



**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DE CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**FELINOS DOMÉSTICOS E BEM-ESTAR: EXPLORANDO OS MECANISMOS
DE AÇÃO DE ALOPÁTICOS E ALTERNATIVOS NA MANIFESTAÇÃO DE
ESTRESSE ATRAVÉS DE UMA ABORDAGEM DE BIOINFORMÁTICA**

Francine Kirsch

CAXIAS DO SUL

2023

Francine Kirsch

**FELINOS DOMÉSTICOS E BEM-ESTAR: EXPLORANDO OS MECANISMOS
DE AÇÃO DE ALOPÁTICOS E ALTERNATIVOS NA MANIFESTAÇÃO DE
ESTRESSE ATRAVÉS DE UMA ABORDAGEM DE BIOINFORMÁTICA**

Dissertação apresentada à Universidade
de Caxias do Sul – Programa de Pós-
Graduação em Biotecnologia, para
obtenção do Título de Mestre em
Biotecnologia.

Orientador:

Scheila de Ávila e Silva

Caxias do Sul

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Universidade de Caxias do Sul
Sistema de Bibliotecas UCS - Processamento Técnico

K61f Kirsch, Francine

Felinos domésticos e bem-estar [recurso eletrônico] : explorando os mecanismos de ação de alopáticos e alternativos na manifestação de estresse através de uma abordagem de bioinformática / Francine Kirsch. – 2023.

Dados eletrônicos.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de Caxias do Sul, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, 2023.

Orientação: Scheila de Ávila e Silva.

Modo de acesso: World Wide Web

Disponível em: <https://repositorio.ucs.br>

1. Gatos - Efeito do estresse. 2. Estresse (Fisiologia) - Animais domésticos. 3. Mapas de Interação de Proteínas. 4. Medicina veterinária. 5. Biotecnologia. 6. Bioinformática. I. Silva, Scheila de Ávila e, orient. II. Título.

CDU 2. ed.: 636.8:591.5

Catalogação na fonte elaborada pela(o) bibliotecária(o)
Márcia Servi Gonçalves - CRB 10/1500

Felinos domésticos e bem-estar: explorando os mecanismos de ação de alopáticos e alternativos na manifestação de estresse através de uma abordagem de Bioinformática

Francine Kirsch

Dissertação apresentada à Universidade de Caxias do Sul – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, para obtenção do Título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador(a):

Scheila de Ávila e Silva

Aprovada em _____ de _____ de 2023.

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Scheila de Ávila e Silva
Universidade de Caxias do Sul – UCS

Prof. Dr. André Felipe Streck
Universidade de Caxias do Sul – UCS

Dr. Gustavo Sganzerla Martinez
Dalhousie University

Dr. Ivaine Tais Sauthier Sartor
Hospital Moinhos de Vento

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que acompanharam essa trajetória acadêmica e sempre estiveram presentes, com seu suporte, compreensão e paciência: meu marido, minha família, meus amigos e meus gatos.

Agradeço também à equipe do laboratório de Biologia Computacional e Bioinformática UCS, Professora Scheila de Ávila e Silva, por acreditar no tema, pelas ideias, e Paola Dutra da Rosa, pelo apoio neste trabalho.

Por último, mas não menos importante, agradeço a CAPES pelo fomento e a Universidade de Caxias do Sul pelo apoio estrutural.

SUMÁRIO

Lista de tabelas	06
Lista de figuras	07
Resumo	08
Abstract	09
1. Introdução	10
2. Revisão da literatura	12
2.1 Gatos em números.....	12
2.2 Bem-estar e estresse em gatos.....	12
2.3 Origem do gato doméstico.....	14
2.4 Comunicação e sentidos.....	15
2.5 O papel do estresse.....	17
2.5.1 Estresse agudo.....	18
2.5.2 Estresse crônico.....	19
2.5.3 Alterações físicas e comportamentais ocasionadas pelo estresse.....	20
2.6 Tratamento.....	24
2.6.1 Manejo comportamental e ambiental.....	25
2.6.2 Feromônios.....	27
2.6.3 Suplementos e fitoterápicos	30
2.6.4 Fármacos.....	34
2.6.4.1 Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS).....	35
2.6.4.2 Antidepressivos tricíclicos (ADT).....	36
2.6.4.3 Outras classes medicamentosas utilizadas.....	37
2.7 Redes de interação em um contexto biológico.....	39
3. Objetivos	43
3.1 Objetivo geral.....	43
3.2 Objetivos específicos.....	43
4. Metodologia	44
4.1 Pesquisa para revisão sistemática.....	44

4.2 Análise de casos clínicos.....	46
4.3 Construção das redes de interação proteína-proteína.....	49
5. Resultados.....	51
5.1 Revisão sistemática	51
5.2 Dados dos pacientes.....	52
5.3 Teste de Hipóteses para as variáveis qualitativas.....	54
5.4 Redes de interação proteína-proteína.....	61
6. Discussão.....	64
7. Conclusões e perspectivas.....	73
Referências.....	75
Anexos.....	85
Anexo A - rede de interação proteína-proteína amitriptilina.....	85
Anexo B - rede de interação proteína-proteína fluoxetina.....	86
Anexo C - rede de interação proteína-proteína gabapentina.....	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados após a classificação dos casos clínicos.....	53
Tabela 2 – Análise de Estresse Crônico em gatos com Cistite Idiopática (n=13).....	55
Tabela 3 – Análise de Medo e Ansiedade em gatos com Eliminação inapropriada e Agressividade (n=24).....	57
Tabela 4 – Análise de Estresse Crônico em gatos com Eliminação inapropriada e Agressividade (n=24).....	58
Tabela 5 – Tabela 4. Análise de desfecho clínico de gatos com Reativações virais e alterações respiratórias (n=11).....	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação dos fósseis encontrados nas escavações.....	14
Figura 2 – Reflexo de Flehmen em resposta a um novo cheiro coespecífico.....	16
Figura 3 – Localização das glândulas odoríferas felinas.....	28
Figura 4 – Localização das glândulas faciais felinas.....	28
Figura 5 – Gata roçando a face em uma folha de <i>catnip</i>	32
Figura 6 – Fluxograma metodológico.....	44
Figura 7 – Quadro parcial de dados dos artigos selecionados para a revisão sistemática	46
Figura 8 – Quadro parcial de pacientes selecionados para a análise de casos clínicos...47	
Figura 9 – Quadro parcial de dados dos pacientes selecionados para a análise de casos clínicos.....	47
Figura 10 – Resultados da seleção de artigos.....	52
Figura 11 – Quadro parcial de dados das proteínas e genes relacionados à Amitriptilina	61
Figura 12 – Rede de interação proteína-proteína Amitriptilina.....	62
Figura 13 – Rede de interação proteína-proteína Fluoxetina.....	62
Figura 14 – Rede de interação proteína-proteína Gabapentina.....	63

RESUMO

A popularidade dos gatos como animais de estimação está aumentando rapidamente em todo o mundo, inclusive no Brasil, que já registra um crescimento que supera o de cães. Em vista disso, a medicina felina tem evoluído e ganhado destaque, buscando entender cada vez mais as necessidades e particularidades desses animais. Estudos têm sido conduzidos para analisar o impacto do estresse na saúde dos gatos e inúmeras evidências indicam que esse fator tem profundos efeitos no comportamento e bem-estar de indivíduos dessa espécie. Identificar e analisar as principais causas e alterações clínicas e comportamentais provocadas pelo estresse agudo e crônico, bem como os tratamentos mais comumente empregados em pacientes felinos, torna possível compreender melhor os desafios enfrentados por esses animais e oferecer cuidados mais adequados para promover sua qualidade de vida. Diante desse cenário, empreendeu-se uma pesquisa para realizar uma revisão sistemática sobre as principais alterações clínicas e comportamentais provocadas pelo estresse agudo e crônico em gatos domésticos, além de se investigar os tratamentos mais comumente empregados. Os casos clínicos relevantes observados no consultório veterinário da pesquisadora foram selecionados e correlacionados com a literatura existente e analisados através de testes estatísticos, como o teste exato de Fisher e o qui-quadrado de Pearson. Com base nisso, também foram desenvolvidas redes de interação proteína-proteína, permitindo identificar relações entre as proteínas estudadas e correlacioná-las com o estresse em gatos. Os resultados obtidos por meio dos valores de p significativos sugerem que o estresse pode ser um fator relevante nas condições clínicas e comportamentais dos gatos. Observou-se que proteínas com um maior número de interações, conhecidas como *hubs* de proteínas, desempenham papéis importantes em diferentes vias metabólicas ou de sinalização celular. Por meio do uso de ferramentas de análise de redes PPI, como o STRING, foi possível visualizar a complexa rede de interações entre as proteínas relacionadas ao estresse em gatos, fornecendo informações valiosas sobre a organização dos mecanismos moleculares associados ao estresse. Verificou-se que a identificação de potenciais tratamentos, principalmente os alternativos, requer mais pesquisas científicas para comprovar sua eficácia e segurança em felinos. Essa perspectiva abre caminho para futuros estudos que possam se aprofundar nessas investigações e contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais específicas e direcionadas ao bem-estar dos gatos sob estresse.

Palavras-chave: gatos; estresse; medicina felina; tratamentos; estatística; redes proteína-proteína

ABSTRACT

The popularity of cats as pets is rapidly increasing worldwide, including in Brazil, which already records a growth that surpasses that of dogs. In view of this, feline medicine has evolved and gained prominence, seeking to understand the needs and particularities of these animals. Studies have been conducted to analyze the impact of stress on the health of cats, and numerous pieces of evidence indicate that this factor has profound effects on the behavior and well-being of individuals of this species. Identifying and analyzing the main causes and clinical and behavioral changes caused by acute and chronic stress, as well as the most commonly used treatments in feline patients, makes it possible to better understand the challenges faced by these animals and offer more adequate care to promote their quality of life. Given this scenario, a research was undertaken to conduct a systematic review of the main clinical and behavioral changes caused by acute and chronic stress in domestic cats, as well as to investigate the most commonly used treatments. Relevant clinical cases observed at the researcher's veterinary clinic were selected and correlated with existing literature and analyzed through statistical tests, such as Fisher's exact test and Pearson's chi-square test. Based on this, protein-protein interaction networks were also developed, allowing to identify relationships between the studied proteins and their correlation with stress in cats. The results obtained through significant p-values suggest that stress may be a relevant factor in the clinical and behavioral conditions of cats. It was observed that proteins with a greater number of interactions, known as protein hubs, play important roles in different metabolic or cell signaling pathways. Through the use of PPI network analysis tools, such as STRING, it was possible to visualize the complex network of interactions between stress-related proteins in cats, providing valuable information about the organization of molecular mechanisms associated with stress. It was found that the identification of potential treatments, especially alternative ones, requires more scientific research to prove their effectiveness and safety in felines. This perspective paves the way for future studies that may investigate and contribute to the development of more specific and targeted therapeutic approaches to the well-being of stress-affected cats.

Keywords: cats; stress; feline medicine; treatments; statistics; protein-protein networks.

1. Introdução

Os animais de estimação, em virtude das mudanças no estilo de vida de seus tutores, são obrigados a adaptar-se a condições muito distintas daquelas encontradas em seus habitats naturais. Os gatos, por exemplo, estão cada vez mais vivendo em espaços restritos com pouco ou nenhum acesso ao exterior. Em ambientes de confinamento, a falta de espaço físico e a escassez de atividades e estímulos são as principais causas de estresse para esses felinos, especialmente quando convivem com outros gatos (LANDSBERG et al., 2017).

Devido à sua natureza selvagem, gatos domésticos são bastante vulneráveis a mudanças repentinas em sua rotina ou ambiente e o estresse gerado pode ser expresso por diversas manifestações físicas e comportamentais (MILLS; KARAGIANNIS; ZULCH, 2014). Uma compreensão fundamental da estrutura social dos gatos e como sua percepção de uma situação afeta seu estado emocional possibilita esclarecer como esses aspectos contribuem para o desenvolvimento de quadros emocionais de medo e ansiedade, resultando em manifestações clinicamente observáveis (LEVINE, 2018).

Até recentemente, os pesquisadores têm dedicado pouca atenção à maneira como os gatos se relacionam com o ambiente em que vivem, onde a maioria dos distúrbios comportamentais se manifesta - a casa e seus moradores humanos e outros animais. Considerando que essa espécie está se tornando cada vez mais numerosa e presente em residências, estudos nessa área são de extrema relevância (BRADSHAW, 2018).

O tratamento contra doenças associadas ao estresse em gatos requer uma abordagem personalizada, considerando as causas específicas do estresse em cada animal. Isso envolve diagnosticar corretamente a condição do gato, identificar as fontes de estresse, proporcionar um ambiente enriquecido e seguro e oferecer estimulação mental e física adequada (ELLIS et al., 2013). A abordagem mais apropriada para se obter sucesso no tratamento é a multimodal, que envolve a combinação de terapias complementares, técnicas de condicionamento e modificação comportamental, e, em certos casos, o uso de medicamentos para reduzir a ansiedade.

Através da revisão sistemática da literatura, é possível buscar artigos científicos que abordam a interação entre proteínas em tópicos específicos. Combinar dados de estudos publicados e casos clínicos reais e interpretá-los utilizando a estatística é uma abordagem valiosa para entender as opções terapêuticas eficazes. A aplicação de análises topológicas em redes moleculares, incluindo redes de interação proteína-

proteína, redes de regulação gênica e redes metabólicas, torna possível identificar as relações entre as proteínas encontradas nos estudos e correlacioná-las com o tema de interesse, nesse caso o estresse em gatos (CHEN et al., 2019). A construção de grafos utilizando os termos relacionados aos princípios ativos dos tratamentos e a análise em *Cytoscape* facilita essa identificação e compreensão das interações.

Nesse contexto, objetivou-se identificar e avaliar as principais alterações clínicas e comportamentais provocadas pelo estresse agudo e crônico em gatos domésticos, bem como os tratamentos mais comumente empregados, através de uma abordagem de Bioinformática.

2. Revisão de literatura

2.1 Gatos em números

A popularidade dos gatos como animais de estimação está aumentando rapidamente em todo o mundo, ultrapassando os cães em países como Estados Unidos, França e Alemanha (MAPS OF WORLD, 2017). No Brasil, entre 2020 e 2021, a população felina registrou um crescimento de 6%, superando o de cães e marcando o maior aumento desde o início do levantamento em 2018 (INSTITUTO PET BRASIL, 2022). Além disso, os gatos são a escolha de 65% dos tutores durante o processo de adoção no Brasil, enquanto os cães são preferidos por 35% dos interessados em adotar um animal de estimação (SOLLITTO, 2022).

A crescente preferência pelos gatos é atribuída a alguns fatores, como o maior número de pessoas que vivem em apartamentos e permanecem mais tempo fora de casa, vinculado à menor demanda de atenção dessa espécie em comparação com os cães. Os gatos são mais adaptados ao estilo de vida atual, pois podem viver confortavelmente em espaços reduzidos, não precisam ser levados para passear, são capazes de cuidar de sua higiene pessoal e não necessitam sair de casa para fazer suas necessidades (INSTITUTO PET BRASIL, 2022; RODAN et al., 2011).

Como consequência do aumento dessa espécie como animal de estimação, os médicos veterinários irão atender cada vez mais gatos em suas clínicas e deverão estar preparados para isso. A maior convivência entre gatos e humanos poderá exigir uma compreensão mais aprofundada sobre o bem-estar e a saúde desses animais por parte dos profissionais de medicina veterinária (FERREIRA et al., 2016).

2.2 Bem-estar e estresse em gatos

Nas últimas décadas, muitos estudos têm enfatizado o impacto do estresse na saúde humana. Na medicina felina, o papel do estresse na saúde dos gatos também começou a ser reconhecido, tanto que muitos comportamentalistas desenvolveram métodos para avaliar esse impacto. Horwitz e Rodan (2018, p. 426) destacam: “Há uma quantidade crescente de evidências de que estresse e angústia têm profundos efeitos na saúde, comportamento e bem-estar dos felinos”.

A definição abrangente de saúde estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) vai além da mera ausência de doenças, englobando um estado completo de bem-estar físico, mental e social. Seguindo essa perspectiva, é crucial reconhecer que a maioria dos médicos veterinários não está adequadamente preparada para orientar os tutores sobre problemas comportamentais e as doenças decorrentes em seus gatos (MAZZOTTI, 2023). Em vista disso, a avaliação do bem-estar e saúde a partir de estresses, traumas e ansiedade aos quais o animal possa ter sido submetido torna-se imprescindível. Para essa abordagem, é necessário identificar quaisquer fatores - ambientais ou sociais - que possam aumentar o risco de resposta ao estresse e entender como eles podem afetar a saúde física, mental ou social do gato. Só então a taxa de sucesso do diagnóstico, prevenção e gerenciamento de problemas relacionados ao estresse pode ser aumentada (MILLS; KARAGIANNIS; ZULCH, 2014).

Os animais domésticos, incluindo os gatos, enfrentam desafios de adaptação em razão das mudanças no estilo de vida humano. Devido à sua natureza selvagem, os gatos podem ser bastante vulneráveis a mudanças repentinas em sua rotina ou habitat. A falta de espaço, estimulação e atividade em ambientes fechados é uma causa comum de estresse em gatos confinados. Além disso, gatos criados em meios limitados podem ter dificuldades em lidar com novos estímulos e interações sociais (LANDSBERG et al., 2017).

Os fatores estressores podem levar a problemas de saúde, como redução na ingestão de alimentos, eliminação inapropriada e distúrbios digestivos. A convivência de gatos em lares *multicat* também pode gerar estresse, especialmente quando os animais não são aparentados. Uma compreensão básica da organização social do gato doméstico pode destacar os potenciais estressores que ocorrem nos lares, já que a maioria dos distúrbios comportamentais se torna aparente quando se observa como os gatos se relacionam com o próprio meio em que vivem, seus ocupantes humanos e outros animais (BRADSHAW, 2018).

Portanto, é de extrema importância adquirir conhecimento sobre a história evolutiva dos gatos e seu comportamento social normal, a fim de compreender as razões por trás de erros de manejo e problemas comportamentais (MAZZOTTI, 2023).

2.3 Origem do gato doméstico

Segundo Mazzotti (2016, p. 955) “Compreender o comportamento do gato requer situá-lo em seu contexto evolutivo, seu processo de domesticação e sua introdução na sociedade como animal de estimação”. O gato doméstico (*Felis catus*) possui bastante semelhança em seu DNA com o gato-selvagem-africano (*Felis lybica*), mas também descende do gato-selvagem-europeu (*Felis silvestris*) (DRISCOLL et al., 2007). Embora não seja possível determinar com precisão quando os gatos começaram a compartilhar laços estreitos com os humanos, alguns indícios sugerem que esse processo pode ter começado há aproximadamente 9.500 anos no Chipre. Em 2001, escavações arqueológicas nesse local revelaram um fóssil semelhante ao *Felis lybica* enterrado ao lado de um túmulo humano (Figura 1). Esse achado é considerado o registro mais antigo de uma possível domesticação de gatos (VIGNE et al., 2004).

No entanto, uma vez que não havia gatos nativos no Chipre, supõe-se que o processo de domesticação tenha começado algum tempo antes desse período. Evidências mais recentes indicam que os felinos provavelmente foram inicialmente domesticados na região do Oriente Médio, conhecida como o Crescente Fértil, entre 12.000 e 10.000 anos atrás, antes de se espalharem pelo mundo junto com os seres humanos (NILSON et al., 2022; OTTONI et al., 2017).

Figura 1- Representação dos fósseis encontrados nas escavações



Fonte: Vigne et al. (2004)

A associação entre gatos e pessoas provavelmente começou como um relacionamento benéfico mútuo. Os gatos selvagens eram atraídos pelos roedores que se alimentavam dos grãos colhidos pelos primeiros agricultores, o que provia alimento aos gatos e ao mesmo tempo preservava a armazenagem de grãos para o uso humano. Ao

contrário dos cães, que foram sendo selecionados de acordo com características mais úteis ao convívio humano (caçar, pastorear rebanhos, defender territórios, fazer companhia), os gatos nunca foram criados para uma finalidade a não ser a de caçar ratos, o que não requeria modificação ou seleção genética do seu comportamento inato selvagem (DRISCOLL et al., 2007; MAZZOTTI, 2016).

Análises do genoma do gato doméstico revelaram ausência de seleção para características físicas em relação às populações de gatos selvagens, além de poucas regiões com sinais de seleção genômica em comparação com as encontradas no cão doméstico. Os pesquisadores concluíram que a domesticação do gato parece modesta comparada com a do cão e que a seleção para a docilidade, como resultado de começarem a se aproximar dos seres humanos em troca de comida, foi a principal força que alterou os primeiros genomas de gatos domesticados (MONTAGUE et al., 2014).

Visto que muitos gatos não dependem do ser humano para obtenção de alimento, abrigo e perpetuação da espécie, podemos concluir que nosso gato “doméstico” é na verdade uma espécie não completamente domesticada (MAZZOTTI, 2016). Dessa forma, pode-se esperar que as reações dos felinos domésticos quando são colocados em situações que gerem ansiedade e medo serão bastante semelhantes às do seu ancestral selvagem (BRADSHAW, 2018).

O gato tem suportado uma grande quantidade de preconceito e equívoco geral sobre o significado de muitos de seus comportamentos, por isso é essencial que as informações corretas sejam compreendidas (COLLERAN et al., 2015). O primeiro passo para esse entendimento, conforme sugerido por Anseeuw et al. (2006), deve ser desenvolver empatia, considerando enxergar o mundo sob o ponto de vista do animal. Para compreender o comportamento do gato e suas reações em cada contexto, inicialmente é necessário entender a sua natureza social, a sua percepção do mundo, a sua comunicação e as suas respostas ao medo (RODAN, 2010).

2.4 Comunicação e sentidos

Diferente dos humanos, gatos usam informações olfatórias e químicas para avaliar os seus arredores e maximizar a sua sensação de segurança e conforto (ELLIS et al., 2013). Todos os sentidos do gato são mobilizados para detectar condições ameaçadoras, que são sinalizadas por odores novos, ruídos altos ou não familiares, objetos estranhos, movimentos rápidos e a presença de animais desconhecidos. Tudo

isso, combinado com estar fora do seu território (como em uma clínica veterinária), irão instigar o medo (COLLERAN et al., 2015).

