

Ακολουθώντας την οδό για αποτελεσματική αναλγησία

Tamara Grubb DVM, PhD, DACVAA
Washington State University, U.S.A.

SPECIAL ARTICLE

Following the pathway for effective patient analgesia

Tamara Grubb DVM, PhD, DACVAA
Washington State University, U.S.A.

Παρόλο που μπορεί να υπάρχουν ακόμα κάποιοι που να πιστεύουν στο μύθο ότι «τα ζώα δεν αισθάνονται πόνο», αυτό είναι στην πραγματικότητα επιστημονικά αδύνατον. Οι διαδικασίες που εμπλέκονται στην πρόκληση, τη μεταβίβαση και την αντίληψη του πόνου είναι σε μεγάλο βαθμό «συντηρητικές», δηλαδή είναι παρόμοιες, μεταξύ των θηλαστικών (και άλλων) ζωικών ειδών (Broom 2001, Smith & Lewan 2009). Αυτό σημαίνει ότι ένα ερέθισμα που μπορεί να προκαλέσει πόνο σε έναν άνθρωπο είναι επιστημονικά αποδεδειγμένο ότι μπορεί να προκαλέσει πόνο σε ένα ζώο. Για το λόγο αυτό, στα ασθενή ζώα πρέπει να χορηγούνται αναλγητικά για τις ίδιες επώδυνες παθήσεις στις οποίες χορηγούνται και στον άνθρωπο. Η αποτυχία να ελεγχθεί ο πόνος είναι και ηθικό και ιατρικό θέμα, προκαλώντας πάρα πολλές αρνητικές επιδράσεις στην υγεία, την ευζωία (ή «την ποιότητα ζωής») και τη συμπεριφορά του ασθενούς ζώου (Muir & Woolf 2001, Muir 2009).

Η επιτυχία της αναλγησίας εξασφαλίζεται με τη γνώση του μηχανισμού του πόνου και τη χορήγηση φαρμάκων/τεχνικών οι οποίες εστιάζουν συγκεκριμένα στην πηγή και τον τύπο του πόνου που αισθάνεται το ζώο. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό φάρμακα/τεχνικές με διαφορετικούς μηχανισμούς ή σημεία δράσης στο μηχανισμό του πόνου, για να μεγιστοποιηθεί το αναλγητικό αποτέλεσμα. Η τεχνική αυτή, η πολυπαραγοντική αναλγησία (ΠΠΑ), είναι ιδιαίτερα κρίσιμη για την αποτελεσματική αντιμετώπιση του μέτριου έως σοβαρού πόνου στον άνθρωπο και στα ζώα (Lamont 2008, Berry 2015, Beverly et al. 2017, Helander et al. 2017, Kazakos & Savvas 2017). Ακολουθεί σύντομη ανασκόπηση των μηχανισμών του πόνου, όσον αφορά την αποτελεσματική αντιμετώπισή του. Υπάρχουν επίσης δημοσιευμένες αναλυτικότερες ανασκοπήσεις (Muir & Anderson 2005, Fox 2010, Muir 2010, Shilo & Pascoe 2014, Bell 2018, Self & Grubb 2019).

Although there may be individuals who still believe the myth that “animals don’t feel pain”, this is actually scientifically impossible. The processes involved in the initiation, propagation and sensation of pain are highly conserved, meaning very similar, across mammalian (and other) species (Broom 2001, Smith & Lewan 2009). This means that a stimulus causing pain in a human is scientifically evidenced to cause pain in an animal. Thus, veterinary patients should receive analgesics for the same painful conditions that are treated in humans. Failure to control pain is both an ethical and medical issue, causing a myriad of negative effects on the patient’s health, welfare (or “quality of life”) and behaviour (Muir & Woolf 2001, Muir 2009).

Effective analgesia is best provided using knowledge of the pain process and administration of drugs/techniques that are most selective for the source or type of pain experienced by the patient. Drugs/techniques with different mechanisms or sites of action in the pain process can be used together to maximize analgesic efficacy. This technique, multimodal analgesia (MMA), is particularly crucial for effective control of moderate to severe pain in humans and in animals (Lamont 2008, Berry 2015, Beverly et al. 2017, Helander et al. 2017, Kazakos & Savvas 2017). The following is a brief overview of the pain process as related to effective pain management. More in-depth reviews are available (Muir & Anderson 2005, Fox 2010, Muir 2010, Shilo & Pascoe 2014, Bell 2018, Self & Grubb 2019).

Κατανόηση της παθογένειας του πόνου και μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της αναλγησίας

Ο πόνος ορίζεται από το Διεθνή Οργανισμό για την Μελέτη του Πόνου (International Association for the Study of Pain, IASP 2017) ως «μια δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική βλάβη ιστών ή περιγράφεται με όρους τέτοιας βλάβης». Αυτός ο κάπως περίεργος ορισμός είναι όντως χρήσιμος διότι περιγράφει την αξία του πόνου για την προστασία από τραυματισμούς. Ένα πέλμα που ακουμπάει σε αιχμηρή πέτρα προκαλεί ενεργοποίηση του μηχανισμού του πόνου, το πέλμα αποσύρεται αντανακλαστικά και αποτρέπεται η βλάβη των ιστών ή τουλάχιστον ελαχιστοποιείται. Έτσι ο πόνος μπορεί να είναι μια φυσιολογική ανταπόκριση, οπότε ονομάζεται «φυσιολογικός» ή «προστατευτικός» πόνος. Ο πόνος μπορεί επίσης να είναι μια παθολογική ανταπόκριση που προκαλεί μια κατάσταση έντονου ή/και παρατεταμένου πόνου που δεν προστατεύει από βλάβη των ιστών, η οποία ονομάζεται «παθολογικός» ή «δυσπροσαρμοστικός» πόνος (Fox 2010, Shilo & Pascoe 2014, Adrian et al. 2017, Bell 2018, Self & Grubb 2019). Ο παθολογικός πόνος μπορεί να προκύψει εξαιτίας πολλών αιτιών, συμπεριλαμβανομένου του σοβαρού τραυματισμού των ιστών, της παρατεταμένης φλεγμονής, της άμεσης βλάβης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. νεοπλασμάτα νευρικών ριζών, κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου κ.λπ.) και εξαιτίας απουσίας ή ελλιπούς αντιμετώπισής του, ιδίως αν είναι μέτριου έως σοβαρού βαθμού.

