la utilizarea preponderent a modelelor rozătoare în cercetarea oncologică (De Jong și col., 2009; Mognetti și col., 2006).

În oncologia experimentală sunt utilizate linii inbred, outbred, animale germ-free și animale transgenice. Liniile inbred de animale (homozigote) prezintă avantajul că se lucrează pe animale identice din punct de vedere genetic, cu reactivitate uniformă, crescând astfel calitatea cercetărilor efectuate și implicit a rezultatelor obținute.

Dezavantajul acestor linii (pe lângă costul ridicat) este imposibilitatea extrapolării unor modele experimentale la populația umană, considerată "outbred".

Liniile outbred (heterozigote) precum șobolanii Wistar sunt utilizate pentru

dezvoltarea unor tumori solide sau ascitice (tumora Walker 256, hepatomul RS1, etc).

Animalele germ-free sunt necontaminate din punct de vedere microbian, obținute prin cezariană și menținute în condiții de sterilitate.

Animalele transgenice au o foarte mare valoare în studiul oncogenelor și în studierea procesului de geneză tumorală (Anisimov și col., 1989; Hawk și col., 2005; Manolescu, 2003).

Cele mai frecvente modele de cancer la rozătoare sunt xenogrefele și cancerule induse chimic sau genetic.

În cazul xenogrefelor, celulele canceroase umane sau animale sunt transplantate fie sub piele, fie în organul de origine tumorală folosind rozătoare imunocompromise.

Cele mai frecvente tipuri de rozătoare imunosupresate, utilizate în cercetarea cancerului sunt șoarecii nuzi și șoarecii imunodeficienți sever compromiși (SCID).

Utilizarea xenogrefelor reprezintă o metodă relativ ieftină și cu numeroase avantaje pentru generarea de tumori *in vivo* folosind linii celulare de cancer uman și animal.

Dezavantajul major este reprezentat de faptul că șoarecii și șobolanii utilizați au un sistem imunitar compromis, deci nu reprezintă comportamentul cancerelor care apar în mod natural la om.

Modelele de cancer de rozătoare induse chimic sunt dezvoltate prin expunerea la agenți cancerigeni, aceste modele animale ajută la studiul trăsăturilor complexe ale cancerului, însă este o metodă laborioasă și cronofagă întrucât necesită identificarea mutațiilor (Cekanova și Rathore, 2014; Kersten și col., 2017; Tentler și col., 2012).

Un dezavantaj major în utilizarea rozătoarelor ca modele animale este faptul că acestea pot tolera concentrații mai mari de substanțe citotoxice spre deosebire de pacienții umani (Cekanova și Rathore, 2014).

Modele animale nerozătoare

Dintre modelele animale ne-rozătoare s-au evidențiat primatele neumane care s-au dovedit a fi extrem de utile în cercetarea biomedicală. Acestea au fost și sunt utilizate

datorită existenței a numeroase similitudini cu oamenii, atât genetice, cât și biochimice, fiziologice și comportamentale.

Primatele au fost utilizate în cercetare pentru studiul multor boli precum SIDA, hepatită dar și pentru studierea tulburărilor psihologice, toxicologice, nutritive și bineînțeles oncologice (Xia și Chen, 2011).

Deși importanța utilizării primatelor neumane în cercetare continuă să fie esențială pentru creșterea cunoștințelor noastre în multe domenii, datorită apropierii din punct de vedere genetic cu oamenii, o problemă majoră este reprezentată de considerațiile etice ale utilizării acestor modele animale (Andersen și Winter, 2019).

Pe lângă primatele neumane și modelele porcine s-au dovedit a fi extrem de utile în cercetarea oncologică, datorită asemănărilor lor genetice, anatomice și fiziologice cu oamenii.

Modelele porcine au contribuit semnificativ la dezvoltarea oncologiei experimentale și datorită progreselor recente în secvențierea genomului animalelor domestice (Robertson și col., 2020).

Spre deosebire de alte animale utilizate în cercetare, porcii datorită dimensiunii mari necesită mai mult spațiu, mai multă hrană și sunt mai dificil de manevrat.

Întrucât sunt mult mai ușor de manevrat, rasele mini de porci precum Gottingen și Yucatan au fost preferate în cercetarea biomedicală.

Rasa mini de suine Sinclair a fost foarte utilizată în studierea melanomului, deoarece la aceasta rasă melanoamele maligne apar spontan, apoi fie regresează, fie cresc și metastazează similar cu melanoamele umane (Gutierrez și col., 2015).

Animale de companie

Cancerle spontane la câini și pisici oferă un model unic pentru biologia cancerului uman și cercetarea cancerului translațional.

Animalele de companie au o incidență relativ mare a cancerelor, cu comportament biologic și răspuns la tratament similari cu cei care apar la om.

În prezent, animalele de companie cu neoplasme spontane sunt încă o abordare subexploată, dar se fac progrese în acest sens întrucât datele obținute s-au dovedit a fi mai promițătoare decât cele obținute pe modele de rozătoare (Hansen și Khanna, 2005; Macewen, 1990).

Oncologia comparativă integrează animalele de companie cu cancer naturale pentru a studia biologia cancerului, noi tehnici de diagnosticare și noi scheme terapeutice iar acest studii clinice aduc beneficii atât oamenilor, cât și animalelor de companie (Porrello și col., 2006).

Avantajele cercetării pe astfel de modele animale sunt reprezentate de: durata de viață generală mai scurtă și progresia mai rapidă a bolii, existența unei populații mare de animale de companie care poate dezvolta o variatate mare de neoplazii, asemănările clinice, biologice, histologice cu cancerle umane, răspunsul similar la terapii.

Ciclul de viață semnificativ mai scurt este un avantaj major pentru efectuarea studiilor clinice, deoarece permite colectarea mai rapidă a datelor de supraviețuire.

De exemplu, la oameni sunt necesari 7 ani pentru a evalua rezultatele tratamentului spre deosebire de câinii tratați pentru cancer pentru care sunt necesare doar 18 luni. Vârsta medie a unui câine care dezvoltă un cancer spontan este de aproximativ 8 ani, ceea ce corespunde unei vârste medii umane de 50 de ani, sugerând astfel că, la fel ca la oameni, cancerle spontane la câini sunt influențate de vârstă și mediul înconjurător.

Studiile de specialitate au arătat asemănări mai puternice între genomul canin și cel uman comparativ cu genomul șoarecelui, observându-se că aceleași oncogene tumorale și gene supresoare contribuie la dezvoltarea cancerului atât la oameni cât și la câini.

Cancerle animalelor de companie captează esența cancerului uman mai bine decât orice alt model (Cekanova și Rathore, 2014).

Câinii pot dezvolta o gamă largă de tipuri de cancer (limfom, hemangiosarcom,

osteosarcom, melanom, diferite carcinoame) asemenea pacienților umani.

Oamenii și câinii au o histologie similară a limfomului non-Hodgkin și un management terapeutic asemănător, fiind utilizate aceleași citostatice. Astfel datele obținute în studiile clinice de pe aceste modele animale pot fi translaționate în cadrul cercetărilor oncologice umane.

Câinii cu osteosarcom reprezintă un model foarte util datorită histopatologiei, prezentării clinice, țintelor moleculare, situsurilor metastatice și ratei de supraviețuire similare. Studiile clinice efectuate pe câinii diagnosticați cu osteosarcom au stat la baza dezvoltării tehnicilor de salvare a membrilor la pacienții umani diagnosticați cu osteosarcom.

Similarități există și în cazul neoplaziilor mamare, s-a demonstrat că în ambele situații sterilizarea timpurie împiedică dezvoltarea acestui tip de cancer. Studiile au arătat o creștere semnificativă a numărului de tumori maligne ale tractului respirator la câinii expuși fumului de țigară, astfel încât aceștia pot fi folosiți pentru a studia efectele factorilor de mediu în carcinogeneză ca model epidemiologic (Cekanova și Rathore, 2014).

Selectarea modelului animal

Selectarea unui model animal valid și predictiv este esențială pentru a obține rezultate cu semnificație clinică. Selecția atentă a celor mai utile specii pentru un experiment este foarte importantă, dar reprezintă și o provocare pentru cercetători. Oamenii de știință trebuie să ia în considerare nu numai fezabilitatea financiară și experimentele anterioare care utilizează o specie dată, ci și caracteristicile biologice ale unei specii și tehnicile moleculare disponibile pentru respectiva specie (Ericsson și col., 2013).

Alegerea modelului animal se face ținând cont de o serie de factori precum: durata tratamentului, caracteristicile animalelor, obiectivele urmărite în studiu, reproductibilitatea rezultatelor.