Felinos utilizam uma variedade de pistas sensoriais para se comunicarem uns com os outros, interagirem com o ambiente e certificarem-se de que não existem ameaças. Uma das mais importantes formas é através da comunicação olfativa. Seja para marcar seu território, identificar outros gatos ou estabelecer laços sociais, o sentido do olfato é extremamente importante para essa espécie (SHREVE; UDELL, 2017). Através do reflexo de Flehmen, uma expressão facial feita pelos felinos para detecção de odores (Figura 2), os ductos do órgão vomeronasal se abrem, permitindo que as moléculas de cheiro entrem em seus receptores, fazendo com que o gato perceba estímulos químicos. A sinalização química também é facilitada por comportamentos relacionados à micção e defecação, pois os gatos depositam secreções glandulares, saliva, urina e fezes em seu ambiente, principalmente em áreas frequentemente utilizadas por eles. O acúmulo desses eventos de marcação de cheiro em um determinado local serve como ponto de referência olfativa para o indivíduo ou grupo de gatos (VITALE, 2018).

Figura 2- Reflexo de Flehmen em resposta a um novo cheiro coespecífico



Fonte: Vitale (2018)

A comunicação pelo olfato é um aspecto complexo e essencial do comportamento do gato e ocorre por meio de sinais baseados em odores tradicionais e acionados por feromônios, que envolve vários tipos de marcação, como arranhar, esfregar e borrifar urina, deixando sinais de feromônio que transmitem uma ampla gama de mensagens. Os felinos podem complementar, modificar, sinergizar ou adicionar sinais, permitindo que sejam transmitidas mensagens mais sutis. Por exemplo, os

feromônios apaziguadores podem acalmar e tranquilizar outros gatos, enquanto os de alarme podem alertar outros gatos sobre o perigo ou uma ameaça percebida (BERNACHON et al., 2015).

2.5 O papel do estresse

A compreensão da natureza única dos gatos, assim como das respostas fisiológicas e biológicas ao estresse vivenciadas por essa espécie irá beneficiar os profissionais que lidam com ela. (LITTLE, 2016).

Embora o sistema imunológico dos gatos seja altamente eficaz no combate a patógenos, certas situações de estresse podem desencadear uma resposta imunológica comprometida. O estresse é uma reação fisiológica designada a auxiliar o animal a lidar com emoções, como o medo e a ansiedade, considerado uma resposta saudável normal a curto prazo. Enquanto o estresse agudo pode estimular temporariamente o sistema imunológico, o estresse crônico pode levar a uma resposta oposta (LEVINE, 2008). Quando essa reação é intensa ou duradoura o suficiente para ultrapassar a capacidade de adaptação do animal, resulta na condição patológica do estresse crônico, que pode ter efeitos adversos na imunidade, na saúde geral e no comportamento desse indivíduo, interferindo nos seus parâmetros fisiológicos (LOYD, 2017).

O estresse crônico pode resultar em diversas mudanças fisiológicas que podem prejudicar o sistema imune, tais como a diminuição na produção de anticorpos, a redução da atividade de células do sistema imunológico e a supressão da resposta desse sistema. Esses fatores podem aumentar a vulnerabilidade dos gatos a infecções e doenças, além de retardar o processo de recuperação de lesões e enfermidades (LEVINE, 2008).

Medo e ansiedade são respostas de estresse que requerem mecanismos compensatórios para se manter um estado de homeostase. O estresse, agudo e crônico, desenvolve-se quando essas emoções deixam de atuar como mecanismos adaptativos para autopreservação e o gato medroso ou ansioso se encontra em um ambiente que não é previsível nem controlável (MILLS; KARAGIANNIS; ZULCH, 2014). Episódios frequentes e recorrentes de medo e ansiedade resultam na superestimulação do sistema nervoso autônomo e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, fazendo os hormônios do estresse como epinefrina, norepinefrina e cortisol aumentarem e com isso a homeostase

física é interrompida. O consequente estado de estresse crônico afeta o bem-estar emocional e físico do gato (RIGTERINK, 2022).

Estressores ambientais ou internos, como dor crônica, podem provocar ansiedade, o que não só aumenta o risco de desenvolvimento de várias alterações de saúde física, mas também de problemas psicológicos (KARAGIANNIS, 2015). Ambientes que expõem o animal a agentes estressores relacionados ao medo, imprevisíveis e inevitáveis a longo prazo, podem perturbar sua saúde mental devido à falta de percepção de controle, essencial para os felinos sentirem-se confortáveis (STELLA; LORD; BUFFINGTON, 2011). Fazio et al. (2017) mostraram em um estudo observacional uma relação consistente entre respostas fisiológicas a estímulos estressantes, de acordo com estressores agudos ou crônicos.

Abordar o estresse que está por trás dos problemas médicos e distúrbios comportamentais é de importância crítica para o bem-estar físico, emocional e social do gato (RIGTERINK, 2022).

2.5.1 Estresse agudo

Muitos gatos exibem ansiedade associada a determinadas circunstâncias e lugares. Mudanças no ambiente (especialmente repentinas) e certas situações, como mudar para um novo lar, serem transportados ou visitar a clínica veterinária podem gerar angústia (STEPITA, 2016).

Genaro et al. (2007) salientam que o aumento dos níveis de cortisol tem sido associado com situações de estresse agudo em abrigos, como o manejo inesperado e transporte. Experiências estressantes podem ter um grande impacto no bem-estar dos gatos e causar maior incidência de doenças nos abrigos devido ao aumento níveis de cortisol e imunodeficiência (VINKE, 2014). A imprevisibilidade, tanto no manejo humano quanto nas mudanças ambientais, assim como passar de um ambiente conhecido para o de um abrigo demonstrou induzir estresse em gatos (STELLA; CRONEY; BUFFINGTON, 2013). Nibblett, Ketzis e Grigg (2015) indicaram que novos ambientes, ou mesmo um manejo realizado por uma pessoa diferente em um ambiente previamente conhecido, podem ativar uma resposta de estresse em gatos. Por isso se torna tão importante que gatos de abrigos sejam manejados de acordo com a sua natureza e por pessoas preparadas.

A ansiedade de separação também é diagnosticada em gatos, pois assim como os cães, eles podem sentir ansiedade quando separados de seus donos e do ambiente familiar. Portanto, a síndrome de ansiedade de separação felina deve ser considerada no diagnóstico diferencial de distúrbios comportamentais relacionados à ansiedade em gatos (SCHWARTZ, 2002).

Na clínica veterinária, podem existir inúmeros fatores estressantes para o gato. Muitas vezes, ele não expressa sinais evidentes de estresse e ansiedade, mesmo assim pode apresentar níveis elevados de catecolaminas e outros hormônios do estresse (ELLIS et al., 2013). Quimby, Smith e Lunn (2011) verificaram diferenças significativas em parâmetros aferidos na residência do gato em comparação à clínica veterinária.

Apesar de os gatos serem mais numerosos como animais de estimação nos Estados Unidos, em um estudo de utilização de cuidados veterinários realizado pela Bayer® foi observado que 40% dos gatos não foram levados ao veterinário no ano de 2011, em comparação com 15% dos cães. A principal razão relatada pelos tutores desses gatos foi de que eles não estavam dispostos a suportar o estresse para o animal e para si mesmos. Além disso, indicaram que seus gatos agiram de forma hostil e se isolaram por vários dias após o retorno às suas casas, comportamentos que são particularmente indesejáveis em animais doentes ou em recuperação (VOLK et al., 2011). Segundo Little (2012), alguns tutores acreditam até que uma experiência traumática é mais prejudicial para a saúde do gato do que a falta de cuidados veterinários. Como veremos a seguir, eles não estão completamente equivocados.

2.5.2 Estresse crônico

O estresse crônico não apenas diminui diretamente o tempo de vida de um indivíduo, mas também pode afetar a qualidade de vida por meio de várias alterações que prejudicam a saúde física, impactando principalmente o sistema imunológico (KARAGIANNIS, 2015). Bradshaw (2018) lembra que gatos domésticos, especialmente os que vivem em meio urbano, estão submetidos ao estresse crônico e assim, aos distúrbios de ansiedade.

Ao contrário do medo e da ansiedade esporádicos, o estresse crônico pode ser mais difícil de reconhecer em gatos, já que muitas vezes se manifesta como outra alteração. Tutores podem não notar sinais de estresse em seus gatos, e eles podem não

atribuir certos comportamentos ou doenças ao estresse crônico, não o reconhecendo (RODAN; HEATH, 2015).

O estresse crônico também pode iniciar e potencializar problemas comportamentais comuns em gatos, como eliminação inapropriada ou agressão (STELLA; CRONEY; BUFFINGTON, 2013). Levine (2008) reitera casos em que o animal expressa comportamentos agressivos em situações que não é capaz de evitar a circunstância causadora do medo. Condições dolorosas, como doenças articulares, também podem estar por trás da ansiedade felina e causar estresse crônico (STEPITA, 2016).

Gatos que permanecem por muito tempo em abrigos superlotados, especialmente com acesso limitado a recursos e pouco enriquecimento ambiental, exibem sinais de estresse crônico (CONTRERAS et al., 2021). Herron e Buffington (2010) ressaltam que gatos que convivem em residências com vários gatos ou em locais com altas densidades populacionais também apresentam sinais clínicos e alterações comportamentais relacionados ao estresse crônico, especialmente quando os recursos ambientais não estiverem em quantidades ou distância adequados.

O cortisol representa o glicocorticóide mais importante encontrado nos felinos e é frequentemente usado como padrão marcador na pesquisa sobre estresse. A elevada concentração de glicocorticóides fecais é um possível biomarcador de excitação, sugerindo que esteja ocorrendo estresse crônico (RAMOS et al., 2019).

2.5.3 Alterações físicas e comportamentais ocasionadas pelo estresse

Muitas vezes, os gatos não expressam sinais evidentes de estresse e ansiedade, mesmo assim podem apresentar níveis elevados de catecolaminas e outros hormônios do estresse (ELLIS et al., 2013). Os médicos veterinários devem ter isso em mente na avaliação de pacientes felinos, já que em um gato saudável, mas que apresenta medo, alguns resultados dos testes diagnósticos podem ser marcadamente anormais. Ao reconhecerem a importância das emoções no comportamento, estresse e doença, os clínicos podem ser mais bem sucedidos no tratamento de algumas patologias (QUIMBY; SMITH; LUNN, 2011).

A liberação de catecolaminas e glicocorticóides, como o cortisol, em resposta ao estresse podem afetar dados de patologia clínica e complicar sua interpretação (NIBBLETT; KETZIS; GRIGG, 2015). Segundo Little (2012), a hiperglicemia de

estresse está associada ao esforço do paciente ao ser contido e pode ocorrer rapidamente. O estresse agudo também pode alterar a pressão arterial em gatos. A "hipertensão do jaleco branco" (alteração relatada em humanos que também ocorre em gatos) pode elevar a pressão arterial a níveis muito acima de 200 mm Hg, sendo que níveis normais variam de 104,5 a 159,3 mm Hg (RODAN, 2010).

Rand et al. (2002) foram capazes de estabelecer uma correlação entre luta, hiperglicemia de estresse e concentração de lactato plasmático, indicando que a hiperglicemia foi induzida, em parte, pelo aumento agudo na concentração plasmática de lactato. A concentração plasmática média de norepinefrina também aumentou significativamente após a indução de estresse agudo e foi associada com o desenvolvimento de hiperglicemia. Diferentemente da hiperglicemia por estresse agudo, que é reversível, o estresse crônico pode resultar na redução da sensibilidade à insulina, o que poderia ocasionar diabetes (ORSINI; BONDAN, 2006).

Outra anormalidade química do sangue em pacientes estressados é a hipocalemia causada pela liberação de epinefrina, que irá acarretar alterações na contagem sanguínea, incluindo leucocitose por neutrofilia e linfocitose e agregação plaquetária (RODAN, 2010). Com a ocorrência do estresse, algumas respostas hormonais podem alterar a concentração das células sanguíneas em cães, gatos e humanos. Diminuição da concentração de hemoglobina corpuscular média, aumento do hematócrito e de leucócitos totais podem ocorrer (KRITSEPI-KONSTANTINOU; OIKONOMIDIS, 2016).

Raskin, Latimer e Tvedten (2012) lembram que em gatos o *pool* marginal de leucócitos é de duas a três vezes o do *pool* circulante. Portanto, se essas células são mobilizadas da periferia circulante em resposta a medo, excitação ou exercício extenuante, a contagem principalmente de neutrófilos pode chegar a valores três a quatro vezes superiores aos limites de referência.

Em gatos que passaram por situações de estresse agudo pode-se encontrar um conjunto de alterações no leucograma, como leucocitose, neutrofilia, eosinofilia e linfocitose. Já no estresse crônico, como em casos de dor persistente ou ambientes estressantes, espera-se encontrar o leucograma de estresse, caracterizado por leucocitose, neutrofilia, eosinopenia e linfopenia (KOCIBA, 2004). A linfopenia grave e persistente pode indicar estresse severo e crônico ou falta de alívio da situação estressante (RASKIN; LATIMER; TVEDTEN, 2012)

O estresse pode aumentar a secreção de glicocorticóides, que suprimem a atividade do sistema imunológico (KARAGIANNIS, 2015). Os efeitos imunossupressores causados pelo estresse possibilitam infecções e fluxo sanguíneo alterado, podendo tornar os animais mais suscetíveis a doenças específicas, como úlceras gástricas e transtornos gastrointestinais como diarreia, vômito e anorexia (LEVINE, 2008).

Apesar de alguns gatos estarem bem adaptados a viver em confinamento, muitos expressam frustração e sinais de estresse crônico, particularmente em gaiolas em abrigos e laboratórios. Gourkow e Phillips (2015) citam estudos que associam impedimento da vida ao ar livre à piora de distúrbios de eliminação, dermatite psicogênica, pica (ingerir objetos) e agressão redirecionada a pessoas ou outros animais de estimação.

Em humanos, o estresse tem sido associado a diferentes distúrbios gastrointestinais, incluindo a síndrome intestinal inflamatória, úlcera péptica e refluxo gastroesofágico, tendo associações semelhantes sido relatadas em gatos. Em um estudo, quando um estressor estava relacionado ao isolamento ou confinamento do gato, foi associado a comportamentos como vômitos, diminuição do apetite ou diarreia intermitente (SCHWARTZ, 2002).

Como o estresse crônico tem um efeito negativo sobre o sistema imunológico, a ocorrência de doenças infecciosas pode ser usada como uma medida indireta de estresse. O herpesvírus felino, calicivírus felino e coronavírus felino foram associados ao estresse e são listados como vírus importantes infectando gatos (HELLARD et al., 2011).

A ativação de uma doença latente ou condição patológica já presente no corpo pode ocorrer, tendo o estresse um papel importante na reativação do herpesvírus felino (AMAT; CAMPS; MANTECA, 2015). Tanaka et al. (2012) relatam que gatos com altos níveis de estresse são quase cinco vezes mais propensos a desenvolver infecção do trato respiratório superior do que gatos não submetidos ao estresse. Outra doença viral, a peritonite infecciosa felina (PIF), desencadeada por uma mutação do coronavírus felino, também é relatada como associada ao estresse, já que foram detectadas situações estressantes que aumentaram a suscetibilidade de um animal à essa mutação (KARAGIANNIS, 2015).

Algumas alterações dermatológicas, como a dermatite atópica ou dermatite acral por lambedura em gatos podem ser desencadeadas pelo estresse crônico (AMAT;

CAMPS; MANTECA, 2015). A autolimpeza excessiva pode significar um desvio de comportamento, sendo muitas vezes uma reação imediata a conflitos, principalmente se o fator estressor é persistente (KARAGIANNIS, 2015). Na mesma proporção, a falta de cuidado com a pelagem e aparência desleixada podem indicar um problema médico, relacionado ao estresse ou ambos (ARHANT; WOGRITSCH; TROXLER, 2015). Em alguns estudos, a má qualidade da pelagem e a diminuição do comportamento de autolimpeza foi associada ao tamanho maior da colônia de gatos e ao número de indivíduos por estação de alimentação, indicando mais tensões sociais e menos acesso aos recursos. Portanto, a condição da pelagem deve ser monitorada como um indicador do bem-estar geral dos gatos (CONTRERAS et al., 2021).

Galuppi et al. (2013) analisaram os níveis de cortisol nas amostras de pelos e observaram que os gatos infectados com o fungo *Microsporum canis* apresentavam níveis significativamente mais elevados de cortisol em comparação com os gatos saudáveis, indicando que provavelmente condições de estresse crônico estejam envolvidas na manifestação dessa infecção.

A síndrome da hiperestesia felina é um distúrbio compulsivo que ocorre principalmente em resposta a fatores ambientais estressantes, como conflitos, frustração, ansiedade e excitação. Esses fatores ativam o hipotálamo e o sistema límbico, o que leva à ativação da atividade motora através dos gânglios basais, resultando nos sinais clínicos característicos (CIRIBASSI, 2009). Alterações dermatológicas de fundo bacteriano, fúngico ou alérgico, especialmente as que causem prurido, tornam a síndrome mais proeminente. Os principais sinais clínicos são mudanças comportamentais, como agressividade e vocalização excessiva e também manifestações físicas, como espasmos, auto-mutilação, lambedura excessiva e movimentos corporais anormais. Alguns gatos agem como se sentissem dor simplesmente por serem acariciados, especialmente na parte inferior das costas. No ápice dos sinais clínicos observados podem ocorrer até mesmo convulsões (AMENGUAL, 2016; LORIMIER, 2003).

Níveis aumentados de esteróides endógenos associados ao estresse crônico podem afetar a cognição, principalmente em gatos idosos, o que resultaria em maior sensibilidade a estímulos negativos no ambiente onde o gato vive (MILLS; KARAGIANNIS; ZULCH, 2014). A pesquisa desenvolvida por Sordo e Gunn-moore (2021) sugere que o estresse crônico pode contribuir para o declínio cognitivo e a progressão da doença em gatos com a síndrome da disfunção cognitiva. Gatos expostos

a altos níveis de estresse ao longo do tempo têm maior probabilidade de apresentar sinais mais pronunciados dessa condição, como anorexia, isolamento e perturbação dos hábitos de higiene.

Buffington, (2011) destaca o importante papel do estresse no desenvolvimento da cistite intersticial felina (CIF), que é o diagnóstico mais comum em gatos com doença do trato urinário inferior (DTUIF). Entre as suposições para essa ocorrência, estão a de que a camada de glicosaminoglicano da parede da vesícula urinária é mais fina em gatos com CIF e há uma ativação aumentada do sistema simpático nervoso, provocando a alteração da permeabilidade da vesícula urinária. Little (2016) também inclui o aumento do pH urinário como causa.

O aumento dos níveis sanguíneos de catecolaminas, liberadas durante o estresse, foram encontrados em gatos com CIF grave (WESTROPP; KASS; BUFFINGTON, 2006). Gatos com DTUIF geralmente também apresentam transtornos e problemas comportamentais que envolvem medo e agressão (BUFFINGTON et al., 2006). Um estudo conduzido por Gülersoy et al. (2023), no qual foi investigado o papel de biomarcadores de estresse nas doenças urinárias, constatou que altas concentrações de serotonina na urina estavam presentes em gatos com DTUIF, indicando a presença de estresse não apenas na CIF, mas também na cistite bacteriana. Outras conclusões do experimento foram as de que as concentrações de serotonina e dopamina na urina podem ser utilizadas para diagnosticar CIF, enquanto as concentrações séricas de dopamina podem ser usadas para diferenciar entre CIF e cistite bacteriana em gatos.

A demarcação com urina por gatos machos, assim como a eliminação inapropriada, algumas formas de agressão e uma série de transtornos compulsivos também podem se desenvolver como consequência de ambientes estressantes (AMAT; CAMPS; MANTECA, 2015).

2.6 Tratamento

Uma vez identificados os medos, estresse e ansiedades do paciente felino, esses devem ser tratados com o objetivo de aliviar os sinais clínicos causados. Na maioria das vezes, para um diagnóstico de fundo comportamental é necessária uma abordagem multimodal, associando a modificação do comportamento, manejo e enriquecimento ambiental, feromônios e medicamentos para o tratamento (RIGTERINK, 2022).

2.6.1 Manejo comportamental e ambiental

Conforme visto anteriormente nesse trabalho, os gatos de estimação mantêm muito do comportamento de seu ancestral selvagem *Felis lybica*, o gato selvagem africano (DRISCOLL et al., 2007). Como caçadores solitários, se comportam de forma que possibilite que eles cacem de forma segura e mantenham a sua integridade física para que consigam sobreviver (RODAN, et al., 2011). Os felinos desenvolveram mecanismos de autoproteção para que se sintam fora de perigo em seu território e um deles é se manter em um local familiar e sem intrusos, permitindo que possam controlar o ambiente. Nutrir essa sensação, mesmo que não seja exercida, faz o gato ficar mais confortável e reduz o seu estresse (RODAN; HEATH, 2015). Fornecer opções de refúgios para que o gato procure quando precisar se sentir seguro é bastante importante em situações de visitas de pessoas desconhecidas, por exemplo (RIGTERINK, 2022).

Muitas vezes, gatos que vivem exclusivamente em ambientes internos podem manifestar estresse devido à falta de atividades, a monotonia e a limitação. A adaptação dos gatos em viver em áreas internas depende tanto da qualidade desse ambiente quanto da capacidade do próprio gato em se adaptar às condições. Os gatos devem receber opções ambientais para fornecer a eles algum controle sobre o meio em que vivem, possibilitando que possam escolher se afastar da fonte do medo (LEVINE, 2018). Gatos são animais curiosos e ativos que necessitam de estímulos e oportunidades para brincar e explorar o ambiente. Quando privados dessas oportunidades, podem ficar entediados, ansiosos e estressados (BOL et al., 2017).