Η οδός του πόνου

Η έναρξη, η μεταβίβαση και η αντίληψη του πόνου είναι μια ιδιαίτερα δυναμική και περίπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει διάφορες φυσιολογικές διαδικασίες, υποδοχείς, νευροδιαβιβαστές, νευρικές ίνες, νευρικές οδούς, καθώς και διακριτές και διάχυτες ανατομικές περιοχές, από τους περιφερικούς ιστούς προς το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Τα στοιχεία αυτά είναι δυναμικά ή «εύπλαστα» και συχνά μεταβάλλουν τη δομή, τη λειτουργία ή τη δραστηριότητά τους, ανάλογα με την πηγή, την ένταση του ή/και τη διάρκεια του πόνου. Παρόλο που δεν είναι διακριτές οντότητες, τα συστατικά του πόνου μπορούν να διαχωριστούν χονδροειδώς σε μια σειρά συνεχόμενων και αλληλοεπικαλυπτόμενων «βημάτων» που ονομάζονται «οδός του πόνου». Τα βήματα αυτά περιλαμβάνουν τη μετατροπή, τη μεταβίβαση, τη ρύθμιση και την αντίληψη. Εξαιτίας του ρόλου της στην αναλγησία, η κατιούσα αναστολή, η οποία τυπικά είναι συστατικό της ρύθμισης, αναφέρεται ως χωριστό βήμα στην παρούσα συζήτηση.

Μετατροπή: Το πρόθεμα «αλγο-» σημαίνει «τραυμα-

Understanding the pain process and maximizing analgesic efficacy

Pain is defined by the International Association for the Study of Pain (IASP 2017) as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage”. This rather awkward-sounding definition is actually useful because it describes the value of pain in protection from injury. A paw placed on a sharp rock causes activation of the pain pathway, the paw is reflexively withdrawn, and tissue damage is prevented, or at least reduced. Thus, pain can be a normal physiologic response which is called “physiologic” or “protective” pain. Pain can also be an abnormal response causing a state of intense and/or prolonged pain that is not protective from tissue damage, which is called “pathologic” or “maladaptive” pain (Fox 2010, Shilo & Pascoe 2014, Adrian et al. 2017, Bell 2018, Self & Grubb 2019). Pathologic pain can occur due to a variety of reasons, including severe tissue trauma, prolonged inflammation, direct damage to the nervous system (e.g., nerve root tumours, herniated intervertebral disc, etc.), and untreated or under-treated pain, especially if the pain is moderate to severe.

The pain pathway

The initiation, propagation and sensation of pain is a very dynamic and complex event that involves integration of a variety of physiologic processes, receptors, neurotransmitters, neural fibres, neural pathways and both discrete and diffuse anatomic locations from the periphery to the central nervous system (CNS). These components are dynamic or “plastic” and often change their structure, function or activity according to the pain source, intensity and/or duration. Although they are not discrete entities, the components of the pain process can be loosely divided into a series of continuous and overlapping “steps” that is called the “pain pathway”. The steps include transduction, transmission, modulation and perception. Because of its role in analgesia, descending inhibition, which is technically a component of modulation, is listed as a separate step in this discussion.

Transduction: The prefix “noci-” means “injury” or “pain” and the pain pathway is initiated

τισμός» ή «πόνος» και η οδός του πόνου ενεργοποιείται όταν ένας εξειδικευμένος, περιφερικός υποδοχέας ή «αλγοϋποδοχέας», εκπολώνεται από ένα επώδυνο ή «αλγαισθητικό» ερέθισμα. Η εκπόλωση των αλγοϋποδοχέων μετατρέπει τη μηχανική πληροφορία του ερεθίσματος σε ηλεκτρικό δυναμικό. Η πυκνότητα και ακριβής κατανομή των αλγοϋποδοχέων μπορεί να διαφέρει ανά ζωικό είδος και μπορεί να επηρεάζεται από την ηλικία και από υποκείμενα νοσήματα, αλλά συνήθως αυτοί εντοπίζονται σε αυξημένους αριθμούς στο δέρμα καθώς και στους περισσότερους ιστούς του σώματος, όπως στους μυς, τους τένοντες, τα οστά, τα σπλαχνικά όργανα, το περιτόναιο, τον υπεζωκότα, το περίοστεο, τις μήνιγγες, τους αρθρικούς θυλάκους, τα αιμοφόρα αγγεία κ.λπ. (Woolf & Ma 2007, Smith & Lewan 2009).