Dimensiunea loturilor de animale experimentale trebuie aleasă cu atenție,

recomandându-se utilizarea unui număr echilibrat între minimul posibil și cel necesar pt analiza statistică (Denayer și col., 2014).

De asemenea, este important să subliniem că, pentru a obține rezultate viabile, calitatea sănătății animalului folosit ca model este fundamentală (Andersen și Winter, 2019).

Specia și tulpina animalelor selectate pentru un anumit experiment trebuie alese cu atenție. Factorii importanți precum vârsta, sexul și starea de sănătate a animalelor ar trebui să fie în concordanță cu starea clinică a animalului (Denayer și col., 2014).

Sexul animalelor folosite în transplatarea seriate tumorale influențează evoluția acestora, preferându-se utilizarea animalelor de sex masculin deoarece, femelele suferă fluctuații hormonale ce pot influența rezultatele studiilor, în special atunci când se utilizează tumori hormone-dependente.

Din punct de vedere al greutatei corporale, aceasta diferă evident în funcție de specie.

În cazul șobolanilor, pentru transplantarea tumorală, se preferă utilizarea a celor cu greutatea medie de până la 120-150 g.

Vârsta șobolanilor reprezintă un factor care poate să influențeze dezvoltarea tumorii.

Studiile de specialitate au arătat că la rozătoarele de 10-14 zile virulența tumorii este mult mai mare datorită sistemului imunitar incomplet dezvoltat. Un alt factor care poate influența dezvoltarea tumorii este susceptibilitatea individuală a animalului. Astfel, se preferă utilizarea animalelor omogene din punct de vedere genetic (liniile inbred), la care rata de prindere tumorală este, în general, mai mare și constantă (Gonder și Laber, 2007; Hedrich, 2000; Manolescu, 2003).

Un model animal ideal pentru studiul neoplazic ar trebui să imite toate aspectele dezvoltării neoplazice la om și să fie, practic, previzibil și optim din punct de vedere etic. Până în prezent, nu a fost dezvoltat nici un model care să îndeplinească toate aceste condiții. În consecință, alegerea unui model animal pentru cercetarea oncologică necesită compromisuri care depind de scopul experimentelor intenționate (De Jong și col., 2009; Sobczuk și col., 2020).

Perspectiva etică și principiile celor 3 R

Cercetarea pe animale a avut un rol esențial în progresul medical, oamenii și animalele fiind principalii beneficiari ai acestei dezvoltări. Cu toate că evoluția în ramura oncologică nu ar fi fost posibilă fără utilizarea animalelor în cercetare, este intens discutat cadrul etic în care se desfășoară aceste cercetări (Festing și Wilkinson, 2007; Perry, 2007). La nivel global, au fost elaborate principii etice pentru oncologia experimentală, au fost implicate diferite organe guvernamentale și comisii instituționale pentru a dezvolta legislație și procese de aprobare etică pentru a îmbunătăți condițiile de cercetare experimentală. Aceste măsuri au fost luate pentru a se asigura că toate alternativele sunt pe deplin luate în considerare și suferința animalelor este minimizată (Loeb și col., 1989; Robinson și col., 2019).

Utilizarea modelelor animale trebuie să fie justificată și relevantă pentru dezvoltarea sănătății veterinare și umane, să respecte principiile etice, normele și reglementările în vigoare. Fie că modele animale sunt utilizate în scop didactic sau de cercetare, perspectivele etice trebuie să stea la baza acestor experimente. Cercetătorii trebuie să dea dovadă de integritate, responsabilitate și să se asigure de respectarea regulilor etice în cadrul experimentelor derulate (Andersen și Winter, 2019). În 1959, Russel și Burch au introdus principiile celor trei R în cercetarea pe animale: **înlocuire** (*replacement*), **reducere** (*reduction*) și **rafinare** (*refinement*).

Fiecare R reprezintă un principiu pentru utilizarea etică a animalelor în experimente, fiind concepute pentru a impune cercetătorilor respectarea unor reguli de conduită în efectuarea experimentelor pe animale (Arck, 2019; Burden și col., 2015).

Primul principiu constă în **înlocuirea** animalelor cu alte modele precum culturi celulare, organe, microorganisme atunci când acest lucru este posibil. Acest obiectiv trebuie avut în vedere la inițierea oricărui experiment, fiecare cercetător trebuie să analizeze dacă poate obține aceleași rezultate evitând utilizarea modelelor animale (Ferdowsian și

Gluck, 2015). Atunci când utilizarea animalelor este mandatorie în cercetare, se recomandă utilizarea unui număr cât mai mic cu puțință de animale.

Reducerea numărului de animale poate fi realizată și prin utilizarea speciilor și liniilor care prezintă același fond genetic (Andersen și Winter, 2019).

În oncologia experimentală, liniile inbreed (homozigote) de rozătoare, fiind animale identice genetic și prezentând o reactivitate uniformă, au permis efectuarea experimentelor pe un număr mai mic de animale cu obținerea unor rezultate valide.

Reducerea numărului de animale folosite într-un experiment trebuie totuși să permită obținerea unor date cu semnificație statistică, prin urmare se recomandă utilizarea numărului minim de animale care oferă date cu relevanța statistică (Denayer și col., 2014).

Principiul **rafinării** constă în aplicarea metodelor care evită suferința animalelor, îmbunătățirea tehnicilor utilizate și a protocoalelor experimentale.

Maximizarea rafinării se face prin utilizarea anesteziei și/sau a medicației analgezice, utilizarea tehnicilor neinvazive în detrimentul celor invazive, manipularea cât mai atentă a animalelor și asigurarea îngrijirii corespunzătoare. Măsurile simple care se pot lua într-un laborator țin de îmbunătățirea mediului animalelor și asigurarea bunăstării acestora, aceste măsuri au ca scop satisfacerea nevoilor fiziologice și comportamentale a animalelor.

Astfel pentru respectarea acestui principiu este esențială instruirea adecvată a tehnicienilor și lucrătorilor din domeniu și asigurarea că aceștia respectă reglementările stricte impuse (Festing și Wilkinson, 2007; Kilkenny și col., 2010). Pentru modelele experimentale, programele de îngrijire și manipulare a animalelor sunt o componentă foarte importantă care contribuie la succesul experimentelor (Gonder, 2007). Aceste principii coordonează preocupările etice din domeniu, punând accentul pe aspecte legate de responsabilitate, respect față de orice ființă vie și bunăstare (Donnelley, 1993).

Concluzii

În oncologia experimentală și în oncologia comparată, cercetătorii trebuie să aibă o viziune de ansamblu asupra studiului și asupra subiectului cercetat. Dincolo de cunoștințele tehnice și teoretice în domeniu sunt necesare înțelegerea completă a biologiei și comportamentului animalului luat în studiu, alegerea justificată a modelului animal și cunoașterea modelului tumoral.

În același timp, totul ar trebui să se bazeze pe asigurarea respectării principiilor etice și analizarea datelor obținute într-un mod cât mai corect și complet.

Doar ținând cont de toate aceste aspecte se pot obține rezultate valide și utile în dezvoltarea biomedicală. În acest review este evidențiată importanța utilizării modelelor animale în cercetarea oncologică, fiind subliniat rolul esențial pe care acestea l-au avut în înțelegerea patogenezei și evoluției acestei maladii precum și în dezvoltarea metodelor de diagnostic și tratament. De asemenea, sunt prezentate recomandări pentru studiile viitoare care implică utilizarea animalelor; recomandări ce țin de selecția modelului animal în funcție de subiectul cercetat și de respectarea principiilor etice ce țin de utilizarea animalelor.

Mulțumiri

Autorii sunt recunoscători și doresc să le mulțumească tuturor membrilor și colegilor Departamentului de Biologie a Cancerului de la Institutul de Oncologie "Profesor Doctor Alexandru Trestioreanu" pentru materialul și informațiile furnizate.