Embora as causas exatas do comportamento problemático em gatos nem sempre sejam claras, os princípios de modificação ambiental ainda podem ser aplicados para fornecer ao gato um ambiente mais adequado, reduzindo potencialmente o comportamento indesejado (HALLS, 2018). O enriquecimento ambiental consiste na modificação dos recintos frequentados pelo gato, a fim de aumentar suas oportunidades de mostrar comportamentos típicos da espécie e, assim, melhorar seu bem-estar. Para isso, é essencial compreender as necessidades ambientais específicas dos gatos e como eles interagem com o ambiente em que vivem. Essa técnica pode ser utilizada no tratamento de gatos estressados e ansiosos, embora não seja sempre eficaz em todas as situações (BUFFINGTON et al., 2006).

Ellis et al. (2013) publicaram diretrizes desenvolvidas por instituições internacionais de medicina felina com o objetivo de fornecer orientações para criar um

ambiente doméstico que atenda às necessidades comportamentais e espaciais dos gatos. De acordo com essas diretrizes, um ambiente enriquecedor para os gatos deve incluir recursos múltiplos e espaçados, como: áreas de descanso confortáveis, brinquedos interativos, caixas sanitárias com tamanho e localização adequada, brincadeiras que simulem o comportamento predatório, arranhadores, fontes de água fresca e áreas para escalar e se esconder, além de alimentação adequada e higiene do ambiente para garantir a saúde e o bem-estar do gato. O artigo também reforça a importância de os tutores promoverem interações previsíveis e positivas com os seus animais.

A falta de recursos ambientais pode levar a comportamentos destrutivos e agressivos. Isso ocorre porque esses recursos ajudam a satisfazer as necessidades naturais dos gatos, como arranhar, escalar e se esconder. Dessa forma, é importante fornecer aos gatos um ambiente rico em estímulos e recursos, incluindo espaço vertical para escalar, esconderijos, brinquedos interativos e postes para arranhar. Além disso, é importante que o tutor dedique tempo para brincar e interagir com os gatos, para ajudar a mantê-los fisicamente ativos e mentalmente estimulados (BOL, et al., 2017).

Com a implementação de modificações ambientais adequadas, os gatos podem se sentir mais confortáveis e seguros em seu ambiente interno. Isso pode melhorar significativamente sua qualidade de vida e bem-estar geral. No entanto é importante lembrar que cada gato é único e pode ter necessidades específicas e por isso a abordagem deve ser personalizada para atender às necessidades individuais de cada animal (HERRON, BUFFINGTON, 2010).

A modificação ambiental multimodal (MEMO) é uma técnica desenvolvida para o tratamento específico de gatos com cistite idiopática. Esse método consiste em colocar em prática uma série de mudanças no ambiente do gato para reduzir a probabilidade de ocorrência de episódios de cistite idiopática, diminuindo a ativação do sistema de resposta ao estresse. As mudanças incluem a educação do tutor sobre o comportamento e as necessidades do gato, bem como modificações no ambiente físico e na dieta do animal. Além disso, é importante considerar as interações do gato com outros animais e humanos nesse local.

Buffington et al. (2006) conduziram um estudo clínico para avaliar a eficácia do MEMO no manejo de gatos com cistite idiopática. O experimento mostrou que a implementação de mudanças no ambiente, incluindo modificações na dieta, no ambiente físico e nas interações sociais, foi capaz de reduzir significativamente a frequência de episódios de cistite idiopática nesses animais. Portanto, o MEMO pode ser uma

abordagem útil para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar de gatos com essa e até mesmo outras condições associadas ao estresse.

Identificar os gatilhos que levam o gato a demonstrar sinais de medo e ansiedade é essencial para a modificação comportamental. A partir disso, as técnicas de dessensibilização e contra condicionamento podem ser utilizadas, induzindo o gato a se sentir mais calmo ou positivo em relação a estímulos de medo (RIGTERINK, 2022). Para serem corretamente aplicadas, as técnicas de modificação de comportamento exigem uma adequada compreensão da teoria por trás do condicionamento clássico e operante e treinamento específico.

Os métodos de treinamento modernos se baseiam em reforço positivo ao invés do reforço negativo ou punição (HALLS, 2018). Ações positivas e previsíveis também podem auxiliar na retomada do bem-estar de gatos com problemas comportamentais e até mesmo físicos. Gourkow e Phillips (2015) demonstraram que a constância de afeto positivo pode inclusive diminuir a vulnerabilidade a infecções respiratórias superiores e estimular níveis mais altos de imunoglobulina A secretora (s-IgA - responsável por formar uma barreira na mucosa contra uma infinidade de agentes infecciosos) em gatos alojados em um abrigo.

2.6.2 Feromônios

A definição de feromônios ainda se encontra em debate, assim como a natureza exata dos produtos que são utilizados atualmente em feromonioterapia (HARGRAVE, 2014). Segundo Stowers e Marton (2005), feromônios são compostos químicos bioativos emitidos e detectados por animais da mesma espécie, influenciando o seu comportamento social e reprodutivo. Atualmente, apenas alguns feromônios de mamíferos foram identificados.

Assim como a definição, a percepção dos feromônios não é completamente entendida. A hipótese mais aceita é que ocorra uma estimulação do órgão vomeronasal ou órgão de Jacobson. Os feromônios desencadeiam uma resposta emocional inconsciente, sem a necessidade de maiores processamentos cognitivos, pois os neurônios do órgão vomeronasal se ligam principalmente ao sistema límbico, sem passar pelo córtex cerebral (HARGRAVE, 2014; MILLS, 2005).

A produção e secreção de feromônios ocorre em diferentes estruturas epiteliais e glândulas localizadas pelo corpo, mas parece se concentrar nas seguintes áreas: facial

(incluindo as regiões perioral e bochechas no gato e as orelhas no cão), os coxins das patas, glândulas mamárias, área perianal e urogenital. Nos gatos, cinco feromônios faciais diferentes, nomeados F1 a F5, já foram isolados das secreções sebáceas das bochechas, três das quais têm papel identificável na comunicação (MILLS, 2005).

Figura 3- Localização das glândulas odoríferas felinas

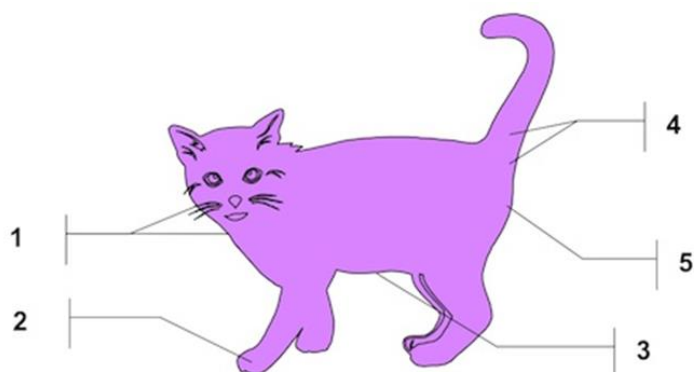
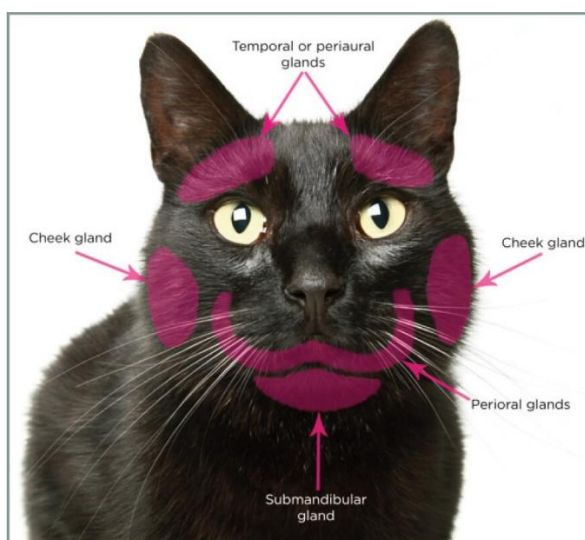


Diagrama dos locais que produzem odores espécie-específicos em gatos.

1. Área Facial 2. Coxins 3. Região Mamária 4. Região Perianal 5. Região Urogenital

Fonte: <https://www.cevavet.com.br/>

Figura 4 - Localização das glândulas faciais felinas



Fonte: Rodan et al. (2022)

O conceito de bem-estar do gato gira em torno da sua necessidade de manter uma percepção de controle sobre os recursos ambientais, incluindo um mapa olfativo

consistente, que permita que ele se oriente em seu ambiente. Parte do mapa olfativo do gato em relação a ambientes seguros para investigação, relaxamento e patrulhamento é criado através do uso dos próprios feromônios faciais e a capacidade de detectar e decodificar os feromônios faciais de outros animais e de humanos (HARGRAVE, 2014).

Através da fricção das glândulas localizadas na região das bochechas, a fração F3 é depositada pelos gatos em objetos e até em pessoas para ajudá-lo a administrar o espaço e estabilizá-lo emocionalmente. Essa fração foi sintetizada artificialmente e comercializada (Feliway®; Ceva Santé Animale) como um possível tratamento para comportamentos relacionados ao estresse em gatos (PEREIRA et al, 2015). Produtos de feromônios sintéticos contendo os mesmos compostos que os feromônios naturais podem provocar respostas específicas da espécie em gatos, melhorando assim a comunicação entre humanos e gatos e auxiliando no gerenciamento de problemas comportamentais felinos (VITALE, 2018). Os produtos comerciais são compostos por análogos artificiais das substâncias naturais produzidas e geralmente aplicados em concentrações maiores, podendo estimular o envolvimento do órgão vomeronasal. Existem boas evidências científicas sobre a eficácia dessas formulações sintéticas na gestão de uma série de problemas em animais domésticos (MILLS, 2005).

Até recentemente, a eficácia dos feromônios sintéticos no manejo de comportamentos problemáticos em gatos era uma área de pesquisa relativamente inexplorada, com a necessidade de uma metodologia de pesquisa mais rigorosa apenas recentemente reconhecida. O estudo sobre esses produtos e seu potencial impacto no comportamento e bem-estar dos gatos tornou-se uma área de interesse para os pesquisadores, que estão investigando a sua aplicação em vários contextos para influenciar positivamente o comportamento felino e melhorar seu bem-estar geral. A maioria das pesquisas científicas que examinaram a influência de feromônios sintéticos no comportamento de gatos foi focada na fração F3, pois é o análogo sintético felino comercializado há mais tempo no mercado (VITALE, 2018).

Além da redução de marcação territorial por urina e agressão entre gatos, o uso do spray Feliway® mostrou uma melhora no seu bem-estar no ambiente veterinário, atenuando o estresse no transporte até a clínica e durante consultas. Ainda, foi observado aumento do ato de autolimpeza, interesse pelo alimento e melhora no comportamento geral de gatos hospitalizados (PEREIRA et al, 2015; GUNN-MOORE; CAMERON, 2004; MILLS, 2005). Em uma investigação mais recente foram

examinados os níveis de cortisol salivar antes e depois do uso do difusor Feliway Classic® por 35 dias, que mostrou que os níveis de cortisol diminuíram para a maioria dos gatos (21 de 28 gatos, ou seja, 75%) após o tratamento (DA SILVA, et al., 2017).

Estudos também sugerem que o a fração sintética F3 pode ter um papel no manejo da cistite idiopática felina (CIF), já que auxilia na redução do estresse, responsável por desencadear a doença. A longo prazo foram observados menos dias afetados, recorrência e/ou menor gravidade da CIF (PEREIRA et al, 2015; MILLS, 2005; GUNN-MOORE, CAMERON, 2004).

Quando se optar pela feromonioterapia é necessário levar em consideração vários fatores, incluindo os locais de aplicação ou colocação no ambiente. Em casa, o ideal é que o spray ou o difusor do análogo sintético à fração F3 sejam utilizados nos locais em que o gato frequenta e passa a maior parte do tempo descansando. Na clínica veterinária o difusor pode ser conectado nos ambientes de consultório, internação e até na sala de espera, para acalmar pacientes especialmente estressados. Adicionalmente, o spray pode ser aplicado em cobertores e toalhas utilizados para a contenção e nas gaiolas da internação. É importante lembrar que cada gato pode ter uma reação diferente, dependendo das causas do problema comportamental ou das experiências ambientais vividas por esse indivíduo (VITALE, 2018).

2.6.3 Suplementos e fitoterápicos

O L-triptofano é um aminoácido essencial encontrado em muitos alimentos ricos em proteínas, incluindo carne, peixe e laticínios. Presente em muitos suplementos para uso humano e veterinário, esse nutriente é precursor da serotonina, um neurotransmissor capaz de modificar as respostas fisiológicas e comportamentais frente a determinados estímulos, que já demonstrou ter efeitos ansiolíticos em humanos e animais regulando o humor, o apetite e o sono (LANDSBERG et al., 2017). A alfa-casozepina é um peptídeo natural derivado da proteína do leite que demonstrou ter um efeito calmante em humanos. Estudos demonstram que a suplementação dietética com L-triptofano e alfa-casozepina pode ajudar a reduzir comportamentos relacionados ao estresse em gatos (BEATA et al, 2007).

Em um experimento realizado com 25 gatos que conviviam em residências com múltiplos felinos, Pereira, Fragoso e Pires (2010) concluíram que os animais que receberam uma dieta suplementada com L-triptofano apresentaram níveis

significativamente mais baixos de comportamentos relacionados ao estresse em comparação com gatos que não receberam a suplementação.

Beata et al. (2007) investigaram a eficácia de um produto comercial contendo alfa-casozepina na redução da ansiedade em gatos. Os animais que receberam o princípio ativo tiveram uma redução significativa nos comportamentos relacionados à ansiedade, como se esconder e evitar o contato com as pessoas, em comparação com os gatos que receberam placebo.

Em um outro trabalho, gatos alimentados com uma ração contendo alfacasozequina e L-triptofano por seis semanas mostraram níveis reduzidos de ansiedade e reações associadas ao medo em comparação com gatos alimentados com uma dieta controle (LANDSBERG et al., 2017). Esses mesmos compostos foram testados em gatos que apresentavam episódios recorrentes em um curto prazo de cistite idiopática felina (CIF). Naarden e Corbee (2019) demonstraram que gatos alimentados com uma dieta terapêutica para o trato urinário contendo alfacasozequina e L-triptofano tiveram uma taxa significativamente menor de recorrência de CIF em comparação com gatos alimentados com uma dieta controle. O estudo incluiu 67 gatos, e a taxa de recorrência de CIF foi de 3% no grupo de dieta terapêutica em comparação com 32% no grupo de controle após seis meses.

A influência de sinais químicos na vida social de gatos domésticos é uma consideração importante, especialmente em ambientes de confinamento, como abrigos de animais e residências com vários gatos. Nesses locais de convívio, é essencial fornecer aos gatos um ambiente seguro e protegido que minimize o estresse e promova interações sociais positivas (VITALE, 2018). A estimulação olfativa pode ser uma ótima forma para fazer isso. Ao entender o papel do cheiro no comportamento do gato e usar esse conhecimento em ambientes aplicados, podemos ajudar a melhorar o bem-estar dos animais que convivem nesse local (SHREVE; UDELL, 2017). O uso de *catnip* é um exemplo bem conhecido de enriquecimento olfativo, pois pode desencadear uma reação aparentemente prazerosa em gatos domésticos e na maioria dos felinos selvagens (BOL, et al., 2017).

O *catnip*, ou *Nepeta cataria*, é uma planta da família da menta, que possui a nepetalactona, identificada como o composto responsável pelo efeito em gatos. Estudos sugerem que a nepetalactona cis-trans pode ser o composto principal e possivelmente o único a que os gatos respondem, devido à sua alta concentração nas folhas secas de *catnip*. No entanto, outros produtos químicos encontrados no *catnip*, como

isodihidronepetalactona, trans-cis nepetalactona e actinidina, também podem ter efeitos potenciais no comportamento dos gatos. Bol et al. (2017) concluiu em seu experimento que os gatos também respondem a outras plantas como a videira prateada, a madressilva tatária e a raiz de valeriana. Acredita-se que as altas concentrações de actinidina nessas plantas expliquem essa reação.

A resposta dos gatos ao *catnip* é herdada geneticamente e afeta cerca de 70-80% dos felinos (ELLIS; WELLS, 2010). Esses animais exibem comportamentos como rolar, esfregar o queixo e a bochecha, balançar a cabeça, dar patadas, arranhar o chão, cheirar persistentemente, lambe e mastigar a fonte do *catnip* (Figura 5). Os efeitos iniciam imediatamente após a exposição e duram cerca de 5 a 15 minutos, seguidos por um período de não responsividade durante vários minutos (TODD, 1962, 1963). Algumas evidências mostram que a nepetalactona, o óleo essencial ativo no *catnip*, teria um forte efeito no sistema opióide dopaminérgico (BERNARDI, 2010). Hatch (1972) observou que o *catnip* parecia ter um efeito alucinógeno ou eufórico e chamou o conjunto de comportamentos que acompanhava sua administração de “a resposta do *catnip*”, que inclui cheirar, lambe, mastigar, morder e esfregar a face e o corpo.

Figura 5 – Gata roçando a face em uma folha de *catnip*



Fonte: arquivo pessoal

A reação dos gatos ao *catnip* pode ser dividida em duas categorias: ativa ou passiva, dependendo dos comportamentos exibidos pelos animais. Gatos adultos mostram principalmente comportamentos ativos, como rolar e se lambe, enquanto as respostas passivas são caracterizadas por menor atividade motora, vocalizações

reduzidas e mais tempo gasto em “postura de esfinge”. Comportamentos ativos são mais frequentemente observados em gatos com sistemas opioides totalmente desenvolvidos, tanto que filhotes com menos de 2 meses não exibem respostas ativas ao *catnip*. Isso sugere que a resposta à planta pode depender do desenvolvimento do sistema opioidérgico cerebral (ESPÍN-ITURBE et al., 2017).

Dois estudos demonstraram que a nepetalactona tem um efeito modulador do ácido gama aminobutírico (GABA), enquanto a actinidina pode inibir as monoaminoxidases (MAO) A e B, resultando em níveis aumentados de monoaminas cerebrais como dopamina e noradrenalina. A atividade do GABA pode ser a causa de respostas passivas, enquanto os níveis aumentados de monoaminas podem resultar em atividade neural aumentada e ser a causa de respostas ativas (DOS SANTOS PASSOS et al., 2013; TAMBE et al., 2016).

Embora a eficácia do uso de *catnip* como enriquecimento ambiental para gatos tenha sido alvo de opiniões divergentes, poderia ser uma adição positiva ao ambiente, promovendo qualidade de vida e menos estresse para gatos confinados (BERNACHON et al., 2015). Alguns estudos recentes sugerem que gatos expostos ao *catnip* exibem comportamentos indicativos de bem-estar, incluindo o aumento no ato de brincar e outras reações positivas. Além disso, parece que a estimulação olfativa pode ter um impacto significativo no comportamento de gatos de abrigos, e que intervenções como a adição de *catnip* podem ser uma estratégia eficaz para melhorar o bem-estar desses animais (ELLIS; WELLS, 2010). No entanto, é importante lembrar que a resposta ao *catnip* é altamente individual e que nem todos os gatos serão afetados da mesma maneira.

De acordo com Espín-Iturbe et al. (2017), as variações nas respostas dos gatos ao *catnip* são influenciadas por diferentes fatores. Os resultados da pesquisa indicaram que os gatos machos apresentam respostas mais ativas ao *catnip*, enquanto as gatas tendem a ter respostas mais passivas. Além disso, a castração precoce teve um impacto significativo na sensibilidade dos gatos à planta, com gatos castrados em idade precoce apresentando uma resposta reduzida. Essas descobertas destacam a importância de levar em consideração as diferenças individuais nas respostas dos gatos ao enriquecimento ambiental utilizando o *catnip*, e como essas respostas podem ser influenciadas por fatores como idade, sexo e castração.

2.6.5 Fármacos

As medicações psicoativas podem ser necessárias para auxiliar no alívio da ansiedade, especialmente nos casos em que não existam gatilhos claramente identificáveis ou quando os tutores são incapazes de fazer modificações comportamentais e/ou ambientais. Além do efeito ansiolítico, esses medicamentos podem ajudar a reduzir a impulsividade, os níveis de excitação e comportamentos compulsivos e com isso melhorar a capacidade de resposta ao tratamento comportamental (LEVINE, 2018). Ao favorecer a calma e o relaxamento, reduzir as emoções negativas e promover as positivas, essas drogas podem aumentar a receptividade do gato às técnicas de modificação de comportamento, permitindo que quebrem maus hábitos (SIMPSON; PAPICH, 2003).

O tratamento farmacológico deve ser utilizado de maneira criteriosa e racional, sempre considerando as opções de terapia comportamental e ambiental em primeiro lugar antes de se prescrever qualquer medicamento. A justificativa para o uso de medicamentos psicoativos na medicina comportamental é melhorar o bem-estar do animal e auxiliar o tutor e o próprio médico veterinário na gestão dos comportamentos problemáticos (DENENBERG; DUBÉ, 2018).

Uma avaliação completa do histórico clínico do paciente e exames laboratoriais são essenciais para garantir a segurança e eficácia do tratamento. Caso o animal seja idoso, sofra de qualquer anormalidade metabólica ou cardíaca ou esteja realizando um tratamento concomitante, recomenda-se cautela. O médico veterinário deve educar o tutor sobre os possíveis efeitos colaterais e orientá-lo a observar de perto o seu animal durante o processo, relatando qualquer reação exacerbada. É importante enfatizar que o tratamento com medicamentos não é uma solução rápida e definitiva, mas sim uma ferramenta que pode auxiliar no manejo das alterações comportamentais (OVERALL, 2004).

Os medicamentos psicoativos atuam no cérebro ao influenciarem diferentes neurotransmissores e seus receptores, através da regulação dos processos pré e pós-sinápticos, enzimáticos e de recaptção. Para o manejo de comportamentos problemáticos em felinos, os neurotransmissores mais comumente visados são as monoaminas (serotonina, dopamina e noradrenalina) e o ácido gama-aminobutírico (GABA), embora outros neurotransmissores como glutamato, substância P e acetilcolina também possam ser afetados. Vale ressaltar que muitos medicamentos

psicoativos podem afetar mais de um neurotransmissor, especialmente em doses elevadas, o que pode resultar em efeitos colaterais (DENENBERG; DUBÉ, 2018).