Οι αλγοϋποδοχείς δεν είναι τυπικοί «υποδοχείς» αλλά είναι οι ελεύθερες νευρικές απολήξεις των Α-δ και C νευρικών ινών που μεταδίδουν το ερέθισμα στο ΚΝΣ (Woolf & Ma 2007). Οι περισσότεροι αλγοϋποδοχείς, ιδίως αυτοί των C νευρικών ινών, είναι «πολυδύναμοι», δηλαδή μπορούν να εκπολωθούν από μια ποικιλία επώδυνων ερεθισμάτων από μηχανικά, θερμικά και χημικά αίτια. Έτσι, για παράδειγμα, τα επώδυνα ερεθίσματα που προέρχονται από χειρουργική επέμβαση, τραυματισμό, εγκαύματα και επαφή του δέρματος με οξέα, όλα αναγνωρίζονται ως πόνος. Στον φυσιολογικό πόνο, οι αλγοϋποδοχείς απαιτούν ένα επώδυνο ερέθισμα για να εκπολωθούν, δεν υπάρχει αυτόματη εκπόλωση των αλγοϋποδοχέων. Επιπλέον, οι αλγοϋποδοχείς είναι υψηλού ουδού, δηλαδή ανταποκρίνονται μόνο σε επώδυνα ερεθίσματα και όχι σε μη επώδυνα ερεθίσματα, όπως η αφή (Woolf & Ma 2007). Κατά τη βλάβη των ιστών, η καταστροφή δομικών και φλεγμονωδών κυττάρων (π.χ. ουδετερόφιλα, σιτευτικά, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα) προκαλεί την ελευθέρωση ενδοκυτταρικών συστατικών και την κινητοποίηση άλλων στοιχείων (π.χ. H^+ , K^+ , ισταμίνη, προσταγλανδίνες κ.λπ.) που συσσωρεύονται στην περιοχή της βλάβης, δυναμικά προκαλώντας βλάβη σε παρακείμενα κύτταρα, και έτσι επεκτείνοντας την περιοχή της κυτταρικής βλάβης και της φλεγμονής. Εφόσον το αρχικό ερέθισμα προκαλέσει ελάχιστη βλάβη στους ιστούς και φλεγμονή ή/και χορηγηθούν αναλγητικά φάρμακα στοχευμένα για την συγκεκριμένη φλεγμονώδη διαδικασία, η επέκταση της βλάβης των ιστών μπορεί να ελαχιστοποιηθεί, και ο πόνος να διατηρηθεί στο φυσιολογικό. Ωστόσο, αν η βλάβη των ιστών είναι μέτρια ως σοβαρή ή/και έχει χορηγηθεί ανεπαρκής αναλγησία, η εστία της φλεγμονής μπορεί να συνεχίσει να επεκτείνεται. Εντός της εστίας της φλεγμονής εκπολώνονται περισσότεροι αλγοϋποδοχείς, ο ουδός των αλγοϋποδοχέων μειώνεται έτσι ώστε μη επώδυνα ερεθίσματα να προκαλούν την εκπόλωσή τους, και ορισμένοι μπορεί να εκπολώνονται αυθόρμητα. Αυτή η εκτεταμένη και υπερβολική αντίδραση στον πόνο είναι ο «παθολογικός πόνος» ή πόνος που ξεπερνά το βαθμό που χρειάζεται για την προστασία των ιστών, και η διαδικασία που μόλις

when a specialized, peripheral sensory receptor, or “nociceptor”, is depolarized by a noxious, or “nociceptive”, stimulus. Depolarization of the nociceptors *transduces* the mechanical information from the stimulus into an electrical impulse. The density and exact distribution of nociceptors may vary by species and can be impacted by age and disease but are commonly highly represented in the skin and located throughout most structures in the body including the muscles, tendons, bone, viscera, peritoneum, pleura, periosteum, meninges, joint capsules, blood vessels, etc. (Woolf & Ma 2007, Smith & Lewan 2009).

The nociceptors are not traditional “receptors” but are the free endings of A-delta and C nerve fibres that will transmit the stimulus to the CNS (Woolf & Ma 2007). Most of the nociceptors, especially those from C fibres, are “polymodal”, meaning that they can be depolarized by a variety of noxious stimuli from mechanical, thermal and chemical sources. Thus, as examples, noxious stimuli from surgery, trauma, burns and skin contact with acids are all recognized as pain. In physiologic pain, the nociceptors require a noxious stimulus to depolarize, there is no spontaneous nociceptor depolarization. In addition, the nociceptors are high threshold, meaning that they respond only to noxious stimuli and not non-noxious stimuli, like touch (Woolf & Ma 2007). With tissue injury, damage from structural and inflammatory cells (e.g., neutrophils, mast cells, macrophages, and lymphocytes) causes a release of intracellular compounds and recruitment of other compounds (e.g., H^+ , K^+ , histamine, prostaglandins, etc.) that accumulate in the area of the injury, potentially damaging adjacent cells, and thus expanding the area of cellular damage and inflammation. If the original insult causes minimal tissue damage and inflammation and/or if analgesic treatment specific for this inflammatory process is administered, the expanding tissue damage can be minimized, and pain maintained as physiologic. However, if the tissue injury is moderate to severe and/or inadequate analgesia is administered, the area of inflammation may continue to enlarge. Within the area of inflammation more nociceptors depolarize, nociceptor threshold is reduced so non-noxious stimuli can cause them to depolarize, and some may depolarize spontaneously. This expanded and exaggerated pain response is “pathologic pain”, or pain in excess of that needed for protection, and the process just described is termed *peripheral sensitization*. Peripheral sensitization increases

περιγράφηκε ονομάζεται ως *περιφερική ευαισθητοποίηση*. Η περιφερική ευαισθητοποίηση αυξάνει τον αριθμό επώδυνων ερεθισμάτων που φτάνουν στο ΚΝΣ και έτσι αυξάνει το βαθμό του πόνου που αντιλαμβάνεται το ζώο. Η περιφερική ευαισθητοποίηση είναι βασικό συστατικό της υπεραλγησίας, η οποία είναι μέτριος έως έντονος πόνος που προκαλείται από ένα κανονικά ήπιο επώδυνο ερέθισμα. Το αποτέλεσμα της υπεραλγησίας κλινικά είναι η ανάγκη να χορηγηθεί πιο επιθετική αναλγησία σε ένα ζώο, ακόμα και αν αυτό προσκομίζεται για κάτι που θεωρείται ελάχιστο επώδυνο. Για παράδειγμα, ένας σκύλος ή γάτα με οστεοαρθρίτιδα αναμένεται να πονάει περισσότερο ύστερα από μικρή χειρουργική επέμβαση, από τα ίδια ζώα στα οποία δεν προϋπήρχε πόνος.

Η πρόληψη ή καταστολή της παθολογικής ανταπόκρισης στον πόνο κατά τη μετατροπή του ερεθίσματος είναι ένα κεντρικό στοιχείο της αποτελεσματικής αναλγησίας. Επειδή ο μηχανισμός του φυσιολογικού πόνου (και τουλάχιστον ως ένα βαθμό και του παθολογικού) κατά τη μετατροπή του επώδυνου ερεθίσματος είναι αποτέλεσμα κυρίως της φλεγμονής, η πιο αποτελεσματική και προς το παρόν διαθέσιμη κατηγορία φαρμάκων σε αυτό το τμήμα της οδού του πόνου είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Όταν μπορεί να είναι προβλέψιμη η φλεγμονή, ο χρόνος χορήγησης των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων είναι σημαντικός, καθώς τα ΜΣΑΦ είναι γενικά πιο αποτελεσματικά εφόσον χορηγηθούν προεγχειρητικά αντί για μετεγχειρητικά (Lascelles et al. 1998). Τα ΜΣΑΦ είναι πιο αποτελεσματικά όταν συνδυάζονται με φάρμακα που δρουν σε άλλα τμήματα της οδού του πόνου, όπως τα οπιοειδή (Mwangi et al. 2018).