Bibliografie

1. **ACLAM Medical Records Committee, Field K., Bailey M., Foresman L.L., Harris R.L., Motzel S.L., Rockar R.A., Ruble G., Suckow M.A.** (2007). Medical records for animals used in research, teaching, and testing: public statement from the American College of Laboratory Animal Medicine. *ILAR Journal*, 48(1): 37-41.
2. **Andersen M.L., Winter L.M.F.**, (2019). Animal models in biological and biomedical research – Experimental and ethical concerns. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 91 (1).
3. **Anisimov V.N., Pliss G.B., Iogannsen M.G., Popovich I.G., Romanov K.P., Monakhov A.S., Averyanova T.K.** (1989). Spontaneous tumors in outbred LIO rats. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 8(4): 254-262.
4. **Anisimov V.N., Ukraintseva S.V., Yashin A.I.**, (2005). Cancer in rodents: does it tell us about cancer in humans?. *Nature Reviews Cancer*, 5(10): 807-819.
5. **Arck P.C.**, (2019). When 3 Rs meet a fourth R: Replacement, reduction and refinement of animals in research on reproduction. *Journal of Reproductive Immunology*, 132: 54-59.
6. **Boddy A.M., Harrison T.M., Abegglen L.M.**, (2020). Comparative Oncology: New Insights into an Ancient Disease. *iScience*, 23(8): 101373.
7. **Burden N., Chapman K., Sewell F., Robinson V.**, (2015). Pioneering better science through the 3Rs: an introduction to the national centre for the replacement, refinement, and reduction of animals in research (NC3Rs). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 54(2): 198-208.
8. **Cekanova M., Rathore K.** (2014). Animal models and therapeutic molecular targets of cancer: utility and limitations. *Drug design, development and therapy*, 8:1911.
9. **De Jong G.M., Aarts F., Hendriks T., Boerman O.C., Bleichrodt R.P.** (2009). Animal models for liver metastases of colorectal cancer: research review of preclinical studies in rodents. *Journal of Surgical Research*, 154(1): 167-176.
10. **De Jong M., Maina T.** (2010). Of mice and humans: are they the same?—Implications in cancer translational research. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(4): 501-504.
11. **Denayer T., Stöhr T., Van Roy, M.** (2014). Animal models in translational medicine: Validation and prediction. *New Horizons in Translational Medicine*, 2(1): 5-11.
12. **Donnelley S.** (1993). The ethical challenges of animal biotechnology. *Livestock Production Science*, 36(1): 91-98.
13. **Ericsson A.C., Crim M.J., Franklin C.L.** (2013). A Brief History of Animal Modeling. *Missouri Medicine*, 110(3):201-205.
14. **Ferdowsian H.R., Gluck J.P.** (2015). The Ethical Challenges of Animal Research Honoring Henry Beecher's Approach to Moral Problems. *Cambridge Q. Healthcare Ethics*, 24: 391-406.
15. **Festing S., Wilkinson R.** (2007). The ethics of animal research: talking point on the use

- of animals in scientific research. *EMBO reports*, 8(6): 526-530.
16. **Gonder J.C.**, (2007). Recent studies, new approaches, and ethical challenges in animal research. *ILAR journal*, 48(1): 1-2.
 17. **Gonder J.C., Laber K.** (2007). A renewed look at laboratory rodent housing and management. *ILAR journal*, 48(1): 29-36.
 18. **Greek R., Menache A.** (2013). Systematic reviews of animal models: methodology versus epistemology. *International journal of medical sciences*, 10(3): 206.
 19. **Gutierrez K., Dicks N., Glanzner W.G., Agellon L.B., Bordignon V.** (2015). Efficacy of the porcine species in biomedical research. *Frontiers in genetics*, 6: 293.
 20. **Hansen K., Khanna C.** (2005). Spontaneous and genetically engineered animal models; use in preclinical cancer drug development. *Eur. J. Cancer*, 40: 858–880.
 21. **Hawk E.T., Umar A., Lubet R.A., Kopelovich L., Viner J.L.** (2005). Can animal models help us select specific compounds for cancer prevention trials?. In *Tumor Prevention and Genetics III* (pp. 71-88). Springer, Berlin, Heidelberg.
 22. **Hedrich, H.J.** (2000). Chapter 1-History, Strains and Models. *The Laboratory Rat-Handbook of Experimental Animals*, 3-16.
 23. **Kelland, L.R.** (2004). "Of mice and men": values and liabilities of the athymic nude mouse model in anticancer drug development. *European journal of cancer*, 40(6): 827-836.
 24. **Kersten K., De Visser K.E., Van Miltenburg M.H., Jonkers J.** (2017). Genetically engineered mouse models in oncology research and cancer medicine. *EMBO molecular medicine*, 9(2): 137-153.
 25. **Kilkenny C., Browne W.J., Cuthill I.C., Emerson M., Altman D.G.** (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*, 8(6): e1000412.
 26. **Loeb J.M., Hendee W.R., Smith S.J., Schwarz M.R.** (1989). Human vs animal rights: In defense of animal research. *JAMA*, 262(19): 2716-2720.
 27. **Macewen E.G.** (1990). Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer and Metastasis Reviews*, 9(2): 125-136.
 28. **Manolescu N.** (2003). Introducere în oncologia comparată, Editura Universitară "Carol Davila", București.
 29. **Paoloni M., Khanna C.** (2008). Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nature Reviews Cancer*, 8(2): 147-156.
 30. **Perry P.** (2007). The ethics of animal research: a UK perspective. *ILAR journal*, 48(1): 42-46.
 31. **Porrello A., Cardelli P., Spugnini E.P.** (2006). Oncology of companion animals as a model for humans. An overview of tumor histotypes. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 25(1): 97-105.
 32. **Rangarajan A., Weinberg R.A.** (2003). Comparative biology of mouse versus human cells: modelling human cancer in mice. *Nature Rev. Cancer*, 3: 952–959.
 33. **Report from the Commission to the European Parliament and the Council**, 2019. Report on the statistics on the use of animals for scientific purposes in the Member States of the European Union in 2015-2017.
 34. **Robertson N., Schook L.B., Schachtschneider K.M.** (2020). Porcine cancer models: potential tools to enhance cancer drug trials. *Expert Opinion on Drug Discovery*, pp. 1-10.
 35. **Robinson N.B., Krieger K., Khan F.M., Huffman W., Chang M., Naik A., Yongle R., Hameed I., Krieger K., Girardi L.N., Gaudino M.** (2019). The current state of animal models in research: A review. *International Journal of Surgery*, 72: 9-13.
 36. **Ruggeri B.A., Camp F., Miknyoczki S.** (2014). Animal models of disease: pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery. *Biochemical pharmacology*, 87(1): 150-161.
 37. **Sobczuk P., Brodziak A., Khan M.I., Chhabra S., Fiedorowicz M., Wełniak-Kamińska M., Synoradzki K., Bartnik E., Cudnoch-Jędrzejewska A., Czarnecka A.M.** (2020). Choosing the right animal model for renal cancer research. *Translational Oncology*, 13(3): 100745.
 38. **Tennekes H., Kaufmann W., Dammann M., Van Ravenzwaay B.** (2004). The stability of historical control data for common neoplasms in laboratory rats and the implications for carcinogenic assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 40: 293–304.
 39. **Tentler J.J., Tan A.C., Weekes C.D., Jimeno A., Leong S., Pitts T.M., Arcaroli J.J., Messersmith W.A., Eckhardt S.G.** (2012). Patient-derived tumour xenografts as models for oncology drug development. *Nature reviews Clinical oncology*, 9(6): 338-350.
 40. **Xia H.J., Chen C.S.** (2011). Progress of non-human primate animal models of cancers. *Dongwuxue Yanjiu*, 32(1): 70-80.



FARMAVET
Ești pe mâini bune



EQVAGEL CM

Mișcare fără durere

- ✓ Reduce inflamația
- ✓ Îndepărtează durerea
- ✓ Reduce spasmul muscular



▼ *Lucrări originale / Original papers*

Studiu privind efectul fotostimulării în terapia cu metotrexat a tumorii Walker 256

Study on the effect of photostimulation in the methotrexate therapy of Walker 256 tumour

Valentin Budascu^{1,3}, Radu Fumarel², Ana-Maria Coman², Maria Crivineanu^{3,*}, Diana M. Alexandru³

1. Agenția Națională pentru Zootehnie "Prof. Dr. G. K. Constantinescu", Balotești, România,

2. Institutul Oncologic "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu", București, România

3. Universitatea de Științe Agronomice și Medicina Veterinară, Facultatea de Medicină Veterinară, București, România

Corresponding author: maria_crivineanu@yahoo.com

Cuvinte cheie: model experimental, șobolan, Metotrexat, fotostimulare, tumora Walker 256

Keywords: experimental model, rat, Methotrexate, photostimulation, Walker 256 tumour

Rezumat

Scopul acestui studiu este acela de a evidenția efectul favorabil al fotostimulării obținut în terapia cu metotrexat asupra tumorii Walker 256. Metoda fotostimulării tumorale selectivă urmărește creșterea concentrației în țesutul malign a oricărei substanțe cu specificitate pentru celula neoplazică administrabilă "in bolus" în vederea tratamentului citostatic. Obținerea acestui deziderat se poate realiza prin expunerea țesutului tumoral în câmpul optic emis de către un echipament special conceput în acest sens. Pe de altă parte, în cazul chimioterapiei, există anumite tipuri de citostatice ce prezintă un așa-zis "potential fotodinamic pozitiv", astfel încât, în urma interacției dintre moleculele acestora și radiația luminoasă cu parametrii strict determinați, iau naștere radicali liberi ce distrug țintele intracelulare de fixare ale citostaticului. Acest fenomen poartă numele de activare fotodinamică a citostaticului, iar metoda se numește Chimioterapie Fotostimulată (PSChT), iar medicamentul utilizat în acest studiu este Metotrexatul (MTX).