O processo dos neurotransmissores químicos altera a função de neurônios-alvo pós-sinápticos, afetando a expressão gênica. O neurotransmissor é considerado o primeiro mensageiro, que se liga ao seu receptor e causa a fabricação de um segundo mensageiro dentro da célula do neurônio pós-sináptico. O segundo mensageiro, por sua vez, forma a transcrição de fatores que ativam a RNA polimerase e o gene se transcreve em seu mRNA, levando à tradução da proteína correspondente, o que pode modificar o comportamento (SIMPSON; PAPICH, 2003).

As categorias de medicamentos mais comumente utilizadas na medicina veterinária comportamental incluem antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e tranquilizantes benzodiazepínicos. Os ADT agem aumentando os níveis de neurotransmissores noradrenalina e serotonina no cérebro, enquanto os ISRS agem inibindo seletivamente a recaptção de serotonina. Os benzodiazepínicos têm efeito ansiolítico e sedativo e agem no sistema GABAérgico (OVERALL, 2004). Em gatos, as classes de medicamentos mais comumente utilizadas são os ADT e ISRS (LEVINE, 2018).

2.6.5.1 Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)

Os ISRS funcionam bloqueando a bomba de recaptção no neurônio pré-sináptico, aumentando assim o nível de serotonina na fenda sináptica, tendo como alvo receptores específicos do subtipo 5-HT_{1A} (OVERALL, 2013). Eles também levam à uma diminuição em diferentes receptores serotoninérgicos em ambas as células pré e pós-sinápticas. Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos (ADT), apresentam efeito menor em outros neurotransmissores no cérebro, como dopamina, noradrenalina, acetilcolina e histamina. Isso explica a menor incidência e perfil de efeitos colaterais associados aos ISRS em comparação com os ADT (DENENBERG; DUBÉ, 2018). Usos comuns de ISRS em gatos incluem o tratamento contra ansiedade, medo, distúrbios compulsivos, impulsividade, alta excitação e marcação por urina.

Em gatos, a fluoxetina é fármaco mais utilizado dessa classe, conhecida por sua boa tolerabilidade e ampla margem de segurança (HART et al., 2005). Os efeitos colaterais dos ISRS podem ocorrer nos primeiros dias de tratamento e a ação desejada

da medicação pode levar aproximadamente de 3 a 4 semanas para começar a se manifestar (DENENBERG; DUBÉ, 2018).

2.6.5.2 Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Assim como os ISRS, os ADT inibem a recaptação da serotonina bloqueando a bomba de recaptação, mas são menos seletivos do que essa classe, afetando outros neurotransmissores como noradrenalina, acetilcolina e histamina. Os ADT também possuem atividade antagonista nos receptores alfa-1 e funcionam como anti-histamínicos e agentes anticolinérgicos. Consequentemente, eles têm maior probabilidade de efeitos colaterais e são menos potentes que os ISRS. A eficácia e os efeitos colaterais variam entre as medicações com base em seu perfil farmacológico (DENENBERG; DUBÉ, 2018; SIMPSON; PAPICH, 2003). Os gatos tendem a ser mais sensíveis a todos os ADT do que os cães porque a metabolização ocorre por glucuronidação, uma via para a qual os gatos têm menor capacidade metabólica (OVERALL, 2013).

Os ADT podem ser utilizados em gatos para controlar certas formas de agressão, eliminação inapropriada e marcação urinária, lambedura excessiva, ansiedade por separação, distúrbios de ansiedade em geral e vocalização excessiva. No entanto, devido ao tempo necessário para que os níveis farmacológicos adequados sejam atingidos no organismo e para que ocorra a modulação dos receptores afetados pelos ADT, os efeitos terapêuticos podem levar de 2 a 4 semanas para serem observados (SCHWARTZ, 2002; SIMPSON; PAPICH, 2003). Dois dos representantes dos ADT mais utilizados em felinos são a amitriptilina e a clomipramina, existindo diferentes variações na forma como essas drogas inibem os transmissores.

A amitriptilina é uma amina terciária com propriedades anticolinérgicas, anti-histamínicas, simpatolíticas, analgésicas e anti-inflamatórias e tem sido amplamente pesquisada em estudos clínicos (FORRESTER; TOWELL, 2015). Investigações realizadas em humanos, roedores e gatos sugerem que a amitriptilina atua inibindo a recaptação de serotonina e norepinefrina, o que leva a alterações nos sistemas de receptores de amina no cérebro. Além disso, ela atua como antagonista dos receptores muscarínicos, histamínicos, alfa-adrenérgicos, N-metil-D-aspartato e substância-P (KRUGER et al., 2003).

Em gatos, a amitriptilina é comumente utilizada para tratar distúrbios urinários, incluindo marcação por urina, eliminação inapropriada e cistite idiopática felina (CIF). Embora o mecanismo exato de ação não seja totalmente compreendido, uma teoria propõe que a amitriptilina estimula os receptores b-adrenérgicos no músculo liso da bexiga, resultando em uma diminuição da excitabilidade muscular e um aumento da capacidade do órgão. Isso pode reduzir os espasmos musculares e aliviar os sintomas dos distúrbios urinários (SIMPSON; PAPICH, 2003). A amitriptilina não parece ser benéfica para o manejo de gatos com CIF a curto prazo. No entanto, há evidências de que o uso prolongado (mínimo de semanas a meses) demonstrou eficácia no tratamento de manifestações graves e recorrentes dessa condição (FORRESTER; TOWELL, 2015).

Devido aos efeitos citados, a amitriptilina pode ser utilizada no tratamento de gatos com distúrbios de ansiedade e que ao mesmo tempo sofrem com dor crônica e síndromes inflamatórias (KRUGER et al., 2003). A maioria dos ADT tem alguns efeitos antipruriginosos e pode ajudar a aliviar a dor (OVERALL, 2013).

A clomipramina, outra amina terciária, é mais seletiva para bloquear a recaptação de 5-HT (5-hidroxitriptamina, receptor de serotonina), o que leva ao aumento da concentração dessa substância no cérebro (KRUGER et al., 2003). Além disso, também aumenta as concentrações de norepinefrina e dopamina por meio de um mecanismo semelhante. A clomipramina é bastante utilizada em felinos para a redução do comportamento de marcação urinária, por seu efeito ansiolítico que pode contribuir para tratar essa condição. No entanto, alguns estudos que avaliaram a recorrência desse comportamento encontraram casos de recidiva após a descontinuação da medicação. Isso sugere que o fármaco sozinho pode não ser suficiente para eliminar permanentemente o comportamento de marcação urinária, e fatores ou intervenções adicionais podem ser necessários (HART et al., 2005).

2.6.5.3 Outras classes medicamentosas utilizadas

Para situações de medos situacionais e agudos, como idas ao veterinário, viagens e alguns tipos de fobias, as medicações mais utilizadas em gatos são a gabapentina, da classe dos anticonvulsivantes, e a trazodona, da classe dos inibidores de recaptação de 5-HT e antagonistas alfa-2 (ERICKSON et al., 2021).

A gabapentina é o único medicamento da classe dos anticonvulsivantes empregado na terapia comportamental felina (OVERALL, 2013). É comumente

utilizado em gatos e outras espécies para diversos fins terapêuticos, inclusive no tratamento de dores crônicas e epilepsia (PANKRATZ, 2017). Além do uso ansiolítico para situações agudas como transtornos de ansiedade generalizada, transporte e fobias sociais, a gabapentina também pode ser útil como adjuvante de outros medicamentos, como os ISRS e ADT, no tratamento da ansiedade refratária, bem como em comportamentos compulsivos, como alopecia psicogênica ou hiperestesia felina (DENENBERG; DUBÉ, 2018).

O mecanismo exato pelo qual exerce seus efeitos ansiolíticos ainda não está claro, já que é estruturalmente um análogo do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), porém não imita o efeito do neurotransmissor nem seu metabolismo. Alguns dados sugerem que pode haver um efeito inibitório nos canais de cálcio controlados por voltagem nos tecidos neurais e de neurotransmissores excitatórios, como glutamato e noradrenalina (VAN HAAFTEN et al., 2016). Como resultado dessas modulações poderia ocorrer um aumento nos níveis de serotonina sérica (OVERALL, 2013). Outra hipótese é de que a redução da liberação de glutamato na amígdala levaria a uma diminuição da resposta de medo e da impulsividade (PANKRATZ et al., 2017).

Um experimento com 20 gatos conduzido por van Haaften et al. (2016) demonstrou que a administração de gabapentina antes de situações de transporte e exames veterinários reduziu sinais de estresse e agressividade, além de aumentar a tolerância dos animais em serem manipulados. Pankratz et al. (2017) confirmou que a gabapentina diminuiu as respostas ao medo em grupos de 53 gatos comunitários capturados para cirurgia de castração. Em 2021, Kruszka et al. investigaram os efeitos de uma dose de gabapentina em 55 gatos com histórico de agressividade relacionada ao medo durante a consulta veterinária em comparação com um grupo que recebeu placebo. Os escores de conformidade do grupo que recebeu a gabapentina foram significativamente maiores, demonstrando que a medicação pode reduzir o estresse agudo felino durante o exame físico, possibilitando uma avaliação mais completa do paciente.

A trazodona atua como um agonista/antagonista serotoninérgico misto, sem efeitos anticolinérgicos significativos, apresentando apenas uma atividade anti-histamínica moderada e antagonista dos receptores pós-sinápticos alfa-1-adrenérgicos (SIMPSON; PAPICH, 2003). Em animais, a trazodona atua seletivamente inibindo a absorção de serotonina nos sinaptossomas do cérebro, possuindo um forte antagonismo

nos receptores 5-HT 2A e um agonismo parcial nos receptores 5-HT 1A e 5HT 2C (STEVENSON et al., 2016). Em doses mais altas, esse fármaco bloqueia a recaptação de serotonina nos neurônios pré-sinápticos, sendo eficaz no tratamento da ansiedade, medo e impulsividade, com possíveis efeitos sedativos. Recentemente, tem sido utilizada conforme a necessidade para o tratamento de medos situacionais e fobias, como relacionados a visitas ao veterinário ou estresse durante viagens (DENENBERG; DUBÉ, 2018).

É importante salientar que a descontinuação gradual de qualquer tratamento com ISRS e ADT é recomendada para evitar manifestações de abstinência (SIMPSON; PAPICH, 2003). Ademais, antes de iniciar um novo medicamento, é recomendado discutir a possibilidade de um *washout* (intervalo sem medicamento) entre fármacos que aumentam a serotonina, para evitar a síndrome serotoninérgica (STELOW, 2022). Algumas condições que, além do estresse e ansiedade têm um componente físico relacionado, como dor ou prurido, podem necessitar da associação de duas ou mais medicações para o tratamento, citando como exemplos a lamedura psicogênica e a síndrome da hiperestesia felina. Nesses casos, também deve-se ter cuidado nas associações medicamentosas (AMENGUAL et al., 2016).

2.7 Redes de interação em um contexto biológico

As redes "PPI" (*Protein-Protein Interaction*) são estruturas que representam as interações entre proteínas de um organismo ou sistema biológico específico, construídas com base em processos celulares e vias metabólicas. Elas são representadas por nós (ou vértices) e as relações bioquímicas previstas entre elas por conexões (arestas ou setas). Os nós com muitas interações com outras proteínas na rede são chamados de *hubs* de proteínas e representam diferentes vias metabólicas ou de sinalização celular (WENG et al., 1999).

A estrutura geral de uma rede PPI refere-se às diversas características topológicas que a rede possui em termos de suas relações com seus nós e como estes são distribuídos no gráfico. De acordo com a teoria dos grafos, a estrutura topológica da rede PPI fornece informações fundamentais e diretas sobre a rede e está relacionada a funções biológicas. Ao combinar a estrutura topológica da rede PPI com o conhecimento biológico relevante, é possível obter uma ferramenta promissora para compreender os mecanismos biológicos das espécies (ASSENOV et al., 2007). Após

extrair as informações relevantes sobre as proteínas envolvidas, as proteínas identificadas nos estudos podem ser utilizadas na construção do grafo.

Os grafos são usados para modelar e analisar as interações entre proteínas, permitindo identificar as que possuem maior número de interações (proteínas *hub*) e o estudo das características da rede, o que torna possível elucidar sua importância nas funções biológicas. Eles fornecem uma representação visual e abstrata dos relacionamentos entre as proteínas, auxiliando na compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes, como por exemplo, relacionados ao estresse em gatos (SOSA et al., 2023).

As redes que representam sistemas biológicos, como vias metabólicas e sistemas celulares, têm natureza aleatória, o que significa que sua distribuição de grau (k) segue a lei $P(k) \propto k^{-\gamma}$ onde γ é o parâmetro da rede. Algumas proteínas de rede (chamadas proteínas *hub*) concentram-se em muitas interações, mantendo o centro da rede e conectando pequenas redes onde muitas proteínas interagem com apenas alguns vizinhos. As redes de organismos têm essa forte compatibilidade com ataques aleatórios que removem nós dentro delas, porque podem reorganizar e fechar rapidamente as lacunas deixadas por proteínas e interações excluídas. Em contraste, os ataques que se concentram em proteínas proteicas (aquelas que frequentemente interagem com proteínas vizinhas, conectando sub-redes, representando a base de diferentes processos celulares) são frequentemente fatais. Proteínas *hub* envolvidas na atividade de fatores patogênicos, por exemplo, podem ser alvo de pesquisas sobre a supressão da rede IBP, levando à identificação de novos alvos para intervenção terapêutica (CHANG, 2009).

Para caracterizar a rede PPI, alguns parâmetros podem ser calculados. O índice, também chamado de conectividade (k) de um nó mede o número de interações que esse nó tem com outros nós da rede PPI. Em uma rede aleatória, todos os números possuem o mesmo número de conexões, ou seja, o mesmo grau (k), o que os torna menos propensos a ataques aleatórios que removem nós da rede. Nas redes livres, ou seja, aquelas que representam processos biológicos, as proteínas concentram-se no maior número de interações da rede e o grau de distribuição depende da lei de potência.

A distribuição de grau $P(k)$ é indicativa da rede como um todo, indicando a probabilidade de um nó selecionado ter exatamente k relacionamentos. $P(k)$ é calculado contando os nós $N(k)$ e $k = 1, 2, 3, 4 \dots$ e dividindo esse total pelo número de nós N . Este parâmetro é usado para definir o tipo de rede PPI, indicando se a rede é hierárquica, líder (sem estatísticas) ou seguinte (WENG et al., 1999).

O índice de agrupamento, C , de um nó se refere a como os vizinhos do nó estão conectados à rede PPI, medindo assim a conectividade da região do nó (proteínas com as quais ele interage). A equação global é a média dos agregados da rede que leva em consideração todos os nós e seus valores agregados individuais. O número de clusters de uma rede refere-se à tendência das proteínas da rede de formar clusters conectados entre si. As estatísticas de cluster também são uma forma de avaliar as propriedades estruturais de uma rede PPI (ASSENOV et al., 2007).

O grau de identificação, L , refere-se ao número de relacionamentos mais próximos entre dois nós da rede e é obtido a partir da média dos pares de nós da rede. Em outras palavras, é a rede de rede que se refere à divisão entre os dois vértices da rede, que representa a “velocidade” das informações que trafegam pela rede PPI. A distância ou tamanho do caminho entre dois nós refere-se ao número de links que separam esses dois nós na rede PPI, seu "caminho". O caminho mais curto refere-se ao caminho com menor quantidade de tráfego, ou seja, representa o caminho mais rápido entre os dois nós envolvidos. A distância máxima entre quaisquer dois nós na rede é dada pelo diâmetro da rede, d . Raman (2010) determina que também pode ser considerado como o comprimento do caminho mais curto na rede PPI. A convergência (centralidade) da rede PPI é uma das mais utilizadas e refere-se ao tamanho do vértice (nó) na rede.

A conectividade do vizinho representa o grau (k) dos vizinhos mais próximos de um nó. Na rede PPI, os vizinhos dos nodos são proteínas que interagem com o nodo a longa distância, muitas vezes refletindo as funções biológicas dessas proteínas em processos celulares e vias metabólicas na célula. Essa propriedade pode ser usada para determinar a função de proteínas desconhecidas, uma vez que as proteínas que interagem com a rede PPI geralmente têm funções de suporte, ligação ou regulação, criando diferentes complexos estruturais.

Barabási e Albert (1999) determinaram que a probabilidade $P(k)$ em um vértice (nó) da rede interagindo com k outros vértices cai como uma lei de potência $P(k) \sim k^{-\gamma}$ onde γ corresponde a e o expoente do rede, conforme descrito anteriormente. Essa relação é baseada em duas características principais da rede IPP atual: 1) a capacidade de adicionar novos nós adicionados à rede (que em biologia se refere à inserção de novos genes e proteínas em vias metabólicas e pontuação) e 2) a preferência conectar-se a novos nós em sub-redes com maiores conexões. O comportamento observado na rede ilimitada pode explicar a evolução da complexidade da rede metabólica de moléculas

simples com poucas interações para diferentes projeções celulares com maquinaria celular complexa.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

O presente trabalho possui como objetivo geral identificar e avaliar as principais alterações clínicas e comportamentais provocadas pelo estresse agudo e crônico em gatos domésticos, bem como os tratamentos mais comumente empregados.

3.2. Objetivos específicos

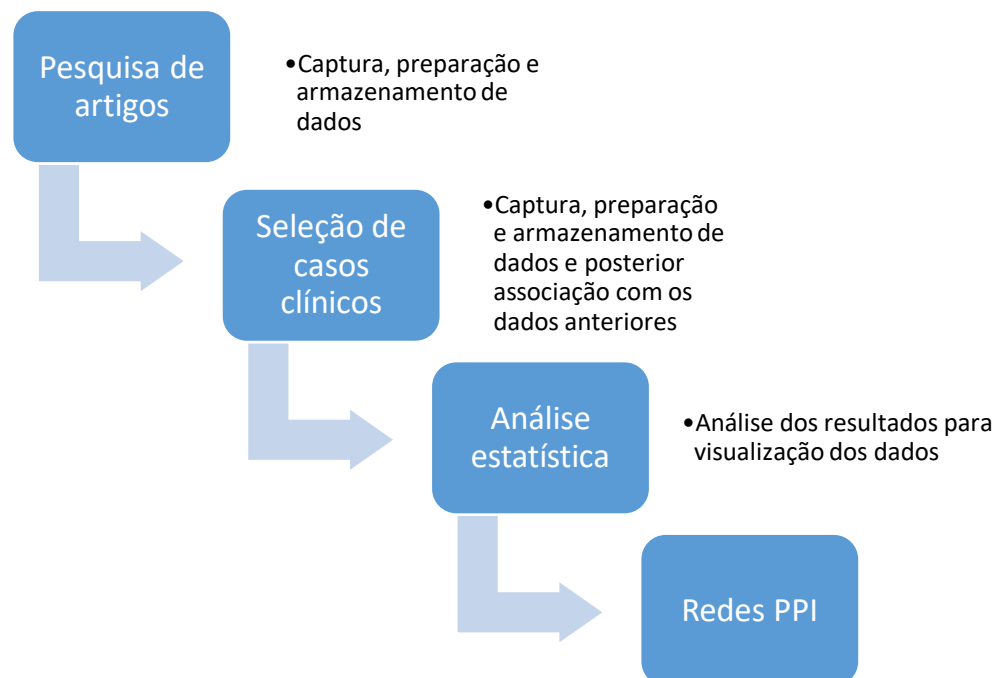
- Realizar uma revisão sistemática sobre o tema;
- Relacionar casos clínicos de pacientes atendidos com os relatados na literatura;
- Desenvolver uma análise estatística e redes de interação com os principais dados encontrados;
- Identificar potenciais tratamentos que poderiam ser empregados, mas que carecem de mais pesquisas científicas.

4. Metodologia

Este trabalho foi conduzido em 4 etapas distintas para alcançar seus objetivos: (I) pesquisa inicial para obtenção do banco de dados; (II) seleção de casos clínicos e posterior correlação com a literatura existente; (III) análise estatística dos dados clínicos coletados; (IV) construção das redes de interação proteína-proteína (PPI) para os princípios ativos identificados.

A figura 6 demonstra o fluxograma metodológico visualmente.

Figura 6 – Fluxograma metodológico



Fonte: Elaborado pelos autores

4.1 Pesquisa para revisão sistemática

A revisão sistemática foi orientada pelas exigências da declaração *Preferred Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Primeiramente, empreendeu-se pesquisa aprofundada para realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as principais alterações comportamentais provocadas pelo estresse agudo e crônico em gatos domésticos, bem como os tratamentos mais comumente empregados.

Para desenvolver a revisão sistemática, inicialmente foi inquerida a seguinte pergunta: “Qual o impacto do estresse na saúde de gatos domésticos e possibilidades de tratamentos utilizadas?” A partir desse questionamento, iniciou-se a pesquisa em bancos de dados.

A pesquisa dos artigos foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando a funcionalidade de busca avançada. Para isso, a string de consulta foi construída com base nos termos selecionados: “Chronic stress” OR “Stress” OR “Stress response” OR “Acute stress” OR “Stress treatment” OR “Anxiety” AND “Cats” [MeSH Terms].

Na seleção dos artigos, foi aplicado um filtro que restringiu a busca a trabalhos publicados nos últimos 15 anos. Os artigos resultantes passaram por uma análise inicial, na qual os títulos e resumos foram examinados, aplicando critérios específicos de inclusão. Primeiramente, era necessário que os artigos mencionassem doenças, síndromes ou condições clínicas em gatos comprovadamente relacionadas ao estresse. Além disso, os artigos precisavam abordar algum tipo de tratamento para as condições mencionadas anteriormente, incluindo o medicamentoso, comportamental, com suplementos ou fitoterápicos.