Μια νέα κατηγορία φαρμάκων, τα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του αυξητικού παράγοντα νεύρων (anti-NGF mAb), έχουν επίσης αποδειχθεί ότι είναι πολύ αποτελεσματικά κατά την μετατροπή του επώδυνου ερεθίσματος, τουλάχιστον στη θεραπεία του χρόνιου πόνου (Enomoto et al. 2019). Τα τοπικά αναισθητικά, τα επιθέματα πάγου (κρυοθεραπεία), ο βελονισμός, η φωτοβιορύθμιση (δηλ. θεραπεία με laser) και η καψαϊκίνη είναι παραδείγματα άλλων φαρμάκων/θεραπειών που έχουν αποτελεσματικότητα ως ένα βαθμό κατά το στάδιο της μετατροπής του επώδυνου ερεθίσματος.

Μεταβίβαση: Στο τμήμα της οδού του πόνου που αφορά στη μεταβίβαση, κάθε εκπολωμένος αλγοϋποδοχέας *μεταβιβάζει* ένα ερέθισμα ή δυναμικό ενεργείας, από τις Α-δ και C νευρικές ίνες προς το ΚΝΣ, κυρίως διαμέσου της διάνοξης των διαύλων νατρίου (Levinson et al. 2012). Κατά τον παθολογικό πόνο, επιπλέον Α-δ και C νευρικές ίνες μπορούν να ενεργοποιηθούν, Α-β νευρικές ίνες (οι οποίες σε φυσιολογικές συνθήκες μεταβιβάζουν την αφή) μπορούν να μετατραπούν ώστε να μεταβιβάζουν επώδυνα ερεθίσματα, και ορισμένοι διάλυτοι Na⁺ μπορούν να υπερδιεγερθούν και να εκδηλώνουν αυτόματη ηλεκτρική δραστηριότητα (Levinson et al. 2012). Οι διαδικασίες αυτές αυξάνουν τον αριθμό και τη συχνότητα των επώδυνων

the number of pain signals that are sent to the CNS, thereby increasing the level of pain experienced by the patient. Peripheral sensitization is a major component of hyperalgesia, which is moderate to severe pain elicited by what should be a mildly painful stimulus. The clinical impact of hyperalgesia is the need for more aggressive analgesia for the patient, even if the patient is admitted for something considered to be low-level pain. For instance, a dog or cat with osteoarthritis is expected to be more painful after a minor surgery than a dog or cat with no pre-existing pain.

Prevention or suppression of the pathologic pain response at transduction is an integral component of effective analgesia. Because the physiologic pain process (and the pathologic process at least in part) at transduction is primarily driven by inflammation, the most effective currently available drug class at this pain pathway step is the anti-inflammatory drug (NSAID) class. When inflammation is predicted, the timing of anti-inflammatory drugs is important as NSAIDs are generally more effective when administered preoperatively versus postoperatively (Lascelles et al. 1998). NSAIDs are more effective when combined with drugs that work in other parts of the pain pathway like opioids (Mwangi et al. 2018).

A novel drug class, the anti-nerve growth factor monoclonal antibody (anti-NGF mAb) class, has also shown to be very effective at transduction, at least for the treatment of chronic pain (Enomoto et al. 2019). Local anaesthetics, the application of ice (cryotherapy), acupuncture, photobiomodulation (i.e., laser therapy) and capsaicin are examples of other drugs/treatments that have some degree of efficacy at transduction.

Transmission: In the transmission step of the pathway, each depolarized nociceptor *transmits* a stimulus, or action potential, from the A-delta and C fibres to the CNS, primarily through opening of sodium channels (Levinson et al. 2012). In pathologic pain, additional A-delta and C fibres can be recruited, A-beta fibres (which normally transmit touch) can be altered to transmit noxious stimuli, and some Na⁺ channels can become hyperexcitable and exhibit spontaneous electrical activity (Levinson et al. 2012). These processes increase the number and frequency of nociceptive impulses transmitted to the CNS, thus amplifying the pain signal.

The local anaesthetic drugs, which block sodium channels, are an integral part of pain control at transmission. This is a unique and powerful

ερεθισμάτων που μεταβιβάζονται στο ΚΝΣ, με τον τρόπο αυτό μεγεθύνοντας την ένταση του πόνου.

Τα τοπικά αναισθητικά, τα οποία μπλοκάρουν τους διαύλους νατρίου είναι ένα ουσιώδες κομμάτι του ελέγχου του πόνου κατά τη μεταβίβασή του. Αυτός είναι ένας μοναδικός και ισχυρός μηχανισμός στην οδό του πόνου και η τοπική/στελεχειαία αναισθησία συστήνεται σε όλα τα ζώα, αν είναι εφικτό (Mathews et al. 2014, Grubb & Lobprise 2020). Όπως και με τα ΜΣΑΦ, η χορήγηση τοπικών αναισθητικών πριν από την έναρξη του επώδυνου ερεθίσματος, γενικά είναι πολύ πιο αποτελεσματική σε αντίθεση με τη χορήγηση μετά την έναρξή του (Savvas et al. 2008) και εφόσον συμπεριλαμβάνεται στελεχειαία αναισθησία με άλλα αναλγητικά φάρμακα βελτιώνεται η αποτελεσματικότητα των αναλγητικών (Ko et al. 2009, Warritt et al. 2019).