Abstract

The aim of this study is to highlight the favorable effect of photostimulation obtained in the methotrexate therapy on Walker 256 tumour. The method of selective tumour photostimulation follows the increase, in the malignant tissue, of the concentration of any specific substance for the neoplastic cell that can be administered "in bolus" for cytostatic treatment. This goal is achieved by exposing the tumour tissue to the optical field emitted by a specially designed equipment. On the other hand, in the case of chemotherapy, there are certain types of cytostatics that have a "positive photodynamic potential", thus, following the interaction between their molecules and the light radiation with the strictly determined parameters, free radicals are born that destroy the intracellular cytostatic fixation targets. This phenomenon is called the photodynamic activation of the cytostatic, the method is called Photostimulated Chemotherapy (PSChT), and the drug used in this study is Methotrexate (MTX).

Introducere

În fiecare an, sute de mii de pacienți din întreaga lume sunt diagnosticați cu cancer și un procent semnificativ dintre aceștia își pierd lupta cu această boală. Astfel, în acest studiu, autorii își propun să facă un mic pas înainte pe acest front, dezvoltând un protocol terapeutic inovator prin combinarea chimioterapiei clasice cu fotostimularea selectivă a țesutului neoplazic, cu scopul de a crește concentrația de citostatic în celula malignă. Fotostimularea este o metodă fizică care folosește o sursă de

lumină care are proprietatea de a activa artificial componente biologice, celule, țesuturi și chiar microorganisme. Având în vedere acest fapt, am selectat un agent citostatic, și anume Metotrexatul (MTX), care are capacitatea de a fotoinduce modificări ale lanțului ADN (9), pentru a testa eficacitatea acestei scheme de tratament asupra carcinomului Walker 256 (6). Metotrexatul este un citostatic antineoplazic de tipul antifolaților care acționează printr-un mecanism de inhibiție competitivă a reductazei

acestui, mecanism prin care interferează cu sinteza de novo a acizilor nucleici și cu replicarea celulară la nivelul tesuturilor cu proliferare activă (7, 8).

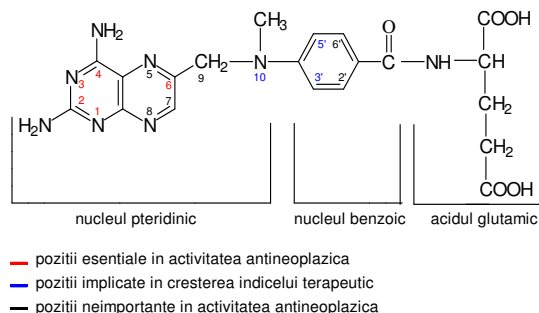


Figura 1. Structura moleculei de Metotrexat (10)

Așa cum se observă în fig. 1, structura MTX are în compoziție un nucleu pteridinic, ceea ce îi conferă moleculei de citostatic capacitatea de a se implica în diverse procese fotochimice. Punerea în evidență a mecanismelor de fotodisociere, conform datelor din literatură, s-a efectuat cu ajutorul analizelor spectrale de **absorbție** și **emisie (fluorescență)** a unor soluții saline (pH=8,5 ajustat cu NaOH) de metotrexat cu concentrațiile cuprinse între 10^{-4} - 10^{-5} M. Aceste soluții au fost supuse iradierii optice generate de câmpul unor generatori convenționali (lampa cu vapori de mercur) pentru diverse intervale de timp cuprinse între 1 și 20 de minute (3, 4, 5). Pentru elaborarea acestui studiu am evaluat comparativ două scheme terapeutice și eficiența lor pe tumora Walker 256, care este un model experimental important, utilizat pe scară largă în dezvoltarea de noi terapii, datorită comportamentului biologic agresiv și capacității de invazie loco-regională (1, 2).

Material si Metodă

Cercetarea biologiei cancerului în general și a oncologiei experimentale în special nu ar fi putut fi realizată fără principalul material biologic de lucru, și anume animalele utilizate în scopuri experimentale. Astfel, experimentul a fost efectuat pe un număr de 30 de șobolani Wistar masculi, a căror greutate corporală a variat între 90-120 g. Acestor animale li s-a

transplantat, subcutanat, în regiunea dorsală, o grefă tumorală provenită de la un donator de tumora Walker 256, forma ascitică. Donatorul provine din aceeași specie, linie și sex ca și receptorul. Animalul donator a fost anesteziat și am colectat celulele ascitice, pe care le-am suspendat în ser fiziologic cu un antibiotic (gentamicină). Apoi, soluția obținută a fost centrifugată timp de 4 minute la 2500 rpm. Am colectat sedimentul obținut și l-am suspendat în serul fiziologic pentru a obține o concentrație de 5×10^6 celule tumorale viabile / 1 ml soluție. Soluția obținută a fost centrifugată și am inoculat sedimentul subcutanat în animalul primitor. Pentru determinarea viabilității celulelor tumorale s-a efectuat colorația vitală cu albastru de tripan (0,2 în TFS). Celulele vii au rămas incolore, iar celulele moarte au apărut colorate în albastru violet. Pentru a determina numărul de celule dintr-o cantitate cunoscută de lichid, am folosit hemocitometrul Turk. Trebuie remarcat faptul că în suspensia tumorală care urmează a fi inoculată animalului primitor, mortalitatea celulară nu trebuie să depășească 10% din numărul total de celule din suspensie. Animalele inoculate au fost urmărite zilnic pentru a surprinde faza de progresie macroscopică a tumorii. Astfel că, la un număr de 70% din șobolanii inoculați, am decelat această fază în jurul intervalului de 12-16 zile postinoculare, restul, de 30%, rejectând grefa. Tumora pe care s-a efectuat acest experiment provine din biobanca de tumori experimentale a Institutului Oncologic, București. Această tumoare este un model experimental important, utilizat pe scară largă în dezvoltarea diferitelor terapii datorită comportamentului său biologic similar cu tumorile de carcinom uman. Tumora Walker 256 a fost descoperită de Walker în 1928 la nivelul glandei mamare a unei femele de șobolan gestantă și a continuat să fie transplantată în timp, atât sub formă ascitică, cât și solidă, subcutanat.

Dupa decelarea tumorii, animalele au fost împărțite în 3 loturi uniforme, respectiv:

- Lotul I – 10 animale tratate cu MTX,
- Lotul II -10. animale tratate cu MTX + fotostimulare,
- Lotul III – 10 animale martor.

Schema de tratament pentru lotul I a constat în inocularea intratumorală a unei cantități de 0.5 mg /100g MTX, la un interval de 14/30/60/ zile.

Pentru lotul II, tratamentul a constat în inocularea intratumorală a unei cantități de 0.5 mg /100g MTX, la un interval de 14/30/60/ zile, urmată, la un interval de 60 minute de la chimioterapie, de iradierea tumorii, la o distanță de 10 cm, timp de 10 minute. Echipamentul utilizat pentru iradierea tumorii se bazează pe generarea de radiații ultraviolete. Alimentarea se face la o tensiune de rețea de 220 v 50 HZ cu un curent absorbit de A. Lampa pornește după un timp de acumulare necesar pentru ca filamentul să atingă temperatura optimă pentru emiterea radiației ultraviolete.

Lotul III, martor, reprezintă un etalon față de care raportăm rezultatele obținute la celelalte loturi, și include animale care nu li se administrează nicio schemă de tratament.