Após a aplicação desses critérios, uma nova seleção dos artigos foi realizada, com cada um deles sendo minuciosamente lido e analisado para a determinação de quais se encaixavam na temática desejada. Durante esse processo, foram excluídos artigos que se concentravam exclusivamente em estratégias para evitar o estresse durante o manejo de animais, sem discutir as consequências do estresse. Artigos que apresentavam resultados inconclusivos ou que tratavam de revisões sistemáticas também foram eliminados da pesquisa.

Passado essa avaliação, os dados dos artigos selecionados foram extraídos e compilados em uma planilha para análise (Figura 7). O principal quesito avaliado nos artigos selecionados para a revisão sistemática foi a parte de tratamentos, que foi categorizada em três grupos distintos: comportamental, medicamentoso e suplementos.

Figura 7 - Quadro parcial de dados dos artigos selecionados para a revisão sistemática

ARTIGO	Autores	Key Words	ANO	Tipo	Problemas abordad	Possíveis causas	Objetivo	Número de gatos
Comparison of acute versus chronic stress responses to different housing's systems of cats	Fazio, et al.	Cat; Cortisol; Blood count; Functional parameters; Housing's system	2017	Experimental	Níveis de cortisol e outros parâmetros hematológicos para avaliar a resposta a estresse em gatos em 2 ambientes diferentes	O cortisol representa o glicocorticoide mais importante encontrado nos felinos e é frequentemente usado como marcador padrão na pesquisa de estresse	Comparar os padrões suprarrenais e hematológicos de gatos, levando em consideração os efeitos de diferentes ambientes	50 r
Cortisol levels in cats' hair in presence or absence of <i>Microsporium canis</i> infection	Galuppi et al.	<i>Microsporium canis</i> ; CFU; Cortisol in hair; Cats	2013	Experimental	Relação do estresse crônico com a manifestação clínica da dermatofitose	Altos níveis de glicocorticoídes podem diminuir a imunidade mediada por células, de modo que o estresse crônico pode aumentar a suscetibilidade do hospedeiro a várias doenças infecciosas ou parasitárias que requerem uma resposta mediada por células	Realizar uma triagem preliminar para avaliar a concentração de cortisol em pêlos de gatos domésticos utilizando a técnica de radioimunoensaio (RIA) na presença ou ausência de infecções por <i>Microsporium canis</i>	245 r
Descriptive epidemiology of feline upper respiratory	Dinnage et al.		2009	Experimental	A doença do trato respiratório superior	Após a infecção inicial por herpesvírus, 80 a 100% dos	Estimar a incidência geral e específica de	2.834 r

Fonte: Elaborado pelos autores

4.2 Análise de casos clínicos

Após a revisão sistemática, optou-se por fazer um estudo local no consultório veterinário da pesquisadora, que realiza atendimento exclusivo a felinos. Procedeu-se com a seleção dos casos clínicos observados, realizada por amostras de conveniência. O método utilizado foi prático e não aleatório, onde foram incluídos pacientes felinos com base em características específicas, como diagnóstico de doenças associadas ao estresse, histórico clínico relevante e disponibilidade de registros completos e atualizados. O período de coleta ocorreu de 01 a 31 de agosto de 2022 e um total de 118 gatos foi selecionado.

Os dados foram coletados a partir dos prontuários médicos dos pacientes, incluindo informações sobre exames físicos, resultados laboratoriais, diagnósticos, tratamentos prescritos, respostas ao tratamento, sinais clínicos observados, entre outros dados clínicos relevantes. A seleção dos pacientes felinos para esta inclusão foi fundamentada nos sinais clínicos apresentados e histórico, relatados pelos responsáveis. Posteriormente, a realização de exames diagnósticos descartou causas estritamente físicas, classificando esses gatos como portadores de condições comportamentais ou psicossomáticas.

As informações coletadas foram registradas em planilhas e, em seguida, os pacientes foram categorizados de acordo com o tipo de alteração identificada, sinais clínicos apresentados, tratamentos prescritos (se medicamentoso, com suplementos ou comportamental), se apresentavam estresse agudo ou crônico e qual o desfecho do caso (Figuras 8 e 9).

Figura 8 - Quadro parcial de pacientes selecionados para a análise de casos clínicos

Cistite idiopática	Eliminação inapropriada	Alterações dermatológicas (lambedura e coceira psicogênica)	Estresse crônico	Estresse agudo	Agressividade	Hiperestesia
Gato 1 C	Gato 1 EI	Gato 1 D	Gato 1 EC	Gato 1 EA	Gato 6 A	Gato 15 H
Gato 2 C	Gato 2 EI	Gato 2 D	Gato 2 EC	Gato 2 EA	Gato 7 A	Gato 16 H
Gato 3 C	Gato 3 EI	Gato 3 D	Gato 3 EC	Gato 3 EA	Gato 8 A	Gato 17 H
Gato 4 C	Gato 4 EI	Gato 4 D	Gato 4 EC	Gato 4 EA	Gato 9 A	Gato 18 H
Gato 5 C	Gato 5 EI	Gato 5 D	Gato 5 EC	Gato 5 EA	Gato 10 A	Gato 19 H
Gato 6 C	Gato 6 EI	Gato 6 D	Gato 6 EC	Gato 6 - EA	Gato 11 A	
Gato 7 C	Gato 7 EI	Gato 7 D	Gato 7 EC	Gato 7 EA	Gato 12 A	
Gato 8 C	Gato 8 EI	Gato 8 D	Gato 8 EC	Gato 8 EA	Gato 13 A	
Gato 9 C	Gato 9 EI	Gato 9 D	Gato 9 EC	Gato 9 - EA	Gato 14 A	
Gato 10 C		Gato 10 D	Gato 10 EC	Gato 10 EA	Gato 15 A	
Gato 11 C		Gato 11 D	Gato 11 EC	Gato 11 EA	Gato 16 A	
Gato 12 C		Gato 12 D	Gato 12 EC	Gato 12 EA	Gato 17 A	

Fonte: Elaborado pelos autores

Figura 9 - Quadro parcial de dados dos pacientes selecionados para a análise de casos clínicos

Periúria	Estrangúria	Alterações laboratoriais	Medo e ansiedade (situações com estresse agudo)	Estresse crônico	Tto medicamentoso	AINE
Sim	Sim	n/a	Sim	Não	Sim	Sim
Sim	Sim	n/a	Sim	Não	Sim	Sim
Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sim	Sim	n/a	Sim	Não	Sim	Sim
Sim	Sim	n/a	Sim	Não	Sim	Sim
Sim	Sim	n/a	Sim	Sim	Não	Não
Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sim	Sim	n/a	Sim	Sim	Sim	Sim
Sim	Sim	n/a	Sim	Não	Sim	Sim
Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Fonte: Elaborado pelos autores

A seguir, as variáveis foram submetidas a análises estatísticas apropriadas para um melhor entendimento sobre as características clínicas e terapêuticas dos pacientes felinos selecionados. Esse processo foi realizado por meio da aplicação do teste estatístico qui-quadrado para independência, também chamado de teste qui-quadrado de Pearson ou teste qui-quadrado de associação, empregado para descobrir se existe uma relação entre duas variáveis categóricas. Para evitar o uso inadequado do teste, as variáveis categóricas foram agrupadas em quantidade menor de grupos e adicionalmente, foi utilizado o teste exato de Fisher para tabelas de dupla entrada e qui-quadrado de Pearson de razão de verossimilhança máxima para tabelas com outras dimensões (KIM, 2017). Esses resultados foram inseridos em tabelas.

O teste do qui-quadrado é uma técnica estatística utilizada para verificar se existe uma associação significativa entre duas variáveis categóricas em uma amostra de dados, mas que não possuem uma ordem natural. Ele compara as frequências observadas em uma tabela de contingência (também chamada de tabela cruzada) com as frequências esperadas, caso não haja associação entre as variáveis.

A hipótese nula do teste do qui-quadrado é que não há associação significativa entre as variáveis, ou seja, as frequências observadas são iguais às frequências esperadas. Se o valor p (probabilidade) obtido no teste for menor que um nível de significância pré-determinado (geralmente 0,05), então rejeita-se a hipótese nula, concluindo-se que existe uma associação significativa entre as variáveis. Caso contrário, não há evidências suficientes para rejeitar a hipótese nula, indicando que não há associação significativa. O teste do qui-quadrado não indica a direção ou a força da associação entre as variáveis, apenas se ela é estatisticamente significativa ou não (KIM, 2017).

Os valores de p indicam a significância estatística das associações entre as variáveis. Um valor de p menor que 0,05 ($p < 0,05$) é geralmente considerado estatisticamente significativo, o que indica que existe uma associação significativa entre as variáveis. Já um valor de p maior que 0,05 ($p > 0,05$) indica que não há evidências suficientes para estabelecer uma associação significativa entre as variáveis.

O teste exato de Fisher, também conhecido como teste exato de probabilidade, é uma técnica estatística não paramétrica utilizada para testar a independência entre duas variáveis categóricas em uma tabela de contingência. Assim como o teste do qui-quadrado, o teste exato de Fisher é aplicado quando as variáveis em análise são categóricas e não possuem uma ordem natural. Esse teste é especialmente útil quando se trabalha com amostras pequenas, em que as frequências esperadas podem ser muito baixas e a aproximação usada no teste do qui-quadrado pode se tornar imprecisa. Dessa forma, fornece resultados mais precisos para amostras com poucos dados.

Assim como no teste do qui-quadrado, a hipótese nula do teste exato de Fisher é que não há associação significativa entre as variáveis categóricas. Se o valor- p obtido no teste exato de Fisher for menor que o nível de significância pré-determinado (geralmente 0,05), então rejeita-se a hipótese nula, concluindo-se que existe uma associação significativa entre as variáveis. Caso contrário, não há evidências suficientes para rejeitar a hipótese nula

A principal diferença entre o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher está na forma como os valores esperados são calculados (KIM, 2017; SHAN, G.; GERSTENBERGER, 2016).

4.3 Construção das redes de interação proteína-proteína

Como o objetivo deste trabalho de pesquisa era analisar os tratamentos, estes foram correlacionados com a literatura existente. Com base nos resultados obtidos, desenvolveram-se redes de interação proteína-proteína para os princípios ativos identificados.

A construção de grafos foi utilizada no estudo em questão para identificar as interações entre as proteínas relacionadas ao tratamento do estresse em gatos. Os grafos são estruturas matemáticas que permitem representar e codificar os relacionamentos entre os pares de proteínas de forma abstrata.

Para a construção dos grafos, foram utilizados os termos dos princípios ativos mais citados nos tratamentos medicamentosos utilizados nos casos clínicos selecionados, como "L-tryptophan", "Catnip", "Feline pheromone", "Nepetalactone", "Phytotherapy", "F3 fraction feline", "Amitriptyline", "Fluoxetine" e "Gabapentin". Esses termos foram submetidos ao banco de dados STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) para a construção das redes de interação preditas.

O STRING é um banco de dados que reúne uma ampla variedade de informações sobre interações proteína-proteína em várias espécies, incluindo informações específicas sobre gatos. Ele utiliza uma pontuação baseada em diferentes associações para prever essas interações, as quais são derivadas de dados experimentais, de outros bancos de dados e da literatura científica, nesse caso o PubMed. A ferramenta STRING é valiosa para explorar a função e as interações de proteínas em um contexto celular e pode ajudar a identificar proteínas-chave e vias de sinalização envolvidas em eventos biológicos específicos. A plataforma Cytoscape oferece uma ampla gama de recursos para análise de diferentes tipos de redes biológicas, incluindo redes de regulação gênica e redes metabólicas (SHANNON et al., 2003).

Essas associações validam determinada interação presente na rede PPI, cada interação recebe uma pontuação individual. As interações que são suportadas por dados

experimentais são atribuídas a uma pontuação de confiabilidade mais alta pelo STRING, visto que foram diretamente confirmadas em experimentos realizados em laboratório. Por outro lado, as interações baseadas em informações de localização genômica dos genes envolvidos recebem uma pontuação de confiabilidade menor. Essas interações são preditas com base em associações genômicas, mas não têm validação experimental direta (SZKLARCZYK et al., 2014).

Além disso, o STRING também fornece informações gerais sobre a natureza das associações presentes no banco de dados PPI. Essas informações auxiliam os pesquisadores na interpretação e compreensão da rede, bem como na avaliação da qualidade e confiabilidade das interações.

As redes foram visualizadas no *Cytoscape* para análise das características individuais de cada rede e seus fatores associados. *Cytoscape* é um programa de software usado para visualizar redes de interação proteína-proteína e é usado em bancos de dados relacionais, incluindo STRING (SHANNON et al., 2003). Como o *Cytoscape* suporta diferentes algoritmos para verificação e análise de redes PPI, muitos plugins gratuitos foram desenvolvidos ao longo dos anos com diferentes objetivos e metas, aumentando o poder de análise do programa base. Dentre esses plugins, o mais utilizado e já incluso na versão do *Cytoscape* é o *Network Analyzer* (ASSENOV et al., 2007) que permite verificar os parâmetros topológicos da rede PPI visível. O plugin *Network Analyzer* foi usado para analisar os parâmetros da topologia da rede.

O grau de conectividade (k), centralidade intermediária (BC), centralidade de proximidade (CC), centralidade de autovetor (EC) e excentricidade são medidas fundamentais dos nós na teoria de redes. Em uma rede PPI, as proteínas *hubs* são consideradas cruciais, pois podem estar associadas a genes causadores de doenças. Por outro lado, os nós com alta BC, denominados *bottlenecks* (estrangulamentos), tendem a indicar genes essenciais, sendo comparáveis a cruzamentos ou pontes amplamente utilizados em grandes rodovias. Neste estudo, o foco principal concentrou-se nos *hubs* ou *bottlenecks* que eram centrais para a rede PPI. Foram identificadas as proteínas com alto grau (k) como proteínas-chave e considerada a sub-rede formada por essas como a estrutura fundamental para investigar as vias de sinalização envolvidas nos tratamentos de doenças associadas ao estresse em gatos.

5. Resultados

5.1 Revisão sistemática

Conforme demonstrado pela Figura 10, na pesquisa realizada no PubMed inicialmente foram obtidos 1.518 resultados, que passaram por um processo de seleção e avaliação. Ao aplicar um filtro para incluir apenas trabalhos publicados nos últimos 15 anos, o número de artigos foi reduzido para 418. Em seguida, os títulos e resumos desses artigos foram lidos e avaliados de acordo com critérios pré-estabelecidos, resultando em 210 artigos que foram selecionados para leitura completa. Após a leitura completa, avaliando a compatibilidade com o tema proposto, foram incluídos 89 artigos na revisão sistemática. Esses 89 trabalhos atenderam aos critérios de inclusão e foram considerados relevantes para a pesquisa em questão.

A avaliação dos tratamentos foi o critério central nos artigos escolhidos para a revisão sistemática. As informações contidas nos estudos foram categorizadas da seguinte forma:

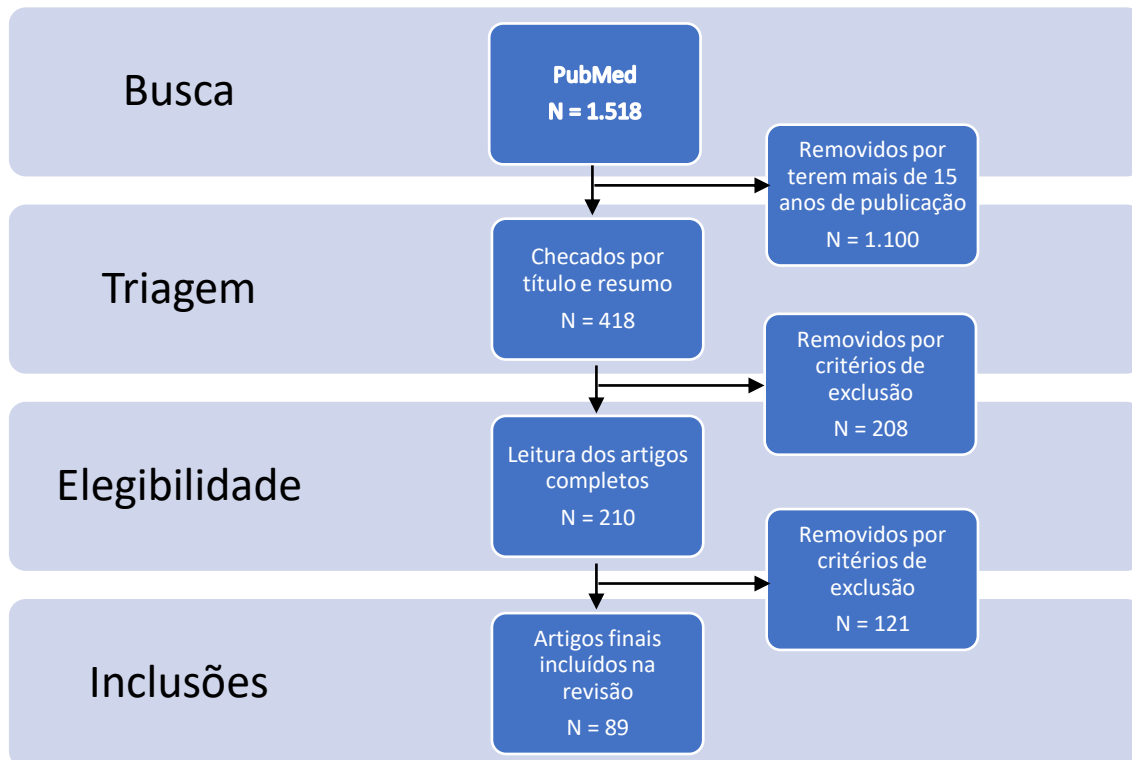
1. Tratamentos comportamentais: nesta categoria, os estudos investigaram intervenções que envolvem mudanças visando reduzir e gerenciar o estresse e ansiedade nos animais afetados por meio de abordagens comportamentais. Dos 89, 37 artigos relataram utilizar a terapia comportamental.

2. Tratamentos medicamentosos: nessa categoria, o uso de medicamentos ou drogas para tratar uma condição específica ou reduzir o medo e ansiedade foi investigado. Isso inclui estudos clínicos com medicamentos, ensaios controlados randomizados e outras pesquisas relacionadas ao uso de substâncias químicas para tratar doenças ou sintomas relacionados ao estresse em gatos. Dos 89, 29 artigos relataram a utilização de tratamento medicamentoso, dentre os quais as drogas mais citadas foram a amitriptilina, a fluoxetina e a gabapentina.

3. Suplementos: essa categoria engloba estudos que investigam o uso de suplementos, como nutracêuticos, feromônios e fitoterápicos, avaliando a eficácia em diferentes contextos clínicos ou populacionais. Dos 89, 23 artigos relataram a utilização

de suplementos como auxiliar nos tratamentos, dentre os quais os mais citados foram feromônios sintéticos e *catnip*.

Figura 10 – Resultados da seleção de artigos



Fonte: Elaborado pelos autores

5.2 Dados dos pacientes

Após a classificação dos casos clínicos selecionados em planilhas, conforme demonstrado pela Tabela 1, foram obtidos os seguintes resultados: no grupo de casos relacionados a alterações dermatológicas decorrentes do estresse ou hipertestesia felina, um total de 19 gatos foi diagnosticado. Desses, 16 foram tratados com suplementos, que incluíam nutracêuticos, feromônios, fitoterápicos e homeopatia. Além disso, 17 gatos receberam tratamento por meio de terapia comportamental, e 10 foram tratados com fármacos, incluindo medicamentos orais e tópicos.

Em relação às alterações gastrointestinais decorrentes do estresse, um total de 8 gatos foi diagnosticado. Todos esses gatos foram tratados com suplementos, que incluíam nutracêuticos, feromônios, fitoterápicos e homeopatia. Além disso, todos os 8

gatos receberam tratamento por meio de terapia comportamental, enquanto 7 foram tratados com fármacos.

No caso da cistite idiopática, um total de 13 gatos foi diagnosticado. Destes, 12 receberam tratamento com suplementos, que incluíam nutracêuticos, feromônios, fitoterápicos e homeopatia. Além disso, todos os 13 gatos foram tratados com terapia comportamental, e 12 receberam tratamento com fármacos.

No grupo relacionado à eliminação inapropriada ou agressividade, um total de 24 gatos foi diagnosticado. Desses, 13 foram tratados com suplementos, que incluíam nutracêuticos, feromônios, fitoterápicos e homeopatia. Além disso, todos os 13 gatos receberam tratamento por meio de terapia comportamental, e 14 foram tratados com fármacos.

Por fim, no grupo relacionado à reativação viral devido a episódios estressantes, um total de 11 gatos foi diagnosticado. Desses, 10 receberam tratamento com suplementos, que incluíam nutracêuticos, feromônios, fitoterápicos e homeopatia. Além disso, 4 gatos foram tratados com terapia comportamental, e 11 receberam tratamento com fármacos.

Os suplementos mais frequentemente utilizados foram homeopatia, nutracêuticos e catnip, enquanto os fármacos mais comuns incluíam amitriptilina, gabapentina e fluoxetina.

Tabela 1. Resultados após a classificação dos casos clínicos.

(continua)

Caso clínico	Gatos diagnosticados	Suplementos	Terapia comportamental	Fármacos
Alterações dermatológicas/ Hipertestesia felina	19	16	17	10
Alterações gastrointestinais	8	8	8	7

Cistite idiopática	13	12	13	12
Eliminação inapropriada/ Agressividade	24	13	13	14
Reativação viral	11	10	4	11

5.3 Teste de Hipóteses para as variáveis qualitativas

As variáveis “Desfecho”, “Estresse Agudo” e “Estresse Crônico”, foram avaliadas em relação a sua associação com todas as outras variáveis”. As análises consideraram um nível de significância $< 0,05$ para o erro tipo I, sendo que a hipótese nula assume que não há associação entre as variáveis.

Os resultados são expressos em valores absolutos (n) e frequências relativas (%). A frequência relativa representa a proporção de casos em relação ao total de casos válidos (excluindo os valores faltantes). Abaixo estão listadas as tabelas que apresentaram valores de p com significância.