Παραδείγματα άλλων αναλγητικών φαρμάκων/θεραπειών με ως ένα βαθμό αποτελεσματικότητα στη μεταβίβαση του επώδυνου ερεθίσματος περιλαμβάνουν τα οπιοειδή και τους α-2 αγωνιστές, σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά, κρυοθεραπεία, βελονισμό και αντι-NGF μονοκλωνικά αντισώματα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η μεταβίβαση ως ανιούσα αναλγητική οδός: Α-β υποδοχείς και νευρικές ίνες, που εντοπίζονται μαζί με τις Α-δ και C νευρικές ίνες, γενικά μεταβιβάζουν μη επώδυνα (μη αλγαισθητικά) ερεθίσματα, όπως αφή και κίνηση. Η ενεργοποίηση των Α-β ιών μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει ανασταλτικούς νευρώνες στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού. Αυτό φαίνεται να αποτελεί ένα στοιχείο που να εξηγεί γιατί η ήπια εντριβή ενός επώδυνου σημείου μπορεί να μειώσει προσωρινά το βαθμό του πόνου («θεωρία του ελέγχου της πύλης») (Melzak & Wall 1965).

Τροποποίηση: Αυτό το τμήμα της οδού, το οποίο βρίσκεται στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού, είναι ιδιαίτερα περίπλοκο, με πολυάριθμα πιθανά σενάρια, τα οποία περιλαμβάνουν τη μεταβολή ή «τροποποίηση» της έντασης του επώδυνου ερεθίσματος (D’Mello & Dickenson 2008). Οι Α-δ και C νευρικές ίνες απολήγουν σε διάφορα δεμάτια στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού, όπου ελευθερώνονται νευροδιαβιβαστές (κυρίως γλουταμικό και ουσία P). Στην απλούστερη μορφή του φυσιολογικού πόνου, οι νευρικές ώσεις μεταδίδονται στο ετερόπλευρο τμήμα του νωτιαίου μυελού και έπειτα μεταβιβάζονται άμεσα στον εγκέφαλο μέσω των ανιόντων (ή «προβαλλόντων») δεματιών χωρίς τροποποίηση.

Η τροποποίηση είναι συχνά διεγερτική (πολυάριθμες διαδικασίες) ωστόσο, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, μπορεί να είναι και ανασταλτική (π.χ. ώσεις από ανιούσες Α-β νευρικές ίνες ή ώσεις από την κατιούσα αναστολή). Οι ανασταλτικές ώσεις μπορούν να αποτελούν συστατικό του

mechanism in the pain pathway and local/regional blockade is recommended for all patients, if possible (Mathews et al. 2014, Grubb & Lobprise 2020). As with NSAIDs, administration of local anaesthetics prior, to versus after, the initiation of pain is generally more effective (Savvas et al. 2008) and inclusion of local blocks with other analgesic drugs improves analgesic efficacy (Ko et al. 2009, Warritt et al. 2019).

Examples of other analgesic drugs/treatments with some efficacy at transmission include opioids and alpha-2 agonists combined with local anaesthetics, cryotherapy, acupuncture, and anti-NGF mAbs.

NOTE: *Transmission as an ascending analgesic pathway:* A-beta receptors and fibres, which are located with the A-delta and C fibres, generally conduct non-noxious (non-nociceptive) stimuli such as touch and movement. Stimulation of the A-beta fibres can also recruit inhibitory neurons in the dorsal horn of the spinal cord. This appears to be a component of the explanation of why gently rubbing a painful site may temporarily decrease the level of pain (“gate control theory”) (Melzak & Wall 1965).

Modulation: This step of the pathway, which occurs at the dorsal horn of the spinal cord, is very complex, with numerous possible scenarios, including changing or “modulation” of the intensity of the pain stimulus (D’Mello & Dickenson 2008). The A-delta and C fibres terminate in various lamina in the dorsal horn of the spinal cord where neurotransmitters (primarily glutamate and substance P) are released. In the simplest form of physiologic pain, the impulses are sent to the contralateral side of the spinal cord and then transmitted directly to the brain via ascending (or “projecting”) tracts without modulation.

Modulation is often excitatory (numerous processes) but, as just previously described, can be inhibitory (e.g., ascending A-beta fibre input or input from the descending inhibition). Inhibitory input can be a component of physiologic pain or activated in an endogenous attempt to control pathologic pain. In pathologic pain, excitatory modulation is often pronounced because the pain signal can be amplified by processes that are numerous, complex and dynamic. The initiation of excitatory modulation is often driven by peripheral sensitization but can also be due to direct nervous system injury. Increased excitatory activity in the spinal cord, or *central sensitization*

φυσιολογικού πόνου ή να ενεργοποιούνται σε μια ενδογενή προσπάθεια να αντιμετωπιστεί ο παθολογικός πόνος. Στον παθολογικό πόνο, η διεγερτική τροποποίηση συχνά είναι αυξημένη διότι το επώδυνο ερέθισμα μπορεί να μεγεθύνεται από διαδικασίες που είναι πολυάριθμες, περίπλοκες και δυναμικές. Η έναρξη της διεγερτικής τροποποίησης συχνά καθοδηγείται από την περιφερική ευαισθητοποίηση, αλλά μπορεί να εκδηλώνεται επίσης εξαιτίας άμεσου τραυματισμού του νευρικού συστήματος. Η αυξημένη διεγερτική δραστηριότητα στο νωτιαίο μυελό, ή η *κεντρική ευαισθητοποίηση* ή *κεντρική ευπλαστικότητα*, σημαίνει αυξημένο αριθμό επώδυνων ερεθισμάτων που κατευθύνονται στον εγκέφαλο και πιο έντονο πόνο στο ζώο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπεραλγησία ή/και αλλωδυνία, η οποία είναι ο πόνος σε ένα μη επώδυνο ερέθισμα. Αυτό συχνά εκδηλώνεται ως υπερβολική αντίδραση συμπεριφοράς, όπως η ταχεία απόσυρση από, ή η επιθετική κίνηση προς, την πηγή του ερεθίσματος, που αντιλαμβάνεται ως επώδυνο. Η σημασία στην κλινική πράξη είναι η κρίσιμη ανάγκη για πολυπαραγοντική αναλγησία, δυνητικά εντατική πολυπαραγοντική αναλγησία, καθώς η κεντρική ευαισθητοποίηση είναι πολύπλευρη και έχει ως αποτέλεσμα τον ιδιαίτερα έντονο πόνο.