Animalele astfel împărțite au fost evaluate zilnic din punct de vedere al temperaturii, greutateii și al volumului tumoral, până la exitusul acestora. Pe parcursul experimentului, au fost sacrificate animale din toate cele trei loturi pentru a urmări eficacitatea terapiei asupra evoluției tumorale. De la acestea au fost recoltate fragmente tisulare reprezentative pentru patologia oncologică și au fost examinate histologic în cadrul disciplinei de Anatomie Patologică a Facultății de Medicină Veterinară Cluj-Napoca. În acest scop, fragmentele din tumori, pulmoni, ficat, splina și limfonoduri au fost fasonate, fixate timp de 24 de ore în soluție tamponată de formol 10%,

incluse în parafină și secționate la o grosime de 2-3 μm , cu un microtom manual RM 2125 RT (Leica Biosystems). Secțiunile obținute din fiecare probă au fost colorate automat cu Hematoxilina-Eozină (H&E).

Rezultate si Discuții

În urma examinării zilnice a șobolanilor Wistar, din cele 3 loturi experimentale, am constatat că greutatea corporală a animalelor a avut o curbă ascendentă la animalele din lotul II până în ziua 80, comparativ cu lotul I a cărei curbă a fost ascendentă până în ziua 60, apoi a început să scadă. De asemenea, la lotul III, a constat că până în ziua 30 post inoculare, curba a fost ascendentă, urmând ca după această zi, să se constate o scădere bruscă a acesteia datorată, cel mai probabil, evoluției tumorale în sensul metastazării acestora și instalării cahexiei.

Volumul tumoral (V_t), evaluat, de asemenea, în cadrul acestui studiu, a fost calculat pe baza formulei $V_t = D \times d^2 \times 0,4$, unde „D” este diametrul mare al tumorii, iar „d” este diametrul mic. Dacă la începutului experimentului V_t era, în medie de 0,5 – 1 cm^3 , la toate cele trei loturi, după prima sedință terapeutică am constatat o încetinire a evoluției creșterii tumorale la cele două loturi experimentale comparativ cu martorul. De asemenea, am constatat diferențe ale mediei V_t și între cele două loturi experimentale, în sensul unui volum inferior la lotul II comparativ cu lotul I, ceea ce denotă că terapia MTX+fotostimulare are efect citostatic mult mai intens (tabel 1).

Tabel 1.

Volumul tumoral și greutatea înregistrate pe perioada de evoluție (V_t – volum tumoral; G – greutate, E - exitus)

Lot	Nr.	Volum tumoral și greutate							
		14 zile postinoculare		30 zile postinoculare		60 zile postinoculare		80 zile postinoculare	
		V_t (cm)	G(g)	V_t (cm)	G(g)	V_t (cm)	G(g)	V_t (cm)	G(g)
I	1	0.5	160	0.57	215	0.16	190	E	E
	2	0.7	155	1.58	210	0.12	195	E	E
	3	0.9	165	7.2	250	E	E	E	E
	4	0.8	170	6.58	240	3.29	210	5.83	185
	5	0.7	180	7.84	250	8.78	E	E	E
	6	1.0	178	10.092	240	5	199	14.04	150
	7	0.7	95	3.4	145	22.4	130	11.88	E
	8	0.8	100	7.26	157	10.09	160	72	110
	9	0.5	96	3.03	150	10.09	110	E	E

	10	1.0	100	13.23	150	E	E	E	E
II	1	0.5	185	1.76	200	0.19	210	0.0036	290
	2	1	190	9.8	230	2.4	260	0.09	280
	3	1	180	5.11	219	0.61	250	0.07	300
	4	1	190	8.28	230	0.01	270	E	E
	5	1	185	5.25	240	2.30	300	E	E
	6	1	170	4.65	210	0.32	250	0.098	E
	7	0.7	104	3.17	140	1.17	142	0.15	300
	8	0.5	100	1.33	135	0.58	140	0.018	230
	9	0.9	90	2.75	139	0.55	142	0.036	170
	10	1.0	100	13.23	150	E	E	E	E
III	1	0.6	100	7.3	169	E	E	E	E
	2	1.0	110	9.41	187	E	E	E	E
	3	1.0	120	9.41	170	E	E	E	E
	4	0.7	150	8.10	200	E	E	E	E
	5	0.8	150	8.07	150	E	E	E	E
	6	0.5	155	9.08	170	E	E	E	E
	7	0.5	150	0.74	150	15.19	130	E	E
	8	0.8	140	1.81	145	E	E	E	E
	9	0.7	150	5.75	155	48.02	125	E	E
	10	0.9	150	4.28	165	129.47	145	E	E

Examenul histopatologic completează și susține observațiile menționate anterior. Astfel, preparatele histologice provenite de la lotul I atestă faptul că formațiunea neoplazică este bine delimitată, neîncapsulată, parțial infiltrativă și intens celularizată (fig. 2).

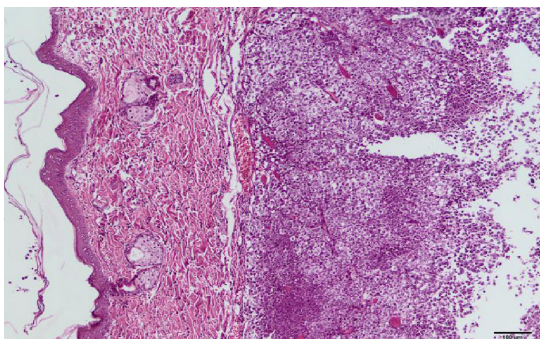


Figura 2. Lotul I – șobolan, tumora Walker 256, subcutanată, bine delimitată, neîncapsulată, parțial infiltrativă și intens celularizată Col HE. Bara=100um

Multifocal, intratumoral, au fost prezente numeroase focare de necroză (fig. 3), asociate cu hemoragie, edem și infiltrat neutrofilic discret. Nu au fost identificate leziuni neoplazice în limfonodurile examinate (fig. 4) și nici la nivelul organelor viscerale luate în studiu. Leziunea neoplazică este alcătuită din celule polimorfe, dispuse sub formă de cuiburi și mici insule, separate de o stromă comunctivo-vasculară fină. Celule neoplazice sunt rotunde, ovale și poligonale, cu citoplasmă slab acidofilă, pe alocuri vacuolară și raport nucleu/citoplasmă moderat. Nucleii

sunt rotunzi-ovalii, dispuși central, cu cromatina fin granulară și 1-3 nucleoli evidenți.

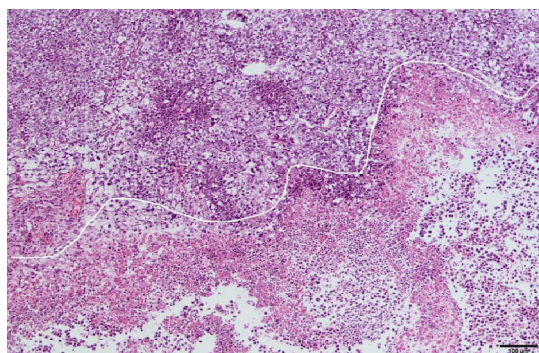


Figura 3. Lotul I - șobolan, tumora Walker 256, numeroase focare de necroză ce ocupă aproximativ 40-50% din suprafața tumorii (zone de culoare roșie, acidofile). Linia albă continuă indică jonctiunea dintre țesutul normal (zona superioară a imaginii) și zona de necroză (partea inferioară a imaginii). Col HE. Bara=100um.

Anizocitoza și anizocarioza sunt moderate, cu aspecte de cariomegalie. Ocazional, unele celule au un aspect fusiform. Numarul de diviziuni mitotice variază de la 2 la 7/camp de 40x, unele având aspect atipic (bizar). Tabloul histopatologic al tumorii, în cazul lotului II are următoarele caracteristici: este mult mai sugestiv, și atestă o eficiență net superioară a terapiei utilizate. Astfel, la nivel subcutanat s-a observat prezența unei formațiuni neoplazice, bine delimitate, neîncapsulate, parțial infiltrativă în țesutul muscular și intens celularizată. Caracteristicile morfologice ale formațiunii tumorale sunt

asemănătoare cu cele descrise anterior. Multifocal, intratumoral, au fost prezente numeroase focare de necroză (fig. 5) și mineralizare distrofică. În limfonodurile examinate, precum și la nivelul organelor viscerale (ficat - fig. 7, pulmon - fig. 8), nu au fost observate structuri neoplazice (fig. 6).