A tabela 2 apresenta informações sobre a frequência de desfechos clínicos e tratamentos em gatos com cistite idiopática, com um total de 13 casos (n=13). As variáveis analisadas incluem hematúria, disúria, polaciúria, periúria, estranguria, alterações laboratoriais, medo e ansiedade em situações com estresse agudo, estresse crônico, tratamento medicamentoso, uso de AINES (anti-inflamatórios não estereoidais), tratamento com suplementos, uso de amitriptilina, fitoterápicos/homeopatia, uso de feromônios e nutracêuticos, além de tratamento comportamental.

Nessa categoria, a tabela com a variável “Desfecho” não teve nenhum valor de p com significância e a tabela com a variável "Estresse Agudo" foi omitida, pois todas as respostas foram “Sim”, impossibilitando o cálculo do valor de p em relação às demais variáveis.

O valor de p com significância considerando a variável “Estresse crônico” foi referente à variável alterações laboratoriais.

Tabela 2. Análise de Estresse Crônico em gatos com Cistite Idiopática (n=13).

(continua)

			Estresse Crônico				Valor p*
	n	%	Sim n=8		Não n=5		
Hematúria			n	%	n	%	1,00
Sim	12	92,3	7	87,5	5	100	
Não	1	7,7	1	12,5	0	0	
Disúria							-
Sim	13	100	8	100	5	100	
Não	0	0	0	0	0	0	
Polaciúria							-
Sim	13	100	8	100	5	100	
Não	0	0	0	0	0	0	
Periúria							-
Sim	13	100	8	100	5	100	
Não	0	0	0	0	0	0	
Estrangúria							-
Sim	13	100	8	100	5	100	
Não	0	0	0	0	0	0	
Alterações Laboratoriais							0,021
Sim	6	46,15	6	75	0	0	
Não se aplica	7	53,85	2	25	5	100	
Medo e ansiedade							-
Sim	13	100	8	100	5	100	
Não	0	0	0	0	0	0	
Desfecho							1,00
Positivo	9	69,23	5	62,5	4	80	
Parcialmente Positivo	4	30,77	3	37,5	1	20	
Tto medicamentoso							1,00
Sim	12	92,3	7	87,5	5	100	
Não	1	7,7	1	12,5	0	0	
AINE							1,00
Sim	12	92,3	7	87,5	5	100	
Não	1	7,7	1	12,5	0	0	

Amitriptilina							0,487
Sim	2	15,39	2	25	0	0	
Não	11	84,61	6	75	5	100	
Tto suplementos							1,00
Sim	12	92,3	7	87,5	5	100	
Não	1	7,7	1	12,5	0	0	
Fitoterápicos/Homeopatia							0,510
Sim	10	76,92	7	87,5	3	60	
Não	3	23,08	1	12,5	2	40	
Feromônios							0,592
Sim	7	53,85	5	62,5	2	40	
Não	6	46,15	3	37,5	3	60	
Nutracêuticos							1,00
Sim	6	46,15	4	50	2	40	
Não	7	53,85	4	50	3	60	
Tto comportamental							-
Sim	13	100	8	100	5	100	
Não	0	0	0	0	0	0	

Variáveis qualitativas expressas em valores de frequência absoluta e frequência relativa.

O valor percentual apresentado para a frequência relativa é considerando o percentual de casos válidos, ou seja, excluindo os valores faltantes.

Não foi possível aplicar o teste do qui-quadrado para as variáveis em que todos os respondentes apresentaram Sim (Disúria, Polaciúria, Periúria, Estrangúria, Medo e Ansiedade e Tto comportamental)

*Valores de p obtidos por meio do teste exato de Fisher.

As tabelas 3 e 4 apresentam informações sobre a frequência de desfechos clínicos e tratamentos em gatos com eliminação inapropriada e agressividade, com um total de 24 casos (n=24).

As variáveis analisadas incluem medo e ansiedade em situações com estresse agudo, estresse crônico, tratamento medicamentoso, tratamento com suplementos, uso de amitriptilina, uso de gabapentina, fitoterápicos/homeopatia, uso de feromônios e nutracêuticos, além de tratamento comportamental.

Os valores de p com significância na tabela 3 (Medo e ansiedade) foram referentes às seguintes variáveis: eliminação inapropriada (valor de p ficou levemente acima de 0,05) e agressividade.

Tabela 3. Análise de Medo e Ansiedade em gatos com Eliminação inapropriada e Agressividade (n=24).

(continua)

			Medo e Ansiedade				Valor p*
	n	%	Não n=2	%	Sim n=22	%	
Eliminação inapropriada							0,054
Sim	6	25	2	100	4	18,2	
Não	18	75	0	0	18	81,8	
Estresse crônico							0,511
Sim	15	62,5	2	100	13	59,09	
Não	9	37,5	0	0	9	40,91	
Tto medicamentoso							0,199
Sim	13	54,17	0	0	13	59,09	
Não	11	45,83	2	100	9	40,91	
Amitriptilina							1,00
Sim	2	8,33	0	0	2	9,09	
Não	22	91,67	2	100	20	90,91	
Gabapentina							0,482
Sim	11	45,83	0	0	11	50	
Não	13	54,17	2	100	11	50	
Tto suplementos							0,482
Sim	13	54,17	2	100	11	50	
Não	11	45,83	0	0	11	50	
Fitoterápicos/Homeopatia							0,199
Sim	11	45,83	0	0	9	40,91	
Não	13	54,17	2	100	13	59,09	
Feromônios							0,507
Sim	7	29,17	1	50	6	27,27	
Não	17	70,83	1	50	16	72,73	
Nutracêuticos							1,00
Sim	7	29,17	0	0	7	31,82	
Não	17	70,83	2	100	15	68,18	
Tto comportamental							0,493
Sim	10	41,67	2	100	12	45,46	
Não	14	58,33	0	2	10	54,54	
Desfecho							1,00
Positivo	11	45,83	1	50	10	54,54	
Parcialmente positivo	13	54,17	1	50	12	45,46	

Agressividade							0,022
Sim	20	83,33	0	0	20	90,91	
Não	4	16,67	2	100	2	9,09	

Variáveis qualitativas expressas em valores de frequência absoluta e frequência relativa.

O valor percentual apresentado para a frequência relativa é considerando o percentual de casos válidos, ou seja, excluindo os valores faltantes.

*Valores de p obtidos por meio do teste exato de Fisher.

Os valores de p com significância na tabela 4 (Estresse crônico) foram referentes às seguintes variáveis: eliminação inapropriada (valor de p ficou levemente acima de 0,05) e tratamento com suplementos.

Tabela 4. Análise de Estresse Crônico em gatos com Eliminação inapropriada e Agressividade (n=24).

(continua)

		Estresse Crônico						Valor p*
		Sim n=15		Não n=9				
	n	%	n	%	n	%		
Eliminação inapropriada								0,052
Sim	6	25	6	40	0	100		
Não	18	75	9	60	9	0		
Medo e Ansiedade								0,511
Sim	22	91,67	11	73,33	9	100		
Não	2	8,33	4	26,67	0	0		
Tto medicamentoso								0,423
Sim	13	54,17	7	46,67	6	66,67		
Não	11	45,83	8	53,33	3	33,33		
Amitriptilina								0,511
Sim	2	8,33	2	13,33	0	0		
Não	22	91,67	13	86,67	9	100		
Gabapentina								0,206
Sim	11	45,83	5	33,33	6	66,67		
Não	13	54,17	10	66,67	3	33,33		
Tto suplementos								0,033
Sim	13	54,17	11	73,33	2	22,22		
Não	11	45,83	4	26,67	7	77,78		
Fitoterápicos/Homeopatia								0,105
Sim	11	45,83	9	60	2	22,22		

Não	13	54,17	6	40	7	77,78	
Feromônios							0,191
Sim	7	29,17	6	40	1	11,11	
Não	17	70,83	9	60	8	88,89	
Nutracêuticos							0,669
Sim	7	29,17	5	33,33	2	22,2	
Não	17	70,83	10	66,67	7	77,78	
Tto comportamental							0,403
Sim	14	58,33	10	66,67	4	44,44	
Não	10	41,67	5	33,33	5	55,56	
Desfecho							1,00
Positivo	11	45,83	7	46,67	4	44,44	
Parcialmente Positivo	13	54,17	8	53,33	5	55,56	
Agressividade							0,259
Sim	20	83,33	11	73,33	9	100	
Não	4	16,67	4	26,67	0	0	

Variáveis qualitativas expressas em valores de frequência absoluta e frequência relativa.

O valor percentual apresentado para a frequência relativa é considerando o percentual de casos válidos, ou seja, excluindo os valores faltantes.

*Valores de p obtidos por meio do teste exato de Fisher.

A tabela 5 apresenta informações sobre a frequência de desfechos clínicos e tratamentos em gatos com reativações virais e alterações respiratórias, com um total de 11 casos (n=11).

As variáveis analisadas incluem medo e ansiedade em situações com estresse agudo, estresse crônico, tratamento medicamentoso, tratamento com suplementos, fitoterápicos/homeopatia, uso de feromônios e nutracêuticos, além de tratamento comportamental.

Os valores de p com significância na tabela 5 (Desfecho) foram referentes às seguintes variáveis: reativação herpesvírus, reativação Fiv/Felv e tratamento comportamental.

Tabela 5. Análise de desfecho clínico de gatos com Reativações virais e alterações respiratórias (n=11).

	Desfecho						Valor p*
			Óbito n=7		Parcialmente positivo n=4		
	n	%	n	%	n	%	
Reativação herpesvírus/alterações respiratórias							0,088
Sim	7	63,64	6	14,29	1	25	
Não	4	36,36	1	85,71	3	75	
Reativação Fiv/Felv, mutação PIF							0,088
Sim	7	63,64	6	14,29	1	25	
Não	4	36,36	1	85,71	3	75	
Medo e ansiedade (situações com estresse agudo)							0,491
Sim	8	72,73	6	85,71	2	50	
Não	3	27,27	1	14,29	2	50	
Estresse crônico							1,00
Sim	6	54,54	4	42,86	2	50	
Não	5	45,46	3	57,14	2	50	
Tto medicamentoso							-
Sim	11	100	7	100	4	100	
Não	0	0	0	0	0	0	
Tto suplementos							1,00
Sim	1	9,09	6	14,29	4	100	
Não	10	90,91	1	85,71	0	0	
Fitoterápicos/Homeopatia							0,712
Sim	9	81,82	2	71,43	0	0	
Não	2	18,18	5	28,57	4	100	
Feromônios							0,364
Sim	1	9,09	0	0	1	25	
Não	10	90,91	7	100	3	75	
Nutracêuticos							0,491
Sim	9	81,82	5	71,43	4	100	
Não	2	18,18	2	28,57	0	0	
Tto comportamental							0,003
Sim	4	36,36	0	0	4	100	
Não	7	63,64	7	100	0	0	

Variáveis qualitativas expressas em valores de frequência absoluta e frequência relativa.

O valor percentual apresentado para a frequência relativa é considerando o percentual de casos válidos, ou seja, excluindo os valores faltantes.

Não foi possível aplicar o teste do qui-quadrado para as variáveis em que todos os respondentes apresentaram Sim (Tto Medicamentoso).

*Valores de p obtidos por meio do teste exato de Fisher.

5.4 Redes de interação proteína-proteína

A categoria grau de conectividade (*degree* - k) variou de 2 a 10 nas redes dos grafos construídos (Figura 11). Em função da relevância, optou-se por investigar apenas as redes que apresentaram *hubs* significativos, com grau a partir de 10, o que ocorreu nos grafos de 3 princípios ativos: amitriptilina, fluoxetina e gabapentina.

Figura 11 - Quadro parcial de dados das proteínas e genes relacionados à Amitriptilina.

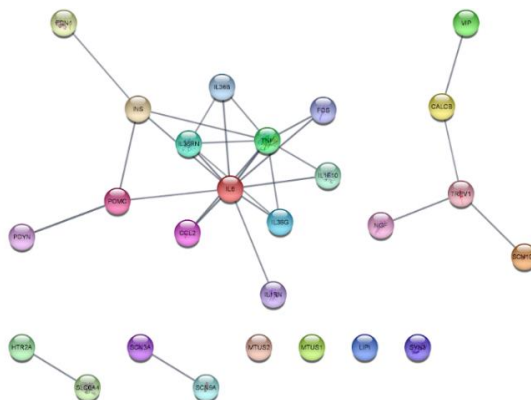
classm	Degree	display name	Eccentricity	IsSingleNode	name
3	10	IL6	2	FALSE	9685.ENSFCAP0000
	0	MTUS2	0	TRUE	9685.ENSFCAP0000
	1	SCN10A	3	FALSE	9685.ENSFCAP0000
	4	INS	2	FALSE	9685.ENSFCAP0000
	2	CALCB	2	FALSE	9685.ENSFCAP0000
	1	EDN1	3	FALSE	9685.ENSFCAP0000
	0	MTUS1	0	TRUE	9685.ENSFCAP0000
	1	SLC6A4	1	FALSE	9685.ENSFCAP0000
	1	VIP	3	FALSE	9685.ENSFCAP0000
	1	HTR2A	1	FALSE	9685.ENSFCAP0000
3	8	TNF	3	FALSE	9685.ENSFCAP0000

Fonte: Elaborado pelos autores

Após a elaboração da rede de interação proteína-proteína a partir dos casos clínicos estudados, foram identificadas proteínas presentes em vias possivelmente relacionadas ao estresse em gatos. Cada rede foi analisada individualmente, resultando em 26 proteínas para a rede Amitriptilina, 71 para a Fluoxetina e 47 para a Gabapentina.

Na rede da Amitriptilina a proteína mais relevante foi IL-6 (Figura 12). A rede em dimensões reais se encontra no Anexo A.

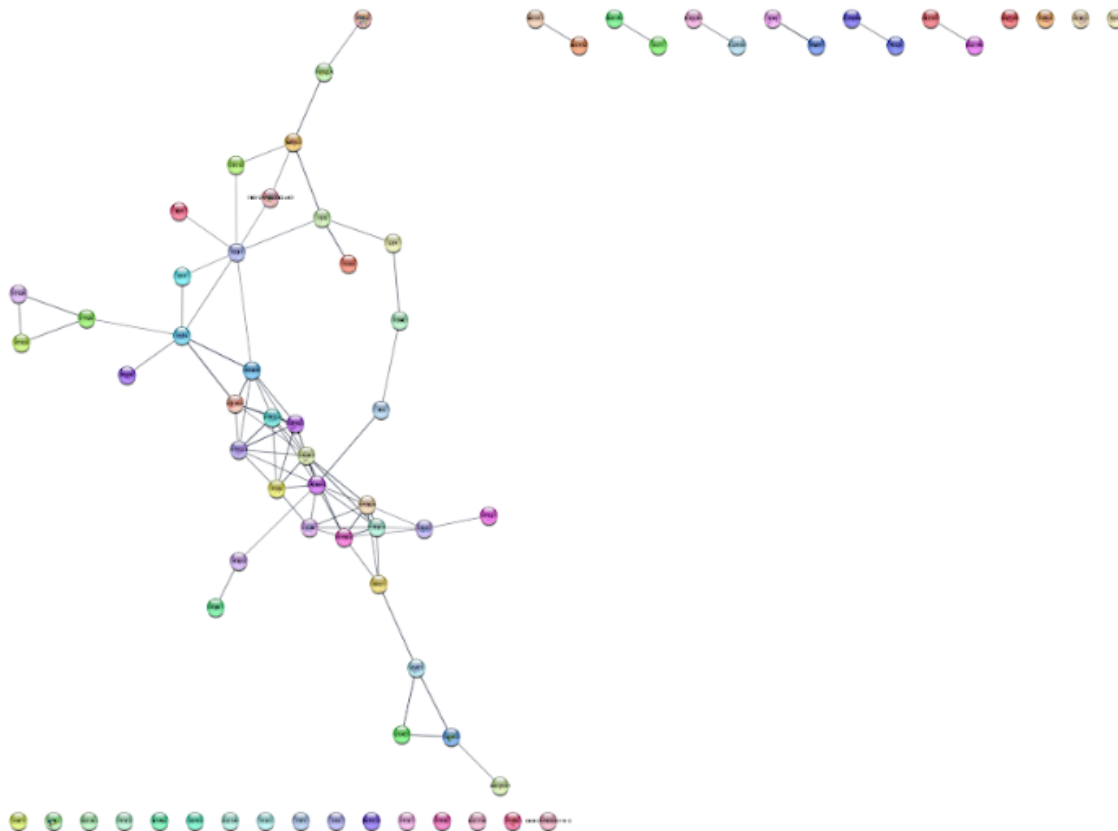
Figura 12 - Rede de interação proteína-proteína Amitriptilina.



Fonte: Elaborado pelos autores

Na rede da Fluoxetina as proteínas mais relevantes foram CALM3 e CACNA1C (Figura 13). A rede em dimensões reais se encontra no Anexo B.

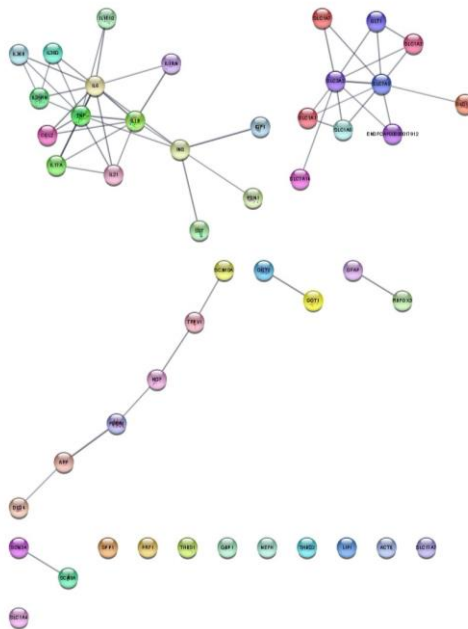
Figura 13 - Rede de interação proteína-proteína Fluoxetina.



Fonte: Elaborado pelos autores

Na rede da Gabapentina as proteínas mais relevantes foram IL6 e TNF (Figura 14). A rede em dimensões reais se encontra no Anexo C.

Figura 14 - Rede de interação proteína-proteína Gabapentina



Fonte: Elaborado pelos autores

6. Discussão

A revisão sistemática utiliza critérios rigorosos para selecionar os estudos incluídos, buscando artigos com evidências científicas sólidas e resultados relevantes (GALVÃO; RICARTE, 2019). Para esse trabalho, foram considerados diferentes abordagens, incluindo estudos clínicos randomizados, revisões de literatura, ensaios clínicos controlados, estudos observacionais e relatos de casos, desde que apresentassem informações relevantes sobre tratamentos eficazes para o estresse em gatos.

Ao conduzir uma revisão sistemática, é importante agrupar os estudos de acordo com suas características semelhantes, nesse caso, o tipo de tratamento avaliado, para facilitar a análise comparativa dos resultados e tirar conclusões baseadas em uma evidência mais robusta. Esse método é útil para fornecer uma visão geral abrangente das evidências disponíveis e ajudar a tomar decisões informadas em relação a tratamentos específicos (GALVAO; PEREIRA, 2014).

Correlacionar os dados dos pacientes atendidos com os tratamentos mencionados nos artigos selecionados para a revisão sistemática possibilitou verificar como os tratamentos estudados em contextos controlados se refletem na prática clínica e como eles têm sido efetivos no manejo das doenças associadas ao estresse em gatos no mundo real. Essa correlação permitiu identificar semelhanças nos principais suplementos e fármacos utilizados. Com exceção de feromônios, os tratamentos com *catnip*, amitriptilina, fluoxetina e gabapentina se mostram comuns tanto nos pacientes atendidos quanto nos estudos científicos revisados.

A utilização de feromônios e *catnip* pode ser combinada com outras estratégias, como enriquecimento ambiental, tratamentos comportamentais e medicamentos, dependendo da gravidade do estresse e ansiedade em cada gato individualmente. O objetivo é sempre promover o bem-estar e proporcionar um ambiente saudável e menos estressante para os felinos.

De acordo com muitos artigos apresentados na revisão de literatura, o uso de feromônios sintéticos em forma de difusores e sprays pode ajudar a acalmar os gatos em situações estressantes, como mudanças no ambiente, viagens ou visitas ao veterinário. Por experiência pessoal, porém, ainda apresentam uma baixa taxa de utilização na prática clínica, devido à não aceitação por parte dos tutores por conta do alto valor desses produtos, o que pode ser um fator limitante para a sua adoção mais ampla como

tratamento para o estresse em gatos. Essa observação sugere que, apesar da eficácia em estudos científicos, o alto custo pode ser uma barreira para implementação na prática clínica diária.

O uso do *catnip* (*Nepeta cataria*), também conhecido como erva-dos-gatos, como enriquecimento ambiental pode ser uma estratégia eficaz para ajudar a reduzir o estresse em gatos que vivem em ambientes internos. O enriquecimento ambiental é uma prática que visa proporcionar aos gatos um ambiente mais estimulante e enriquecedor, que atenda às suas necessidades naturais de exploração, caça, brincadeiras e descanso. Isso ajuda a prevenir o tédio e o estresse em gatos que vivem em ambientes internos, proporcionando uma experiência mais próxima da que eles teriam na natureza. Ao utilizar o *catnip* como uma forma de enriquecimento ambiental, os tutores podem fornecer aos gatos uma atividade sensorial enriquecedora e prazerosa. Isso pode ajudar a reduzir o estresse, aumentar o bem-estar emocional e físico dos felinos, além de estimular sua atividade mental e física. Como a resposta pode variar de indivíduo para indivíduo, é essencial observar a reação do gato e garantir que a planta ou produtos com *catnip* sejam oferecidos com moderação e em conformidade com as preferências e necessidades de cada animal.

A homeopatia foi aplicada em 43 pacientes, mas sua inclusão nos dados da pesquisa foi omitida devido à falta de literatura que suporte as evidências para esse tipo de tratamento. Mesmo assim, muitos resultados satisfatórios foram observados pela pesquisadora em pacientes com alterações comportamentais que receberam exclusivamente a homeopatia como forma de tratamento. Essa observação indica a importância de conduzir estudos que apresentem os resultados de casos clínicos obtidos por meio do tratamento homeopático.