Κύριο ρόλο στην κεντρική ευαισθητοποίηση παίζει η ενεργοποίηση των υποδοχέων του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA), οι οποίοι φυσιολογικά δεν είναι ενεργοί. Αυτό οδηγεί σε πολλές οδούς μεγέθυνσης του επώδυνου ερεθίσματος, περιλαμβάνοντας και την κινητοποίηση επιπλέον αλγοϋποδοχέων, τη μείωση του ουδού του πόνου στους υποδοχείς και την απευαισθητοποίηση των υποδοχέων των οπιοειδών (δηλ. «αντίσταση στα οπιοειδή»). Η κεταμίνη χορηγούμενη σε υποαναισθητικές δόσεις με συνεχή έγχυση (ωστόσο δυνητικά μπορεί να χορηγηθεί και από άλλες δίοδους), είναι μια σημαντική θεραπευτική επιλογή, επειδή προλαμβάνει/αντιστρέφει την κεντρική ευαισθητοποίηση, «καταλαμβάνοντας» τους NMDA-υποδοχείς. Παρόλο που οι μελέτες για την αναλγησία που παρέχει η έγχυση κεταμίνης είναι σε πρώιμο στάδιο στην κτηνιατρική, ενδείξεις από την ιατρική του ανθρώπου υποστηρίζουν τη χρήση της κεταμίνης στον οξύ και τον χρόνιο πόνο (Cohen et al. 2018, Schwenk et al. 2018).

Παραδείγματα άλλων φαρμάκων/θεραπειών που έχουν αποτελεσματικότητα ως ένα βαθμό στην τροποποίηση του επώδυνου ερεθίσματος περιλαμβάνουν τα οπιοειδή, τους α-2 αγωνιστές, τη συστηματική χορήγηση λιδοκαΐνης, τους ανταγωνιστές υποδοχέων νευροκινίνης-1, κ.λπ. Φάρμακα/θεραπείες που δρουν στη φάση της μετατροπής και μεταβίβασης της οδού του πόνου έχουν επίδραση και στην τροποποίηση του ερεθίσματος με την ελαχιστοποίηση του αριθμού των επώδυνων ερεθισμάτων που φτάνουν στο ραχιαίο κέρασ του νωτιαίου μυελού.

Αντίληψη: Η αντίληψη του πόνου από το ζώο είναι επίσης μια ιδιαίτερα περίπλοκη διαδικασία που ρυθμίζεται από τον αριθμό των νευρικών ώσεων του πόνου που

or *central plasticity*, means an increased number of pain stimuli sent to the brain, and greater pain for the patient. This can cause hyperalgesia and/or allodynia, which is a pain response to a nonpainful stimulus. This is often seen as an exaggerated behavioural response, like a rapid withdrawal from, or aggressive move towards, the perceived source of the stimulus. The clinical impact is the critical need for multimodal analgesia, potentially aggressive multimodal analgesia, since central sensitization is multifaceted and results in extreme pain.

A major contribution to central sensitization is activation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, which are normally dormant. This leads to numerous avenues of pain amplification, including recruitment of additional pain receptors, lowered threshold of pain receptors and downregulation of opioid receptors (i.e., “opioid resistance”). Ketamine, administered as a sub-anaesthetic infusion (but potentially also delivered by other routes), is an important therapeutic choice because it prevents/reverses central sensitization by “plugging” the NMDA-receptors. Although research in ketamine infusion-mediated analgesia is in its infancy in veterinary medicine, evidence from human medicine supports the use of ketamine in both acute and chronic pain (Cohen et al. 2018, Schwenk et al. 2018).

Examples of other drugs/treatments that have some efficacy at modulation include opioids, alpha-2 agonists, systemic lidocaine, neurokinin-1 receptor antagonists, etc. Drugs/treatments that work in the transduction and transmission phase of the pathway have an impact on modulation by decreasing the number of pain signals that reach the dorsal horn of the spinal cord.

Perception: The perception of pain by the patient is also a very complex process mediated by the number of pain signals reaching the brain and impacted by a variety of other factors, like age, health status, level of stress/fear and previous pain experience. Perception is not completely understood in humans, who can communicate what they are perceiving, and is even less understood in animals, who generally do not communicate in a way that humans understand. It is known that there is no specific pain centre in the brain, and nociceptive impulses from the spinal cord arrive at a variety of anatomical sites (e.g., thalamus, hypothalamus) where they synapse and transmit signals to various cortical and subcortical regions (e.g., somatosensory cortex, periaqueductal grey region - PAG). This diverse

φτάνουν στον εγκέφαλο και επηρεάζεται από διάφορους άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, η κατάσταση της υγείας, το επίπεδο στρες/φόβου και οι προηγούμενες επώδυνες εμπειρίες. Η αντίληψη του πόνου δεν είναι πλήρως κατανοητή στον άνθρωπο, ο οποίος μπορεί να εκφράσει τι αντιλαμβάνεται, και είναι ακόμα λιγότερο κατανοητή στα ζώα, τα οποία γενικά δεν επικοινωνούν με τρόπο που να είναι κατανοητός από τον άνθρωπο. Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει εξειδικευμένο κέντρο του πόνου στον εγκέφαλο και οι νευρικές ώσεις από το νωτιαίο μυελό φτάνουν σε ένα πολλά ανατομικά σημεία (π.χ. θάλαμος, υποθάλαμος), όπου δημιουργούν συνάψεις και μεταδίδουν νευρικές ώσεις σε διάφορες φλοιικές ή υποφλοιικές περιοχές (π.χ. σωματοαισθητικός φλοιός, κεντρική φαιά ουσία του μέσου εγκέφαλου). Αυτό το ποικιλόμορφο φάσμα κατανομής των ώσεων οδηγεί σε ένα εύρος αποτελεσμάτων, τα οποία περιλαμβάνουν την αντίληψη του πόνου μαζί με την διέγερση/αφύπνιση (η οποία συμβάλλει στην αϋπνία σε ασθενή ζώα που αισθάνονται πόνο), μεταβολές συμπεριφοράς και συναισθηματικές αντιδράσεις.