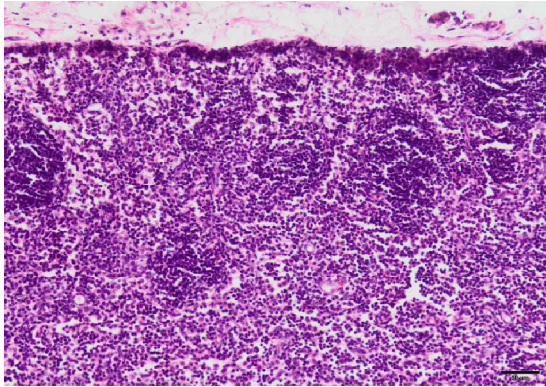


Figura 4. Lotul I, șobolan, limfonod axilar, aspect celular specific, fără prezența metastazelor tumorale

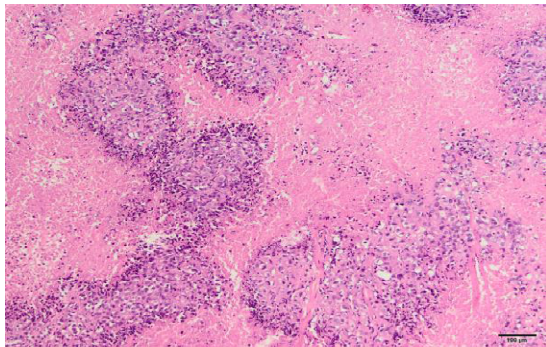


Figura 5 Lotul II, șobolan, tumora Walker 256, sunt observate numeroase focare de necroză ce ocupa aproximativ 60-70% din suprafața tumorii (zone de culoare roșie, acidofile) Col HE. Bara=100um.

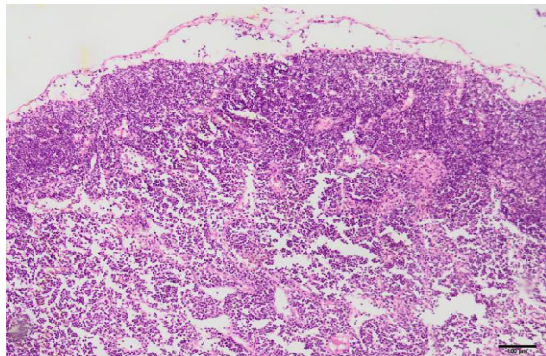


Figura 6. Lotul II, șobolan, limfonod axilar, absenta leziunilor neoplazice, col. HE. Bara=100um

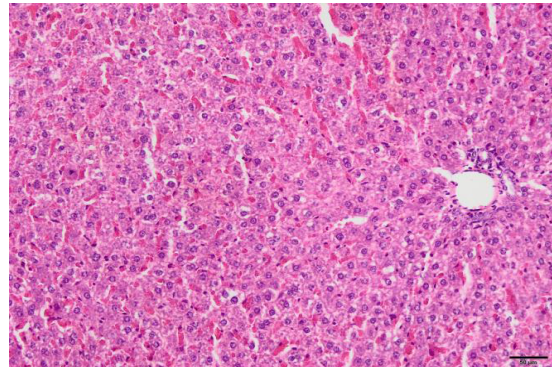


Figura 7. Lotul II, șobolan, țesut hepatic, absența celulelor tumorale în parenchim, col. HE. Bara=100um

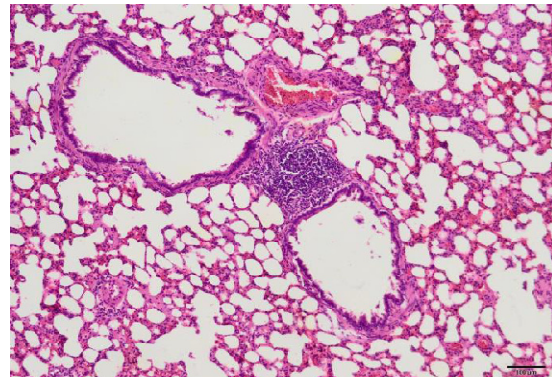


Figura 8. Lotul II, șobolan, țesut pulmonar, absența celulelor tumorale în parenchim, col. HE. Bara=100um

La lotul III, martor, comparativ cu celelalte loturi, la același interval de timp postinoculare, s-a constatat apariția metastazelor tumorale la nivel pulmonar (fig 9), iar la nivel tumoral, se observă o capacitate de infiltrație masivă a tumorii asupra țesuturilor de jur (fig. 10).

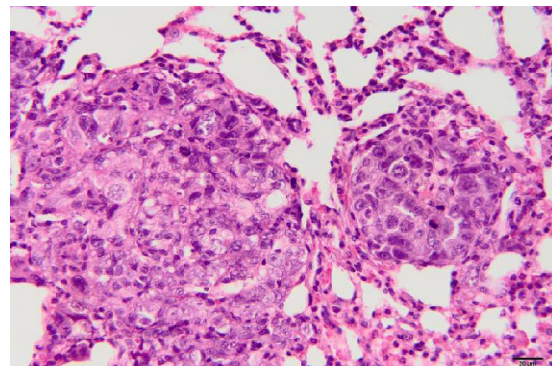


Figura 9. Lotul III, șobolan, țesut pulmonar, numeroase structuri nodulare alcătuite din celule neoplazice polimorfe compatibile cu tumora Walker, Col HE. Bara=20um

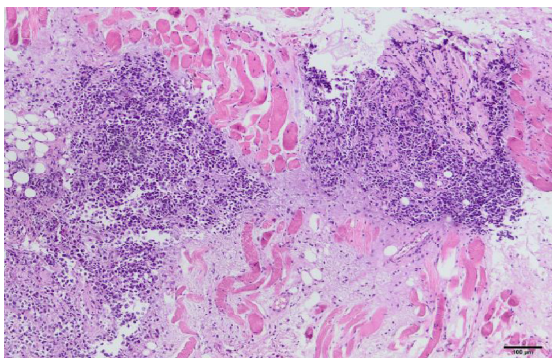


Figura 10. Lotul III, șobolan, țesut tumoral infiltrat la nivelul țesutului muscular adiacent, col. HE.
Bara=100um

Concluzii

Prin asocierea citostaticelor cu metoda fotostimulării cu radiații ultraviolete în terapia tumorilor, s-a observat o reducere a dimensiunii acestora. În urma experimentului efectuat, s-a observat o creștere a eficacității chimioterapiei anticanceroase prin asocierea cu fotostimulare chiar și în stadiile avansate ale tumorilor. Aceasta ar putea favoriza reducerea dozelor de citostatic și implicit a efectelor secundare ale acestuia. Costurile terapiei ar putea fi reduse având în vedere faptul că s-a asociat un chimioterapic ieftin cu o metodă simplă de fotostimulare.

Atât calitatea vieții cât și durata de supraviețuire a animalelor supuse protocolului menționat au fost superioare tratamentelor clasice.

Mulțumiri

Autorii sunt recunoscători și ar dori să le mulțumească tuturor membrilor și colegilor Departamentului de Biologie a Cancerului de la 'Institutul de Oncologie Profesor Doctor Alexandru Trestioreanu' pentru sprijinul tehnic și asistența în realizarea experimentului. Dorim să ne arătăm recunoștința către CS I Cîmpea Sabin și CS I Panait Marieta pentru sfaturile date. De asemenea, dorim să mulțumim Conf. Taulescu Marian (de la Departamentul de Anatomie Patologică USAMV Cluj) și CS II

Baltea Adrian Valentin (de la Institutul de Științe ale Vieții) pentru sfaturile și îndrumările date.

Bibliografie

1. **Amaral A.L., Santos M.R., Said Y.L.V., Souza BB., Oliveira R.J., Freitas dos Santos E.**, (2019). Walker-256 Tumour: Experimental Model, Implantation Sites and Number of Cells for Ascitic and Solid Tumour Development. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 62: e1918028.
2. **Brigatte P., Sampaio S.C., Gutierrez V.P., Sinhorini I.L., Curi R., Cury Y.**, (2007). Walker 256 tumour-bearing rats as a model to study cancer pain. *J. Pain vol.*, 8(5): 412-421.
3. **Fumărel R.**, (2003). Metoda de chimioterapie fotostimulată pentru tratamentul tumorilor solide, maligne. Brevet de Inventie nr. 117697 C1, OSIM Romania.
4. **Fumărel R., Mogos I., Manolescu N., Albert P., Terbea I., Moraru Victoria**, (2000). The method of photostimulated chemotherapy in treatment of solid malignant tumours – first part – concept and methodology. *Rom. J. Comp. Onc.*, 3: 156-166, ISSN 1582-0807.
5. **Fumărel R., Mogos I., Mogos M.**, (1999). Metoda Chimioterapiei Fotostimulate în Tratatamentul Tumorilor Maligne Solide. Nota 5. Aspecte Fizice, *Rev. Rom. Oncol.*, 36: 148-156.
6. **M.L. Pascu, Angela Staicu, Letitia Voicu, M. Brezeanu, B. Carstocea, Ruxandra Pascu, Doina Gazdaru**, (2004). Methotrexate as a Photosensitizer. *Anticancer Research*, 24: 2925-2930.
7. **Mogos I.**, (2000). A new therapeutic concept with applications in bone malignant tumours which means chemotherapy with high doses of methotrexate in association with dynamic photostimulation monitored by thermography. *Rom. J. Biophys.*, 3-4: 165-172.
8. **Parnham M.J.**, (2016). Compendium of inflammatory diseases, Springer Publishing House.
9. **Sramek M., Neradil J., Sterba J., Veselska R.**, (2016). Non-DHFR-mediated effects of methotrexate in osteosarcoma cell lines: epigenetic alterations and enhanced cell differentiation. *Cancer Cell Int*, 14.
- Wild David**, (2013). The Immunoassay Handbook, 4th edition, Elsevier Publishing House.