Essa ressalva sugere que, embora a homeopatia tenha mostrado resultados promissores na prática clínica com os pacientes avaliados, a pesquisa científica ainda carece de evidências suficientes para apoiar sua inclusão nos dados da revisão sistemática. A experiência clínica pode servir como um indicativo relevante para a necessidade de realizar estudos mais abrangentes e bem delineados para investigar a eficácia da homeopatia como tratamento para o estresse em gatos ou outras condições específicas. Assim, estudos que relatem os resultados de casos clínicos tratados com homeopatia podem contribuir para o conhecimento sobre os efeitos dessa abordagem terapêutica e auxiliar no avanço do campo da medicina veterinária e na compreensão dos potenciais benefícios desse tratamento para determinadas condições em gatos. No

entanto, é importante que esses estudos sejam conduzidos com rigor científico, incluindo o uso de grupos de controle e métodos adequados de análise, para garantir a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos.

Com relação aos princípios ativos que tiveram maior relevância, fluoxetina, amitriptilina e gabapentina, e suas respectivas proteínas com maior grau de conectividade (k) nas redes foram investigadas para a compreensão das vias de sinalização envolvidas nos tratamentos.

A fluoxetina modula as vias de sinalização do cálcio intracelular nos neurônios e por isso suas ações nos processos dependentes de cálcio podem interagir indiretamente com as funções do CALM3, também conhecido como calmodulina 3. Esse gene codifica a calmodulina, uma proteína de ligação ao cálcio que regula os processos celulares quando ocorrem alterações nos níveis intracelulares de cálcio (ENGELMANN; RYAN; FARRELL, 2014). O envolvimento da calmodulina nas vias de sinalização do cálcio é relevante para os transtornos do humor e os efeitos dos antidepressivos (VINET et al., 2004). Alguns medicamentos dessa classe, incluindo a fluoxetina, demonstraram inibir a calmodulina e antagonizar a proteína quinase regulada por ela. De acordo com os resultados exibidos por Silver, Sigg e Moyer (1986) a fluoxetina teria um mecanismo adicional independente da calmodulina para exercer esse processo.

Há evidências sugerindo que variações no gene CACNA1C, que pode estar implicado em transtornos psiquiátricos, podem influenciar a resposta ao tratamento e efeitos colaterais da fluoxetina em indivíduos com depressão. Esse gene pode ser o alvo terapêutico dos fármacos antidepressivos, pois confere a vulnerabilidade genética aos sinais clínicos apresentados (GUO et al., 2020).

As citocinas desempenham um papel crucial no processo doloroso através de diversos mecanismos ao longo das vias de transmissão da dor, desde a condução da resposta inflamatória até os locais de lesão e cicatrização adequada de feridas e por isso são essenciais na manutenção do processo nociceptivo. Essas citocinas podem ser classificadas como pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 ou TNF- α , ou anti-inflamatórias, como IL-10 (WATKINS; MILLIGAN; MAIER).

As citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), exercem uma função significativa na fisiopatologia da depressão e na eficácia dos tratamentos antidepressivos. Em estudos experimentais, a IL-6 e outras citocinas da mesma linha induziram anorexia e perda peso de peso em animais, sintomas observados em pacientes

deprimidos. Além disso, foi constatado que as células sanguíneas de pacientes humanos deprimidos exibiam maior capacidade de produzir citocina IL-6 em comparação com outros grupos de pacientes (KUBERA et al., 2004).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória que atua na via de comunicação entre o sistema imune e o cérebro para a dor, assim como em modelos de resposta a doenças em geral. Estudos recentes indicam que o TNF- α está envolvido na mediação de mecanismos centrais de neuropatia dolorosa por meio dos sistemas gliais (LEUNG; CAHILL, 2010).

Com relação ao tratamento com antidepressivos, estudos experimentais tanto em animais quanto em humanos indicaram que com a melhora clínica dos pacientes ocorreu redução nos níveis de IL-6, sugerindo que essa classe de medicamentos tem a capacidade de interferir na produção e atividade desse tipo de citocina. Lanquillon et al. (2000) verificaram que a produção de IL-6 foi significativamente menor em pacientes que responderam à terapia com amitriptilina e maior nos que não responderam, em comparação com os grupos controle. Consequentemente, considerou-se que a atividade terapêutica da amitriptilina estava relacionada com seu efeito sobre a rede de citocinas e a produção de IL-6, a qual pode elevar os níveis de triptofano e o metabolismo da serotonina no cérebro, indicando que os tratamentos antidepressivos são eficazes por interferir na produção e atividade de citocinas (KUBERA et al., 2004).

Sendo assim, os valores de IL-6 poderiam ser um bom indicativo da responsividade ou não dos pacientes ao fármaco, e a monitorização dos níveis dessa interleucina podem auxiliar na avaliação da resposta psicopatológica, indicando a eficácia do tratamento antidepressivo e fornecendo uma melhor percepção sobre os mecanismos envolvidos na doença.

Os antidepressivos, principalmente os ADT, como a amitriptilina, são comumente prescritos para aliviar vários tipos de dor, envolvendo tanto a dor inflamatória quanto a neuropática, além de seu uso no tratamento de transtornos comportamentais (HAJHASHEMI et al., 2010).

Devido às suas propriedades anti-inflamatórias e de supressão de citocinas pró-inflamatórias, bem como ao seu efeito antidepressivo que aumenta os níveis de serotonina no cérebro, a amitriptilina é frequentemente prescrita como uma das principais opções de tratamento para felinos com cistite idiopática.

Figueiredo (2012) comparou a ação da amitriptilina com a da gabapentina sobre a dor neuropática em cães, tendo observado que ocorreu redução nos níveis de IL-6

simultaneamente à melhora clínica dos animais na maioria dos casos. Entre os grupos, os animais que receberam amitriptilina apresentaram uma maior redução nos níveis de IL-6 em comparação com aqueles do grupo gabapentina, indicando uma maior remissão dos sintomas.

Lee et al. (2013) constatou que a administração de gabapentina por via intratecal demonstrou um efeito de alívio na alodinia em ratos com dor neuropática. A conclusão foi de que esse efeito pode ser atribuído à supressão das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6 induzida pela administração de gabapentina.

Em um trabalho experimental desenvolvido por Rosa (2018), foi demonstrado que a gabapentina tem um efeito nas células gliais, o que resultou na diminuição da expressão de astrócitos e microglia, levando a um aumento das citocinas anti-inflamatórias e inibição das pró-inflamatórias. Houve melhora do quadro nociceptivo, além da diminuição da citocina pró-inflamatória TNF- α nos animais tratados com gabapentina. Quanto à IL-6, foi observado aumento após a indução da dor muscular crônica e uma tendência de diminuição no grupo tratado com gabapentina. Esses resultados sugerem que a ação da gabapentina ocorre indiretamente por meio da estimulação de citocinas anti-inflamatórias e principalmente pela inibição das pró-inflamatórias. Os achados complementam estudos que indicam que a gabapentina pode reduzir IL-6, TNF- α e IL-1 β , além de aumentar IL-10 na medula espinhal de ratos com dor neuropática (KREMER et al., 2016).

Nas tabelas apresentadas, os testes a serem empregados foram escolhidos de acordo com as características de cada uma delas. Os valores de p foram obtidos através do teste exato de Fisher para algumas variáveis. Esse teste foi empregado para tabelas de dupla entrada, ou seja, tabelas com duas variáveis categóricas, o que foi apropriado já que o número de observações é pequeno e há poucos casos em algumas categorias. Já o qui-quadrado de Pearson de razão de verossimilhança máxima foi utilizado para tabelas com outras dimensões, ou seja, com mais de duas variáveis categóricas.

O agrupamento de variáveis categóricas em menos grupos foi realizado para reduzir a quantidade de categorias nas variáveis, o que torna a análise mais simples e evita a diluição dos dados em grupos muito pequenos, o que poderia afetar a confiabilidade dos resultados. Essas estratégias foram adotadas para garantir que as análises estatísticas fossem apropriadas para as características dos dados e evitar a interpretação inadequada dos resultados.

Foram também levados em consideração os valores de p ligeiramente acima de 0,05, uma vez que, mesmo não sendo estatisticamente significativos (provavelmente devido ao tamanho da amostra), há uma base empírica que sugere que essa associação poderia ser relevante.

Na tabela 2 (cistite idiopática), observa-se que a associação entre estresse crônico e alterações laboratoriais é significativa (valor $p = 0,021$), já que entre os gatos com estresse crônico, 6 (75%) apresentaram alterações laboratoriais e nenhum (0%) não apresentou. Isso sugere que gatos com cistite idiopática e estresse crônico têm maior probabilidade de apresentar alterações laboratoriais. Não foi possível aplicar o teste do qui-quadrado para as variáveis em que todos os respondentes apresentaram Sim, que nesse caso foram: disúria, polaciúria, periúria, estrangúria, medo e ansiedade (situações com estresse agudo) e tratamento comportamental.

Na tabela 3 (eliminação inapropriada e agressividade), em relação ao medo e ansiedade, os resultados sugerem que as situações com estresse agudo podem ser um fator relevante para o comportamento inadequado (eliminação inapropriada - 0,054 e agressividade - 0,022). Quanto ao estresse crônico (tabela 4), observou-se que o p com significância também incluiu eliminação inapropriada (0,052), indicando que o estresse de longo prazo pode ser uma questão importante nesses animais. Em adição, o tratamento com suplementos também foi significativo ($p=0,033$).

Por fim, na tabela 5 (reativações virais e alterações respiratórias), a análise sugeriu uma tendência ($p=0,088$) de que os gatos com essas condições apresentaram um desfecho mais positivo (parcialmente positivo) em relação ao óbito. Também ocorreu associação significativa ($p=0,003$) entre o tratamento comportamental e o desfecho clínico. Dos gatos que receberam tratamento comportamental, todos tiveram desfecho parcialmente positivo. Enquanto isso, dos gatos sem tratamento comportamental, 63,64% tiveram desfecho de óbito. Não foi possível aplicar o teste do qui-quadrado para as variáveis em que todos os respondentes apresentaram Sim, nesse caso tratamento medicamentoso.

Essas conclusões são baseadas nos dados apresentados nas tabelas e podem ajudar a entender as relações entre as variáveis analisadas. No entanto, é importante destacar que a análise de dados clínicos é complexa, e outros fatores podem influenciar os desfechos clínicos em cada caso individual. Além disso, o tamanho da amostra é relativamente pequeno, o que pode limitar a generalização dos resultados.

Neste trabalho de dissertação, optou-se por incorporar dados de pacientes atendidos pela pesquisadora em seu consultório veterinário. Assim, os dados estatísticos foram obtidos em um contexto clínico, em vez de um ambiente experimental controlado. Essa abordagem baseada em dados clínicos e diagnósticos contribuiu para a identificação e inclusão precisa dos pacientes no estudo, embora a natureza comportamental das condições apresentadas possa representar um desafio adicional para a implementação de um estudo duplo cego. Em uma análise retrospectiva, a ausência de um estudo duplo cego poderia representar uma limitação significativa, pois a adoção desse método teria oferecido uma abordagem mais robusta para mitigar possíveis vieses e aumentar a confiabilidade dos resultados obtidos.

Uma alternativa para atenuar o viés nesta pesquisa poderia ser a comparação dos resultados com casos clínicos de outros profissionais veterinários. Estes casos envolveriam pacientes felinos que apresentassem as mesmas alterações e recebido os mesmos tratamentos. Essa abordagem permitiria uma avaliação mais abrangente dos resultados e ajudaria a corroborar as conclusões obtidas neste estudo, proporcionando uma validação externa dos achados. No entanto, é importante reconhecer que a disponibilidade e a acessibilidade desses dados poderiam representar desafios adicionais à implementação dessa estratégia. Além disso, seria necessário considerar a neuroquímica do comportamento, pois cada paciente pode responder de forma distinta às intervenções, indicando diferentes mecanismos subjacentes (MILLS; KARAGIANNIS; ZULCH, 2014).

Os gatos domésticos frequentemente não demonstram mudanças nos estados fisiológicos e emocionais de maneira facilmente identificável. Consequentemente, diagnosticar problemas médicos e comportamentais pode ser desafiador e determinar as contribuições individuais de cada um até o diagnóstico final pode ser complexo (HORWITZ; RODAN, 2018). Triangular medidas é essencial para avaliar o sofrimento emocional com objetividade científica e desenvolver planos de tratamento. Uma única medida de estresse, como o cortisol, pode ser insuficiente, uma vez que não considera o estado emocional do paciente. Assim como na medicina personalizada em humanos, olhar além das categorias diagnósticas superficiais permite intervenções mais específicas (MILLS; KARAGIANNIS; ZULCH, 2014). Dessa forma, diagnosticar estresse em gatos requer um conjunto de análises diversificada, que deve ser idealmente baseado em protocolos e consensos especializados em medicina felina.

As redes PPI são valiosas ferramentas na pesquisa biomédica e na compreensão dos processos celulares e moleculares, bem como na identificação de alvos terapêuticos potenciais e no desenvolvimento de medicamentos. Essas redes ajudam a compreender as interações entre as proteínas e a sua possível influência nos efeitos dos tratamentos, oferecendo uma maneira intuitiva e confiável de explorar sistematicamente a complexidade molecular de uma doença específica e, assim, levando à identificação de genes relacionados à doença como possíveis alvos de medicamentos e biomarcadores. (FISCON et al., 2018).

Ao realizar a construção da rede de interação proteína-proteína através de revisão sistemática de literatura, busca-se obter uma compreensão mais completa das interações entre as proteínas em um contexto biológico específico, auxiliando na identificação de novos alvos terapêuticos, na compreensão de vias de sinalização celular e na descoberta de padrões funcionais e regulatórios. Após extrair as informações relevantes sobre as proteínas envolvidas nos mecanismos de resposta ao estresse, os grafos foram utilizados para modelar e analisar as interações entre proteínas, permitindo elucidar sua importância nesse contexto biológico.

Extrair conhecimento a partir das relações estabelecidas entre drogas, proteínas, genes e doenças é altamente promissor em termos de impacto clínico. A combinação de dados de contexto biológico e análise por meio da bioinformática, especialmente em redes PPI, pode otimizar o desenvolvimento de tratamentos médicos e veterinários, tornando-os mais específicos e eficazes (SOSA et al., 2023).

A compreensão e identificação de alvos terapêuticos na biotecnologia médica está intrinsicamente ligada à inovação em fármacos, resultando em medicamentos mais potentes e com menor propensão a efeitos colaterais. Essa busca pode moldar o panorama da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, impactando o tratamento contra diversas condições clínicas. A integração da bioinformática destaca-se como um marco crucial, abrindo caminho para tratamentos mais personalizados, alinhados às necessidades individuais (XIA, 2017).

Os resultados apresentados mostram as frequências de diagnósticos e tratamentos utilizados em cada condição clínica específica relacionada ao estresse em gatos. É importante destacar que o tratamento adequado deve ser adaptado para cada caso individual, levando em consideração as particularidades e necessidades de cada paciente. Além disso, é fundamental considerar as limitações dos tutores e outros fatores que possam influenciar na escolha do tratamento. Nesse contexto, buscar alternativas

acessíveis e eficazes é uma abordagem importante para garantir que o tratamento seja viável e adequado para o bem-estar do gato. É essencial que os tutores tenham acesso a opções terapêuticas que possam ser realizadas dentro de suas possibilidades financeiras e disponibilidades de tempo. Isso contribui para que os tratamentos sejam bem-sucedidos e beneficiem a saúde e o bem-estar dos animais de estimação.

7. Conclusões e perspectivas

A construção de redes de interação proteína-proteína (PPI) para avaliar artigos relacionados ao estresse em gatos é uma abordagem interessante para compreender as vias biológicas e interações moleculares associadas a essa condição nessa espécie. Ao utilizar o STRING para construir e analisar redes PPI, os pesquisadores podem levar em consideração as pontuações de confiabilidade atribuídas às interações e também consultar as informações gerais sobre a natureza das associações no banco de dados, o que auxilia na interpretação dos resultados e na compreensão das relações envolvidas nos processos biológicos estudados.

Essa abordagem pode fornecer novas perspectivas sobre as bases moleculares das alterações físicas e comportamentais em gatos que sofrem com estresse e ajudar na identificação de alvos terapêuticos potenciais para o manejo do problema em felinos. Identificar esses alvos pode desencadear avanços significativos na criação de medicamentos mais potentes e menos propensos a efeitos colaterais indesejados, permitindo tratamentos mais direcionados e específicos. A inovação em fármacos nesse campo representa um salto na compreensão das bases biológicas das enfermidades, impulsionando a inovação e otimizando a criação de terapias mais eficazes.

É importante ressaltar que a construção de redes PPI para análise requer um conjunto adequado de artigos e dados experimentais para garantir a confiabilidade e relevância dos resultados obtidos, portanto mais pesquisas publicadas sobre o tema são necessárias, especialmente no que se refere aos tratamentos com nutracêuticos, feromônios e homeopáticos.

A pesquisa enfrentou desafios metodológicos, incluindo a ausência de um estudo duplo cego pela natureza clínica dos dados e a exclusão de uma parte dos pacientes para as análises estatísticas, devido à falta de fundamentação teórica no que se refere a tratamentos utilizando homeopatia. Essas considerações apontam para a necessidade de futuros estudos para fortalecer as conclusões apresentadas.

Foi possível notar que a ligação entre o metabolismo e a ação sobre o estresse está relacionada às alterações químicas e neurobiológicas que ocorrem no organismo do gato quando submetido a diferentes abordagens terapêuticas. Dessa forma, é fundamental ter a ciência de que cada animal pode responder de maneira diferente a essas intervenções, e o tratamento adequado deve ser adaptado às necessidades individuais.

A comparação de dados de estudos científicos com casos clínicos reais forneceu uma visão abrangente e prática sobre as opções terapêuticas mais eficazes e permitiu identificar lacunas de conhecimento e áreas que requerem mais pesquisas para avançar no entendimento e tratamento das doenças associadas ao estresse em gatos.

Considerando a popularidade crescente dos gatos como animais de estimação, esses estudos têm relevância não apenas para a comunidade veterinária, mas também para os tutores de felinos, auxiliando-os a oferecer o melhor cuidado possível para seus companheiros de quatro patas.

Em última análise, como médica veterinária especializada no atendimento de felinos, a pesquisa proporcionou uma melhor compreensão sobre opções de tratamento eficazes e baseadas em evidências para o manejo do estresse e suas complicações clínicas, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas mais embasadas e personalizadas para cada paciente, potencializando assim o bem-estar e a qualidade de vida dos gatos atendidos.

Referências

ACCORSI, P. A. *et al.* Cortisol determination in hair and faeces from domestic cats and dogs. **General and Comparative Endocrinology**, v. 155, n. 2, p. 398-402, jan. 2008.

AMAT, M.; CAMPS, T.; MANTECA, X. Stress in owned cats: behavioural changes and welfare implications. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, v. 18, n. 8, p.577-586, jun. 2015.

AMENGUAL, P. *et al.* Diagnostic investigation in 13 cats with suspected feline hyperesthesia syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n.4, p. 1438-1439, 2016.

ANSEEUW, E. *et al.* Handling cats humanely in the veterinary hospital. **Journal Of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, v. 1, n. 2, p.84-88, set. 2006.

ARHANT, C.; WOGRITSCH, R.; TROXLER, J. Assessment of behavior and physical condition of shelter cats as animal-based indicators of welfare. **J Vet Behav**, v. 10, n. 5 p. 399-406, set/out. 2015.

ASSENOV, Y. *et al.* Computing topological parameters of biological networks. **Bioinformatics**, v. 24, n. 2, p. 282-284, jan. 2008.

AZIZ, M.; JANECKO, S.; GUPTA, M. Infectious disease prevalence and factors associated with upper respiratory infection in cats following relocation. **Animals (Basel)**, v. 8, n. 6, p. 91, jun. 2018.

BARABÁSI, A. L.; ALBERT, R. Emergence of scaling in random networks. **Science**, v. 286, n. 5439, p. 509–512, out. 1999.

BARTON, C. *et al.* A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 55, n. 2, p. 391–393, set. 2003.

BEATA, C. *et al.* Effect of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats, **Journal of Veterinary Behavior**, v. 2, n. 2, p. 40-46, mar/abr 2007.

BERNACHON, N. *et al.* Response to acute stress in domestic cats using synthetic analogues of natural appeasing pheromones with *Nepeta cataria* extract rich in nepetalactone: a double-blinded, randomized, positive controlled cross-over study. **Int J Appl Res Vet Med**, v. 13, n. 2, p. 125–134, jun. 2015.

BERNARDI, M. *et al.* Antidepressant-like effects of an apolar extract and chow enriched with *Nepeta cataria* (catnip) in mice. **Psychology & Neuroscience**, v. 3, n. 2, p. 251-258, dez, 2010.

BOL, S. *et al.* Responsiveness of cats (*Felidae*) to silver vine (*Actinidia polygama*), Tatarian honeysuckle (*Lonicera tatarica*), valerian (*Valeriana officinalis*) and catnip (*Nepeta cataria*). **BMC Vet Res**, v. 13, n. 70, p. 1-15, mar. 2017.

BRADSHAW, J. Normal feline behaviour: ... and why problem behaviours develop. **J Feline Med Surg**, v. 20, n. 5, p. 411-421, mai. 2018.

BUFFINGTON, C. A. T. *et al.* Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, vol. 11, n. 4, p. 266-275, ago. 2009.

BUFFINGTON, C. A.T. Idiopathic cystitis in domestic cats-beyond the lower urinary tract. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, n. 4, p.784-796, mai. 2011.

BUFFINGTON, C.A. T. *et al.* Risk factors associated with clinical signs of lower urinary tract disease in indoorhoused cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 5, p. 722-725. mar. 2006.

CAMERON, M. E. *et al.* A study of environmental and behavioural factors that may be associated with feline idiopathic cystitis. **J Small Anim Pract**, v. 45, n. 3, p. 144-147, mar. 2004.

CARNEY, H. C *et al.* AAFP and ISFM feline-friendly nursing care guidelines. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, v. 14, n. 5, p.337-349, mai. 2012.