Πολλά από τα φάρμακα/θεραπείες που δρουν στο νωτιαίο μυελό, επίσης επιδρούν και στον εγκέφαλο, όπως τα οπιοειδή, οι α -2 αγωνιστές, οι ανταγωνιστές NMDA-υποδοχέων, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η νοραδρεναλίνη, οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (5-HT), κ.λπ.

Επεξήγηση των ορισμών και του ρόλου των εισπνευστικών αναισθητικών: Η κατανόηση της «αλγαισθησίας» σε αντίθεση με τον «πόνο» βασίζεται στο τι συμβαίνει, ή δεν συμβαίνει, στον εγκέφαλο. Η *αλγαισθησία* περιγράφει αυστηρά το νευρολογικό μηχανισμό που προκύπτει ξεκινώντας με τη μετατροπή του επώδυνου ερεθίσματος χωρίς όμως να ολοκληρώνεται με την συνειδητή επεξεργασία αυτού του ερεθίσματος. Ο ορισμός αυτός συχνά χρησιμοποιείται σε φύλα ειδών (π.χ. ασπόνδυλα), τα οποία δεν φαίνεται να έχουν ένα κέντρο επεξεργασίας των ερεθισμάτων (παρόλο που αυτό μπορεί να είναι εσφαλμένο). Ως *πόνος* ορίζεται η συνειδητή ή συναισθηματική αντίδραση στην αλγαισθησία, που συμβαίνει στα ανώτερα κέντρα του ΚΝΣ, όπως στον εγκεφαλικό φλοιό. Έτσι, τα ζώα αισθάνονται πόνο. Ωστόσο, τα εισπνευστικά αναισθητικά εμποδίζουν τη συνειδητή αντίληψη και έτσι ο πόνος στην πραγματικότητα δεν υπάρχει σε αναισθητοποιημένα ζώα, καθώς η συνειδητή ή συναισθηματική ανταπόκριση προλαμβάνεται από το αναισθητικό φάρμακο. Ωστόσο, εξαιτίας του επώδυνου ερεθίσματος, ενεργοποιούνται τα υπόλοιπα τμήματα της οδού του πόνου, προκαλώντας αρνητικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της αναισθησίας (π.χ. ταχυκαρδία, νευροενδοκρινή αντίδραση κ.λπ.). Το ζώο θα αισθανθεί πόνο ταυτόχρονα με τις αρνητικές επιδράσεις του, κατά την αφύπνισή του από την αναισθησία εφόσον δεν χορηγηθεί θεραπεία για τον πόνο ή χορηγηθεί ελλιπής θεραπεία κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Κατιούσα αναστολή: Η κατιούσα αναστολή επώδυνων

pattern of distribution results in a variety of outcomes, which includes pain perception along with arousal/wakefulness (which contributes to insomnia in painful patients), behaviour changes and emotional responses.

Many of the drugs/treatments that work in the spinal cord also work in the brain, including the opioids, α -2 agonists, NMDA-receptor antagonists, tricyclic antidepressants, norepinephrine and serotonin (5-HT) reuptake inhibitors, etc.

Definition clarification and role of inhalant anaesthetics: An understanding of “nociception” versus “pain” is based on what happens, or doesn’t happen, in the brain. *Nociception* describes strictly the neural process that occurs beginning with transduction of a painful stimulus but without ending in a cognitive processing of that stimulus. This definition is often used for phyla (e.g., invertebrates) that do not seem to have a central processing centre (although this may be incorrect). *Pain* is defined as a cognitive or emotional response to nociception that occurs in the higher centres of the CNS, such as the cerebral cortex. Thus, our patients experience pain. However, inhalant anaesthetics block perception, thus pain technically does not occur in anesthetized patients since the cognitive or emotional response would be prevented by the anaesthetic. However, with noxious stimulation, the other components of the pain pathway are activated, causing adverse effects from the noxious stimulus during anaesthesia (e.g., tachycardia, neuroendocrine responses, etc.). The patient will experience pain, along with the adverse effects of pain, on emergence from anaesthesia if pain is un- or under-treated during anaesthesia.

Descending inhibition: Descending inhibition of pain impulses can be activated in various central sites and its main effective site is the dorsal horn of the spinal cord through release of inhibitory neurotransmitters (e.g., endogenous opioids -endorphins, enkephalins, dynorphins, serotonin, etc.). The major importance of descending inhibition is that decreased efficacy of descending inhibition may play a large role in pathologic pain, central sensitization and allodynia (Ren & Ruda 2002). Exogenous stimulation of descending inhibition has only minor contributions to pain control in physiologic pain but could potentially play a larger role in pathologic pain. Drugs/treatments with some efficacy at descending inhibition include exogenously administered opioids, treatments that cause the release of endogenous opioids (e.g., acupuncture), serotonin and norepinephrine

ερεθισμάτων μπορεί να ενεργοποιηθεί σε διάφορα κέντρα του νευρικού συστήματος και το κύριο πεδίο δράσης της είναι το ραχιαίο κέρας του νωτιαίου μυελού μέσω της ελευθέρωσης ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών (π.χ. ενδογενή οπιοειδή -ενδορφίνες, εγκεφαλίνες, δυνορφίνες-, σεροτονίνη, κ.λπ.). Η μεγαλύτερη σημασία της κατιούσας αναστολής είναι ότι η μειωμένη δράση της μπορεί να παίζει μεγάλο ρόλο στον παθολογικό πόνο, την κεντρική ευαισθητοποίηση και την αλλωδυνία (Ren & Ruda 2002). Η εξωγενής διέγερση της κατιούσας αναστολής έχει προσφέρει ελάχιστα στον έλεγχο του φυσιολογικού πόνου, αλλά μπορεί δυνητικά να παίζει μεγαλύτερο ρόλο στον παθολογικό πόνο. Φάρμακα/θεραπείες με κάποια αποτελεσματικότητα στην κατιούσα αναστολή περιλαμβάνουν τα εξωγενώς χορηγούμενα οπιοειδή, θεραπείες που προκαλούν την ελευθέρωση ενδογενών οπιοειδών (π.χ. βελονισμός), τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (Moore 2016) και φάρμακα που αυξάνουν την ελευθέρωση του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA).