- Suport osteo-articular pentru creșterea și întărirea sistemului osos
- Ajută la funcționarea optimă a ficatului
- Asigură necesarul ideal de calciu și fosfor pentru căței în creștere și cățele în lactație
- Conferă un aspect sănătos al blănii
- Proprietăți antioxidante



Studiu privind patogenitatea și capacitatea imunogenă a microorganismului *Fusobacterium necrophorum*

Study on the pathogenicity and immunogenic capacity of the microorganism *Fusobacterium necrophorum*

Andrei Nanu, Constantin Chiurciu, Costin Stoica
Romvac Company S.A.

nanu.andrei.vet@gmail.com

Cuvinte cheie: *Fusobacterium necrophorum*, pododermatite necrobacilare, ovine, vaccin, imunizare.

Key-words: *Fusobacterium necrophorum*, necrobacillary pododermatitis, ovine, vaccine, immunization.

Rezumat

Prezentul studiu este adresat medicilor veterinari, cercetătorilor cât și crescătorilor de ovine, caprine și bovine, și are ca scop prezentarea unei metode profilactice eficiente în lupta cu pododermatitele necrobacilare. Patogenitatea și stabilirea dozei minime letale la șoareci, au facilitat demonstrarea capacității imunogene și efectului protector a unei suspensii inactivate de *Fusobacterium necrophorum*. Vaccinarea ovinelor și caprinelor contra necrobacilozei a indus o creștere a anticorpilor cu cel puțin $2\log_2$, evidențiată prin reacția de seroaglutinare lentă în tuburi. Scăderea până la dispariție a cazurilor de pododermatită necrobacilară în efectivele de ovine certifică eficacitatea imunizantă a suspensiei vaccinale.

Abstract

This study is aiming veterinarians, researchers and breeders of sheep, goats and cattle, and aims to present an effective prophylactic method in the fight against necrobacillary pododermatitis. The pathogenicity and the determination of the minimum lethal dose in mice facilitated the demonstration of the immunogenic capacity and protective effect of an inactivated suspension of *Fusobacterium necrophorum*. Vaccination of sheep and goats against necrobacillosis induced an increase in antibodies by at least $2\log_2$, evidenced by the slow seroagglutination reaction in the tubes. The reduction to extinction of cases of necrobacillary pododermatitis in sheep herds certifies the immunizing efficacy of the vaccine suspension.

Introducere

Importanța și agresivitatea microorganismelor anaerobe și nesporogene în diferite afecțiuni ale animalelor este cunoscută încă de la începutul secolului trecut, dar cu toate acestea, interesul asupra acestor patogeni a crescut vertiginos în ultimii ani.

Principalul motiv este reprezentat de incidența din ce în ce mai mare a cazurilor clinice produse de aceste microorganisme, acest lucru generând un impact economic negativ, în special în cazul pododermatitelor necrobacilare.

Fusobacterium necrophorum este unul dintre agenții infecțioși asupra căruia au stăruit mult eforturile specialiștilor care căutau date despre mecanismul patogen în necrobaciloze.

Acest microorganism este un comensal al tractului digestiv la animale dar se întâlnește și la nivelul aparatului genital femel. În consecință, rezervorul sau sursa acestui agent infecțios va fi una continuă și nu ar putea fi sterilizată sau îndepărtată definitiv.

Datorită caracterului strict anaerob, al statutului pretențios și a sensibilității marcate, izolarea, identificarea și studierea acestui bacil este mult mai dificilă comparativ cu cea a altor bacterii Gram negative.

Fusobacterium necrophorum nu prezintă formă de rezistență, prin urmare odată ajuns în afara mediului său de dezvoltare, atmosfera externă bogată în oxigen îl distruge în câteva minute. Cu toate acestea, anumiți factori favorizanți ce țin de mediul extern, cum ar fi umiditatea crescută a așternuturilor, a

padocurilor, pășunilor și saivanelor favorizează crearea unui mediu prielnic supraviețuirii agentului patogen.

Concomitent cu acestea, alți factori favorizanți cum ar fi carențele animalelor, leziunile netratate, excesul de corn și în general igiena necorespunzătoare a acestora duc la apariția patologiilor necrobacilare, printre acestea enumerându-se frecvent pododermatitele ovinelor, caprinelor și bovinelor.

Având în vedere aspectele descrise mai sus și nenumăratele solicitări din partea crescătorilor de animale dar și a medicilor veterinari practicanți, prezentul studiu vine în întâmpinarea acestora cu soluții și rezultate pozitive.

Studiul a urmărit particularități legate de patogenitatea *Fusobacterium necrophorum* și în special capacitatea imunogenă a acestuia.

Studierea patogenității s-a făcut pe șoareci de laborator și s-au urmărit aspectele legate de exprimarea clinică a bolii, modificările anatomopatologice, re izolarea și identificarea microorganismului inoculat din probele prelevate, stabilirea dozei minime letale (DML) precum și a dozei letale absolute (DL₁₀₀).

Studierea capacității imunogene a bacteriei s-a efectuat atât pe animale de laborator (șoareci și iepuri) cât și pe specia țintă – ovine și caprine.

Valoarea imunizantă la șoareci s-a testat prin efectuarea infecției de control iar la iepuri și specia țintă – prin măsurarea nivelului de anticorpi înainte și după vaccinare.

Materiale și Metode

Șoarecii

În experiment au fost folosiți șoareci proveniți din tulpinile NMRI și CD1, masculi cu greutatea cuprinsă între 20-30 grame, tip de creștere nonconsangvin și regim liber de germeni patogeni specifici (sursa - *Animaleria SPF, Stațiunea Băneasa, Institutul Cantacuzino*). Șoarecii au fost cazați câte 5, în cuști de plastic, cu furajare și adăpare la discreție.

Tulpina bacteriană

Fusobacterium necrophorum "ATCC 25286" TL₂/2017, păstrată în baia de azot lichid la -196 °C. Pentru testări, a fost preparată cultura bacteriană de 24 de ore cu concentrația cuprinsă între 1x10⁵ Unități Formatoare de Colonii (UFC) /ml și 1x10⁷ UFC/ml.

Cultura bacteriană și inocularea

Culturile inocul au fost preparate prin două repicaje succesive la intervale de 48 și 24 de ore pe medii de cultură speciale pentru dezvoltarea bacteriilor anaerobe.

După atingerea maturității s-a efectuat numărătoarea totală de germeni a culturilor, iar din diluțiile zecimale efectuate au fost inoculați șoarecii pe cale subcutanată, cu câte 0,5 ml / cap. Testarea patogenității și stabilirea dozei minime letale au fost efectuate în 3 experimente, cu diferite culturi bacteriene preparate separat.

Numărul de șoareci inoculați cu diferite concentrații bacteriene este redat în tabelul 1.

Tabelul 1.

Numărul de șoareci inoculați cu diferite concentrații bacteriene

Concentrația bacteriană / 0,5 ml	5x10 ⁶ UFC	5x10 ⁵ UFC	5x10 ⁴ UFC	5x10 ³ UFC	5x10 ² UFC
Numărul de șoareci inoculați	10	15	15	10	5

Ca martori, au fost folosite 3 loturi de câte 5 șoareci, cazați separat dar în condiții identice celor de mai sus.

Unul dintre acestea nu a fost inoculat iar celelalte două au fost inoculate cu suspensie de *Salmonella gallinarum* tulpina 9 R, cu câte 0,5 ml/cap (echivalentul a 2x10⁷ UFC).

Vaccinul și imunizarea

Inducerea imunității s-a realizat cu vaccinul PODOVAC, acesta având ca principiu activă - masă antigenică, *Fusobacterium necrophorum* "ATCC 25286", inactivată cu formaldehidă și adjuvantată cu gel de hidroxid de aluminiu. Au fost inoculate 3 loturi de câte 5

șoareci pe cale subcutanată cu câte 0,5 ml de vaccin, de două ori la interval de 14 zile.

Alte 3 loturi de câte 5 șoareci au fost folosite ca martori nevaccinați. După 2 săptămâni de la vaccinarea de rapel, s-a

efectuat infecția de control, toate cele șase loturi fiind inoculate cu suspensie bacteriană vie de *Fusobacterium necrophorum*, în concentrații diferite, acestea fiind redată în tabelul 2.

Tabelul 2

Inocularea cu suspensie bacteriană vie de *Fusobacterium necrophorum*, în concentrații diferite

Nr. Lot / categoria	Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 4	Lot 5	Lot 6
	vaccinați	M / nevaccinați	vaccinați	M / nevaccinați	vaccinați	M / nevaccinați
Concentrația inoculată	5x10 ⁶ UFC		5x10 ⁵ UFC		5x10 ⁴ UFC	

Testarea capacității imunizante prin măsurarea nivelului de anticorpi serici, s-a efectuat în 4 experimente diferite și au fost inoculate în total 41 de ovine, 15 caprine și 5 iepuri, pe cale subcutanată cu câte 2 ml de suspensie vaccinală. Vaccinarea de rapel a fost făcută după 4 săptămâni la ovine și caprine iar la iepuri – după 14 zile de la prima inoculare. Probele de sânge recoltate înainte de prima vaccinare și după două săptămâni de la vaccinarea de rapel, au fost testate pentru determinarea nivelului de anticorpi.

Testarea s-a efectuat prin Reacția de Seroaglutinare Lentă (RSAL) în tuburi cu suspensie inactivată de *Fusobacterium necrophorum* concentrată până la obținerea turbidității corespunzătoare standardului 1,5 McFarland (Antigen FN 1,5McF). Ovinele și caprinele testate faceau parte din 5 efective care însumau 1879 de animale, fiind și acestea incluse în programul de vaccinare. Unitățile respective au fost incluse în programul de testare pentru că incidența pododermatitelor necrobacilare era crescută și frecventă.

Rezultate

Patogenitate, DL₁₀₀ și DML

Fusobacterium necrophorum inoculat în concentrație de peste 5x10³ UFC s-a dovedit a fi patogen pentru șoareci, aceștia prezentând ca semne clinice de boală - letargie, apatie, horipilație și inflamație cianotică la locul inoculării. Severitatea semnelor clinice a fost direct proporțională odată cu creșterea concentrației inoculate, finalizându-se cu exitus de 100% la concentrația de 5x10⁶ UFC. La examenul anatomopatologic s-a identificat

edem, inflamație necrotico-cazeoasă și emfizem la locul inoculării.

Din probele de ficat recoltate pentru examenul bacteriologic s-a izolat și identificat *Fusobacterium necrophorum*, caracterele culturale ale acestuia fiind superioare tulpinei mamă. Concentrația bacteriană inoculată care a produs starea de exitus la toate animalele dintr-un lot a fost 5x10⁶ UFC, aceasta reprezentând DL₁₀₀.

Concentrația minimă de bacterii care a produs semne clinice de boală la toate animalele și moartea unui singur animal din același lot, reprezintă DML și este 5x10⁴ UFC.


Atât șoarecii martor neinoculați cât și cei inoculați cu *Salmonella gallinarum* 9R (cu o concentrație bacteriană de 4 ori mai mare decât cea a șoarecilor inoculați cu DL₁₀₀ de *Fusobacterium necrophorum*), nu au prezentat reacții locale sau generale.

Imunizare

Verificarea instalării stării de imunitate la loturile de șoareci vaccinați s-a efectuat prin infecția de control cu cultură vie de *Fusobacterium necrophorum* cu concentrație bacteriană începând de la DML până la DL₁₀₀.

Prin urmare, atât loturile martor cât și cele vaccinate au fost inoculate conform tabelului Nr.2. Șoarecii martor inoculați cu DML au făcut semne clinice de boală în proporție de 100% și au murit în proporție de 20%. Spre deosebire de aceștia, cei din lotul vaccinat, inoculați cu DML, nu au prezentat semne clinice de boală și au rezistat în proporție de 100%. În tabelul 3 sunt cumulate rezultatele testărilor efectuate pe șoareci vaccinați și nevaccinați, acestea sunt exprimate procentual.

Tabelul 3.
Rezultatele testărilor efectuate pe șoareci vaccinați și nevaccinați

Statusul imun al animalelor Concentrația bacteriană inoculată	Șoareci nevaccinați (neimunizați)	Șoareci vaccinați (imunizați)
5×10^6 UFC	- 100% semne clinice de boală - 100% exitus	- 100% semne clinice de boală - 80% exitus
5×10^5 UFC	- 100% semne clinice de boală - 80% exitus	- 100% semne clinice de boală - 60% exitus
5×10^4 UFC (DML)	- 100% semne clinice de boală - 6,6% exitus	- 0% semne clinice de boală - 0% exitus
5×10^3 UFC	- 20% semne clinice de boală - 0% exitus	
5×10^2 UFC	- 0% semne clinice de boală - 0% exitus	

Determinarea nivelului de anticorpi serici anti *Fusobacterium necrophorum* prin RSAL presupune conjugarea antigenului inactivat (descriș în capitolul anterior) cu anticorpii liberi din serul animalelor. Aceștia au crescut postvaccinal la toți iepurii cu cel puțin $3 \log_2$ față de valoarea inițială înainte de imunizare. Vaccinarea ovinelor și caprinelor a indus o creștere a nivelului de anticorpi cu $2 \log_2$ la 90% din animalele testate.

Concluzii

Exprimarea efectului patogen al *Fusobacterium necrophorum* este dependentă de cantitatea bacteriană inoculată.

Doza minimă letală la șoarece este de 100 de ori mai mică decât doza letală absolută.

Proprietățile culturale ale bacteriei sunt exprimate mai bine după reizolarea acesteia din probele prelevate, murinizarea putând fi o soluție pentru redobândirea caracterelor acestui microorganism. Inactivat și preparat ca vaccin, agentul etiologic al necrobacilozelor, a indus imunitatea protectoare la șoarecii inoculați. Prin urmare, aceștia au rezistat la infecția de control cu doza minimă letală, spre deosebire de cei nevaccinați, care au făcut boala în proporție de 100%. Creșterea titrului de anticorpi detectabili în sângele animalelor, certifică capacitatea imunogenă a suspensiei vaccinale.

În cele 5 efective de ovine cu istoric bogat în incidența afecțiunilor necrobacilare, imunizarea a dus la dispariția și absența

afecțiunilor specifice, acest lucru confirmând concluziile teoretice. Imunizarea cu vaccinul Podovac reprezintă o metodă profilactică eficientă în lupta cu pododermatitele necrobacilare.

Bibliografie

1. **Kononov AN** (2004). Eficacitatea sistemului de măsuri antiepidemice în necroza copitelor la ovine. Teză de doctorat, Stavropol - 2004.
2. **Panasjuk SD, Sidorchuk AA, Kononov AN.** (2010). Asocierea vaccinului "Nekovak" și "Novikon" în sistemul de măsuri pentru prevenirea și controlul bolilor infecțioase ale bovinelor și rumegătoarelor mici. *Veterinaria* 2010, 8:7-10.
3. **Panasjuk SD, Kononov AN.** (2015). Importanța asocierii microorganismelor în etiologia necrobacteriozei și a necrozei copitelor la ovine. *Vestnik APK din Stavropol*, 2015, 1, pp. 58-62.
4. **Conlon PJ, Hepper KP, George WT.** (1977). Evaluation of Experimentally Induced *Fusobacterium necrophorum* Infections in Mice. *Am Soc Microbiol Infect Immun J.*, pp. 510-517.
5. **Saginala S, Nagaraja TG, Lechtenberg KF, Chengappa MM, Kemp KE, Hine PM.** (1997). Effect of *Fusobacterium necrophorum* leukotoxin vaccine on susceptibility to experimentally induced liver abscesses in cattle. *J Anim Sci.*, 75(4):1160-1166.
6. **Checkley SL, Janzen ED, Campbell JR, McKinnon JJ.** (2005). Efficacy of vaccination against *Fusobacterium necrophorum* infection for control of liver abscesses and footrot in feedlot cattle in western Canada. *Can Vet J.*, 46(11):1002-1007.