Συμπέρασμα

Ίσως ο μύθος ότι τα ζώα δεν αισθάνονται πόνο προέρχεται από το γεγονός ότι τα ζώα δεν εκδηλώνουν τον πόνο με τρόπους που μπορούν να αναγνωριστούν εύκολα από τον άνθρωπο. Αυτό περιγράφεται με γλαφυρό τρόπο από τον IASP (2017) ως εξής: «η αδυναμία επικοινωνίας δεν αποκλείει την πιθανότητα να αισθάνεται πόνο ένας άνθρωπος ή ένα ζώο». Με μια βασική κατανόηση της οδού του πόνου, 1) μπορεί να τεκμηριωθεί επιστημονικά το γεγονός ότι τα ζώα νιώθουν πόνο και 2) μπορούν να αναπτυχθούν αποτελεσματικά αναλγητικά πρωτόκολλα που να βασίζονται στην εστία και το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου ή της θεραπείας.

Σύγκρουση συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

reuptake inhibitors (Moore 2016) and drugs that increase the inhibitory neurotransmitter gamma aminobutyric acid (GABA).

Conclusion

Perhaps the myth that animals do not feel pain stems from the fact that animals do not convey pain in ways that humans readily recognize. This is eloquently described by the IASP (2017): “inability to communicate does not negate the possibility that a human or a nonhuman animal experiences pain”. With a basic understanding of the pain pathway, 1) the fact that animals do feel pain can be scientifically supported and 2) effective analgesic protocols based on the site/mechanism of action of the drug/treatment can be developed.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Βιβλιογραφία / References

- Adrian D, Papich M, Baynes R, Murrell J, Lascelles BDX (2017) Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. *Vet J* 230, 52-61.
- Anderson DE, Muir WW (2005) Pain management in cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 21, 623-635.
- Bell A (2018) The neurobiology of acute pain. *Vet J* 237, 55-62.
- Berry SH (2015) Analgesia in the Perioperative Period. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 45, 1013-1027.
- Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD (2017) Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin* 35(2), 115-143.
- Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, Viscusi ER, Narouze S, Davis FN, Ritchie EC, Lubenow TR, Hooten WM (2018) Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain. *Pain Med* 43, 521-546.
- Broom DM (2001) Evolution of pain. In: *Pain: its nature and management in man and animals*. Royal Society of Medicine International Congress Symposium Series 246, pp. 17-25.
- D'Mello R, Dickenson AH (2008) Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth* 101, 8-16.
- Enomoto M, Mantyh PW, Murrell J, Innes JF, Lascelles BDX (2019) Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *Vet Rec* 5, 184, 23-36.
- Fox SM (2010) Physiology of pain. In: *Chronic Pain in Small Animal Medicine*. Manson Publishing, London, pp. 11-73.
- International Association for the Study of Pain (IASP; 2017) <https://www.iasp-pain.org/Education/content.aspx?ItemNumber=1698> [accessed 11 February 2021].
- Grubb T, Lobprise H (2020) Local and regional anaesthesia in dogs and cats: overview of concepts and drugs Part 1. *Vet Med Sci* 6, 209-217.
- Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, Wyche MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD (2017) Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep* 21, 3.
- Kazakos G, Savvas I (2017) Pain management in cat. *J Hellenic Vet Med Soc* 58, 257.
- Ko JCH, Weil AB, Inoue T (2009) Effects of carprofen and morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 45, 19-23.
- Lamont LA. Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies (2008) *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 1173-1186.
- Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson AE (1998) Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg* 27, 568-82.
- Levinson SR, Luo S, Henry MA (2012) The role of sodium channels in chronic pain. *Muscle Nerve* 46, 155-165.
- Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall P, Wright B, Yamashita K (2014) Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract* 55, 10-68.
- Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971-979.
- Moore SA (2016). *Managing Neuropathic Pain in Dogs*. *Front Vet Sci* 22, 3-12.
- Muir WW (2009) Pain and stress. In: *Handbook of Veterinary Pain Management*, 2nd ed. Mosby Elsevier, St. Louis, pp. 42-56.
- Muir WW (2010) Pain: mechanisms and management in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 26, 467-80.
- Muir WW, Woolf CJ (2001) Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc* 219, 1346-1356.
- Mwangi WE, Mogoia EM, Mwangi JN, Mbuthia PG, Mbugua SW (2018) A systematic review of analgesia practices in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet World* 11, 1725-1735.
- Ren J and Ruda R (2002) Descending modulation in persistent pain: An update. *Pain* 100, 1-6.
- Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, Bhatia A, Davis FN, Hooten WM, Cohen S (2018) Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management. *Reg Anesth Pain Med* 43, 456-466.
- Smith JE, Levin GR (2009) Nociceptors: A phylogenetic view. *Journal of Comparative Physiology A* 195, 1089-1096.
- Savvas I, Papazoglou LG, Kazakos G, Anagnostou T, Tsioli V, Raptopoulos D (2008) Incisional block with bupivacaine for analgesia after celiotomy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 44, 60-66.
- Self I and Grubb T (2018) Physiology of pain. In: *BSAVA Guide to Pain Management in Small Animal Practice*. BSAVA, Gloucester, pp. 3-13.
- Shilo Y, Pascoe PJ (2014). Anatomy, physiology and pathophysiology of pain. In: *Pain Management in Veterinary Practice*. Wiley Blackwell, Iowa, pp. 9-29.
- Warrit K, Griffenhagen G, Goh C, Boscan P (2019) Comparison of ultrasound-guided lumbar plexus and sciatic nerve blocks with ropivacaine and sham blocks with saline on perianesthetic analgesia and recovery in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy surgery. *Vet Anaesth Analg* 46, 673-681.
- Woolf CJ, Ma Q (2007) Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron*. 55, 353-364.
- Zanuzzo FS, Teixeira-Neto FJ, Teixeira LR, Diniz MS, Souza VL, Thomazini CM, Steagall PV (2015) Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Vet J* 205, 33-37.

Corresponding author:

Tamara Grubb
tamaragrubb@wsu.edu