CHANG, A. N. Prioritizing genes for pathway impact using network analysis. **Methods Mol Biol**. v. 563, p. 141-56, 2009.

CHEN, S. J *et al.* Construction and analysis of protein-protein interaction network of heroin use disorder. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, p. 4980, mar. 2019.

CHEW, D. J. *et al.* Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. **J Am Vet Med Assoc**. v. 213, p. 1282–1286, 1998.

CIRIBASSI, J. 2009. Understanding behavior: feline hyperesthesia syndrome. **Compend Contin Educ Vet**, v. 31, n. 3, mar. 2009.

COLLERAN, E. *et al.* A guide to creating a cat friendly practice. [S.I.]: American Association Of Feline Practitioners (AAFP), 2015. Disponível em: <<http://www.catvets.com/public/CFP-Application-Assets/Manual2015.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2022.

CONTRERAS, E. T. *et al.* Effect of a pheromone on stress-associated reactivation of feline herpesvirus-1 in experimentally inoculated kittens. **J Vet Intern Med**, v. 32, n. 1, p. 406-417, jan. 2018.

DA SILVA, B. P. L. *et al.* Effect of a synthetic analogue of the feline facial pheromone on salivary cortisol levels in the domestic cat. **Pesqui Vet Bras**, v. 37, n. 3, p. 287–290, mar. 2017.

DE LORIMIER, L. P. Feline hyperesthesia syndrome. **Compend Contin Educ Vet**, v. 31, n. 6, p. 81-104, jun. 2009.

- DENENBERG, S.; DUBÉ, M.B. Tools for Managing feline problem behaviours psychoactive medications. **J Feline Med Surg**. v. 20, n. 11, p. 1034-1045, nov. 2018.
- DE RIVERA, C. *et al.* Development of a laboratory model to assess fear and anxiety in cats. **J Feline Med Surg**, v. 19, n. 6, p. 586-593, jun. 2017.
- DEPORTER, T. L.; LANDSBERG, G.M.; HORWITZ, D.F. Tools of the trade: psychopharmacology and nutrition. *In*: Rodan I and Heath S (eds). **Feline behavioral health and welfare**. St Louis, MO: Elsevier, 2016, p 245–267.
- DETLEF, E.; DIETRICH, M. D.; HINDERK, M. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, n. 15, p. 19–27, 1998.
- DINNAGE, J. D.; SCARLETT, J. M.; RICHARDS, J. R. Descriptive epidemiology of feline upper respiratory tract disease in an animal shelter. **J Feline Med Surg**, v. 11, n. 10, p. 816-25, out. 2009.
- DOS SANTOS PASSOS, C. *et al.* Monoamine oxidase inhibition by monoterpene indole alkaloids and fractions obtained from *Psychotria suterella* and *Psychotria laciniata*. **J. Enzyme Inhib. Med. Chem**, v. 28, n. 3, p. 611–618, jun. 2013.
- DRISCOLL, C. A. *et al.* The near eastern origin of cat domestication. **Science**. v. 317, n. 5837, p.519-523, jul. 2007.
- DYBDALL, K.; STRASSER, R.; KATZ, T. Behavioral differences between owner surrender and stray domestic cats after entering an animal shelter. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 104, n. 1-2, p. 85-94, abr. 2007.
- ELLIS, S. L. H. *et al.* AAFP and ISFM feline environmental needs guidelines. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, v. 15, n. 3, p.219-230, mar. 2013.
- ELLIS, S. L. H.; WELLS, D. L. The influence of olfactory stimulation on the behaviour of cats housed in a rescue Shelter. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 123, n. 1–2, p. 56-62, fev. 2010.
- ENGELMANN, B. J; RYAN, J. J; FARRELL, N. P. Antidepressants and platinum drugs. **Anticancer Res**. V. 34, n. 1, p. 509-516, jan. 2014.
- ERICKSON, A. *et al.* A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits. **Can Vet J**, v. 62, n. 9, p. 952-960, set. 2021.
- ESPÍN-ITURBE, L. T. *et al.* Active and passive responses to catnip (*Nepeta cataria*) are affected by age, sex and early gonadectomy in male and female cats. **Behav Processes**, v. 142, p. 110-115, set. 2017.
- FAM, D. P. L. *et al.* Alterações no leucograma de felinos domésticos (*Felis catus*) decorrentes de estresse agudo e crônico. **Revista Acadêmica Ciência Animal**. V. 8, n.3, p. 299-306, jul./set. 2010.

FAZIO, E. Comparison of acute versus chronic stress responses to different housing's systems of cats. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.45, n. 1, p. 9, jan. 2017.

FERREIRA, T. C.; SOUSA, C. V. S.; COSTA, P. P. C. Transtorno obsessivo compulsivo em cães e gatos. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 3, n. 1, p. 37-43, set. 2016.

FIGUEIREDO, R. C. C. **Avaliação comparativa da ação da gabapentina ou amitriptilina sobre o controle da dor neuropática de origem não-oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF- α em cães.** 2012. Dissertação (Mestrado em Clínica Cirúrgica Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

FISCON, G. *et al.* Network-based approaches to explore complex biological systems towards network medicine. **Genes**, v. 9, n. 9, p. 437, set. 2018.

FORRESTER, S. D, TOWELL, T.L. Feline idiopathic cystitis. **Vet Clin North Am Small Anim Pract.** V. 45, n. 4, p. 783-806, jul. 2015.

GALUPPI, R. *et al.* Cortisol levels in cats' hair in presence or absence of *Microsporum canis* infection. **Res Vet Sci**, v. 95, n. 3, p. 1076-80, dez. 2013.

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. **Logeion: Filosofia da Informação**, Rio de Janeiro, RJ, v. 6, n. 1, p. 57-73, 2019.

GALVAO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 23, n. 1, p. 183-184, mar. 2014.

GENARO, G. *et al.* Plasma hormones in neotropical and domestic cats undergoing routine manipulations. **Research in Veterinary Science**, v. 82, n. 2, p. 263-270, abr. 2007.

GOURKOW, N.; FRASER, D. The effect of housing and handling practices on the welfare, behaviour and selection of *Felis sylvestris catus*) by adopters in an animal shelter. **Animal Welfare**, v. 15, n. 4, p. 371-377, nov. 2006.

GOURKOW, N.; PHILLIPS, C. J. Effect of interactions with humans on behaviour, mucosal immunity and upper respiratory disease of shelter cats rated as contented on arrival. **Prev Vet Med**, v. 121, n. 3-4, p. 288-96, out. 2015.

GÜLERSOY, E. Diagnostic effectiveness of stress biomarkers in cats with feline interstitial and bacterial cystitis. **Vet Clin Pathol.** v. 52, n. 1, p. 88- 96, mar. 2023.

GUNN-MOORE, D. A.; CAMERON, M. E. A pilot study using synthetic feline facial pheromone for the management of feline idiopathic cystitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 6, n. 3, p. 133-138, jun. 2004.

GUO, X. *et al.* Replicated risk CACNA1C variants for major psychiatric disorders may serve as potential therapeutic targets for the shared depressive endophenotype. **J Neurosci Cogn Stud**, v. 4, n. 1, p.1017, out. 2020.

HAJHASHEMI, V. *et al.* The role of central mechanisms in the anti-inflammatory effect of amitriptyline on carrageenan-induced paw edema in rats. **Clinics**, Sao Paulo, v. 65, n. 11, p.1183-1187, nov. 2010.

HALLS, V. Tools for managing feline problem behaviours: Environmental and behavioural modification. **J Feline Med Surg**, v. 20, n. 11, p. 1005-1014, nov. 2018.

HARGRAVE, C. Pheromonotherapy and animal behavior: providing a place of greater safety. **Companion animal**, London, v. 19, n. 2, p. 60-64, fev. 2014.

HART, B. L. *et al.* Control of urine marking by use of long-term treatment with fluoxetine or clomipramine in cats. **J Am Vet Med Assoc**, v. 226, n. 3, p. 378-82, fev. 2005.

HATCH, R. C. Effect of drugs on catnip (*Nepeta cataria*) - induced pleasure behavior in cats. **Amer. J. Veterin. Res.** v. 33, p. 143-145, 1972.

HELLARD, E. *et al.* When cats' ways of life interact with their viruses: A study in 15 natural populations of owned and unowned cats (*Felis silvestris catus*). **Preventive Veterinary Medicine**, v. 101, n 3-4, p. 250-264, set. 2011.

HERRON, M. E.; BUFFINGTON, C. A. T. Environmental enrichment for indoor cats. **Compend Contin Educ Vet**, v. 32, n. 12, p. E1-E4, dez. 2010.

HORWITZ, D. F.; RODAN, I. Behavioral awareness in the feline consultation: Understanding physical and emotional health. **J Feline Med Surg**, v. 20, n. 5, p. 423-436, abr. 2018.

INSTITUTO PET BRASIL. Censo Pet IPB: com alta recorde de 6% em um ano, gatos lideram crescimento de animais de estimação no Brasil. 2022. Disponível em: <https://institutopetbrasil.com/fique-por-dentro/amor-pelos-animais-impulsiona-os-negocios-2-2/> Acesso em: 08 fev. 2023.

KARAGIANNIS, C. Stress as a risk factor for disease. *In.* RODAN, I.; HEATH, S. **Feline behavioral health and welfare**. Elsevier, 2015. p. 138-147.

KERR, K.R. Companion animals symposium: dietary management of feline lower urinary tract symptoms. **J Anim Sci**, v. 91, n. 6, p. 2965-75, jun. 2013.

KIM, H.Y. Statistical notes for clinical researchers: Chi-squared test and Fisher's exact test. **Restor Dent Endod**, v. 42, n. 2, p. 152-155, mai. 2017.

KRITSEPI-KONSTANTINOOU, M.; OIKONOMIDIS, I. L. The interpretation of leukogram in dog and cat. **Hellenic Journal of Companion Animal Medicine**, v. 5, n. 2, p. 62-68, 2016.

KOCIBA, G. J. Alterações leucocitárias na doença. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 1941-1956.

KREMER, M. *et al.* Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. **Neuroscience**, v. 3, n. 338, p. 183-206, dez. 2016.

KRUGER, J. M. *et al.* Randomized controlled trial of the efficacy of short-term amitriptyline administration for treatment of acute, nonobstructive idiopathic lower urinary tract disease. **J Am Vet Med Assoc**, v. 222, n. 6, p. 749–758, mar. 2003.

KRUSZKA, M. *et al.* Clinical evaluation of the effects of a single oral dose of gabapentin on fear-based aggressive behaviors in cats during veterinary examinations. **J Am Vet Med Assoc**, v. 259, n. 11, p. 1285-1291, nov, 2021.

KUBERA, M. *et al.* Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. **Int Immunopharmacol**. V. 4, n. 2, p. 185-92, fev. 2004.

LANDSBERG, G. *et al.* Therapeutic effects of an alpha-casozepine and L-tryptophan supplemented diet on fear and anxiety in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 6, p. 594–602. jun. 2017.

LANDSBERG, G. M.; WILSON, A. L. Effects of clomipramine on cats presented for urine marking. **J Anim Hosp Assoc**, v. 41, p. 3–11, 2005.

LANQUILLON, S. *et al.* Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology**. V. 22, n. 4, p. 370-9, abr. 2000.

LEE, B. S. *et al.* Intrathecal gabapentin increases interleukin-10 expression and inhibits pro-inflammatory cytokine in a rat model of neuropathic pain. **J Korean Med Sci**, v. 28, n. 2, p. 308-314, fev. 2013.

LEUNG, L.; CAHILL, C. M. TNF- α and neuropathic pain - a review. **J Neuroinflammation**, v. 7, n. 27, abr. 2010.

LEVINE, E. D. Feline fear and anxiety. **Vet Clin Small Anim**, v. 38, n. 5, p.1065–1079, set. 2008.

LITTLE, S. E. **The cat: clinical medicine and management**. St. Louis: Elsevier Saunders, 2012. 1400 p.

LITTLE, S. E. Why focus on felines in your veterinary clinic? **Veterinary Focus**, v. 26, n. 2, p.40-45, jun. 2016.

LLOYD, J. K. F. Minimising stress for patients in the veterinary hospital: Why It Is important and what can be done about it. **Veterinary Sciences**, v. 4, n. 2, p.22-40, abr. 2017.

LICHMAN, B.R. *et al.* Uncoupled activation and cyclization in catmint reductive terpenoid biosynthesis. **Nat Chem Biol**, v.15, p. 71–79, jan. 2019.

- MAPS OF WORLD. Top Ten Countries With Most Pet Cat Population. 2017. Disponível em: <https://www.mapsofworld.com/world-top-ten/countries-with-most-pet-cat-population.html>. Acesso em: 12 fev. 2023.
- MAZZOTTI, G. A. Evolução da domesticação e comportamento normal. *In*: AMORIM DA COSTA, F. V.; MARTINS, C. S. **Manual de Clínica Médica Felina** - 1ª ed. São Paulo: Manole, 2023. p. 2-9.
- MAZZOTTI, G. A. História natural do gato. *In*: MAZZOTTI, G. A.; ROZA, M. R. **Medicina Felina Essencial: Guia Prático**. Curitiba: Equalis, 2016. p. 955-956.
- MCCOBB, E. C. *et al.* Assessment of stress levels among cats in four animal shelters. **J Am Vet Med Assoc**. v. 226, n. 4, p. 548-55, fev. 2005.
- MIELE, A.; SORDO, L.; GUNN-MOORE, D. A. Feline aging: Promoting physiologic and emotional well-being. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 50, n. 4, p. 719-748. jul. 2020.
- MILLS, D. Pheromonotherapy: theory and applications. **In practice**, London, v. 27, n. 7, p. 368-373, jul. 2005.
- MILLS, D.; KARAGIANNIS, C.; ZULCH, H. Stress- it's effect on health and behavior: A guide for practitioners. **Vet Clinic Sm Anim**, v. 44, n. 3, p. 525–541, mai. 2014.
- MONTAGUE, M. J. *et al.* Comparative analysis of the domestic cat genome reveals genetic signatures underlying feline biology and domestication. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, v. 111, n. 48, p.17230-17235, nov. 2014.
- NAARDEN, B.; CORBEE, R. J. The effect of a therapeutic urinary stress diet on the short-term recurrence of feline idiopathic cystitis. **Vet Med Sci**, v.6, n. 1, p. 32-38, fev. 2019.
- NIBBLETT, B. M.; KETZIS, J. K.; GRIGG, E. K. Comparison of stress exhibited by cats examined in a clinic versus a home setting. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 173, n. 11, p. 68-75, dez. 2015.
- NILSON, S.M. *et al.* Genetics of randomly bred cats support the cradle of cat domestication being in the Near East. **Heredity**, v. 129, p. 346–355, dez. 2022.
- ORSINI, H.; BONDAN, E. F. Fisiopatologia do estresse. *In*: CUBAS, Z.S.; SILVA, J.C.R.S.; CATÃO-DIAS, J.L. **Tratado de Animais Selvagens: Medicina Veterinária**. São Paulo: Roca, 2006, p.35–45.
- OTTONI C. *et al.* The palaeogenetics of cat dispersal in the ancient world. **Nat Ecol Evol**, v. 1, n. 7, jul. 2017.
- OVERALL, K. L. **Manual of clinical behavioral medicine for dogs and cats**. 1 ed. Elsevier Health Sciences, 2013, 832 p.

- OVERALL K. L. Paradigms for pharmacologic use as a treatment component in feline behavioral medicine. **J Feline Med Surg**, v. 6, n. 1, p. 29-42, fev. 2004.
- PANKRATZ, K.E. *et al.* Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. **J Feline Med Surg**, v. 20, n. 6, p. 535–543, jul. 2018.
- PAYNE, J.R; BRODBELT, D.C; LUIS FUENTES, V. Blood pressure measurements in 780 apparently healthy cats. **J Vet Intern Med**, v. 31, n. 1, p. 15-21, jan. 2017.
- PEREIRA, J. S. *et al.* Improving the feline veterinary consultation: the usefulness of Feliway spray in reducing cats' stress. **J Feline Med Surg**, v. 18, n. 12, p. 959-964, dez. 2016.
- QUIMBY J. M.; SMITH M. L.; LUNN K. F. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 10, p. 733-737, 2011.
- RAMAN, K. Construction and analysis of protein–protein interaction networks. **Automated experimentation**, v. 2, n. 1, p. 2, fev. 2010.
- RAMOS, D. *et al.* Feline behaviour problems in Brazil: a review of 155 referral cases. **Vet Rec**, v. 186, n. 16, p. 1-3, mai. 2020.
- RAND, J. S. *et al.* Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. **J Vet Intern Med**, v. 16, n. 2, p. 123-32, mar/abr. 2002.
- RIEMER, F. *et al.* Clinical and laboratory features of cats with feline infectious peritonitis-a retrospective study of 231 confirmed cases (2000-2010). **J Feline Med Surg**, v. 18, n. 4, p. 348-56, abr, 2016.
- RIGTERINK, A. Fear, anxiety, stress behaviors in cats. *In*: STELOW, E. **Clinical Handbook of Feline Behavior Medicine**. 1 ed. John Wiley & Sons, 2022. p. 129-141.
- RODAN, I. *et al.* AAFP and ISFM feline-friendly handling guidelines. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, v. 13, n. 5, p. 364-375, mai. 2011.
- RODAN, I. *et al.* 2022 AAFP/ISFM cat friendly veterinary interaction guidelines: approach and handling techniques. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 24, n. 11, p. 1093-1132, out. 2022.
- RODAN, I.; HEATH, S. **Feline behavioral health and welfare**. Elsevier, 2015. 480 p.
- RODAN, I. Understanding feline behavior and application for appropriate handling and management. **Top Companion Anim Med**, v. 25, n.4, p. 178–188, 2010.
- ROSA, A. S. **Avaliação do efeito da gabapentina em modelo de dor muscular crônica em ratos**. 2018. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

SEAWRIGHT, A. M. *et al.* A case of recurrent feline idiopathic cystitis: the control of clinical signs with behaviour therapy. **Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research**, v. 3, n. 1, p. 32-38, jan/fev. 2008.

SCHWARTZ, S. Separation anxiety syndrome in cats: 136 cases (1991-2000). **J Am Vet Med Assoc**. v. 220, n. 7, p. 1028–1033, abr. 2002.

SHAN, G.; GERSTENBERGER, S. Fisher's exact approach for post hoc analysis of a chi-squared test. **PLoS One**, v. 12, n. 12, dez. 2017.

SHANNON, P. *et al.* Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome research**, v. 13, n. 11, p. 2498-2504, nov. 2003.

SHREVE, K. R. V.; UDELL, M. A. R. Stress, security, and scent: The influence of chemical signals on the social lives of domestic cats and implications for applied settings. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 187, p. 69-76, fev. 2017.

SILVER, P. J, SIGG, E. B, MOYER, J. A. Antidepressants and protein kinases: inhibition of Ca²⁺-regulated myosin phosphorylation by fluoxetine and iprindole. **Eur J Pharmacol**, V. 121, n. 1, p. 65-71, fev. 1986.

SIMPSON, B. S; PAPICH, M.G. Pharmacologic management in veterinary behavioral medicine. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 33, n. 2, p. 365-404, mar. 2003.

SOLLITTO, A. Porque brasileiros têm preferido escolher gatos como companheiros do lar. **Veja**, 2022. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/comportamento/por-que-brasileiros-tem-preferido-escolher-gatos-como-companheiros-do-lar/>. Acesso em: 08 fev. 2023.

SORDO, L.; GUNN-MOORE, D. A. Cognitive dysfunction in cats: update on neuropathological and behavioural changes plus clinical management. **Veterinary Record**, v. 188, n. 1, jan. 2021.

SOSA, D. N. *et al.* Associating biological context with protein-protein interactions through text mining at PubMed scale. **Journal of Biomedical Informatics**, v. 145, set. 2023.

STELLA, J.; CRONEY, C.; BUFFINGTON, T. Effects of stressors on the behavior and physiology of domestic cats. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 143, n. 2–4, p. 157-163, jan. 2013.

STELLA, J.; CRONEY, C.; BUFFINGTON, T. Environmental factors that affect the behavior and welfare of domestic cats (*Felis silvestris catus*) housed in cages. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 160, p. 94-105, nov. 2014.

STELLA, J. L.; LORD, L. K.; BUFFINGTON, C. A. T. Sickness behaviors in response to unusual external events in healthy cats and cats with feline interstitial cystitis. **J Am Vet Med Assoc**, v. 238, n. 1, p. 67-73, jan. 2011.

- STELOW, E. Feline psychopharmacology. *In*: STELOW, E. **Clinical Handbook of Feline Behavior Medicine**. 1 ed. John Wiley & Sons, 2022. p. 129-141.
- STEPIEN, R. L. Feline systemic hypertension: Diagnosis and management. **J Feline Med Surg**, v. 13, n. 1, p. 35-43, jan. 2011.
- STEPITA, M. Feline anxiety and fear-related disorders. *In*: LITTLE, S. E. **August's consultations in feline internal medicine**, Vol. 7. Chapter 90. Elsevier, 2016. p. 900-910.
- STEVENS, B. J. *et al.* The use of trazodone to reduce feline travel anxiety and improve veterinary exam tractability. **J Am Vet Med Assoc**, v. 249, n. 2, p. 202–207, jul. 2016.
- STOWERS L, MARTON T. F. What is a pheromone? Mammalian pheromones reconsidered. **Neuron**, v. 46, n. 5, p. 699–702, jun. 2005.
- SZKLARCZYK, D. *et al.* STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. **Nucleic acids research**, v. 43, n. D1, p. D447-D452, 2014.
- TAMBE, R. *et al.* Antiepileptogenic effects of borneol in pentylenetetrazole-induced kindling in mice. **Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.** v. 389, n. 5, p. 467–475, fev. 2016.
- TANAKA, A. *et al.* Associations among weight loss, stress, and upper respiratory tract infection in shelter cats. **Journal Of The American Veterinary Medical Association**, v. 240, n. 5, p.570-576, mar. 2012.
- TVEDTEN, H.; RASKIN, R. E. Leukocyte Disorders. **Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods**, p. 63–91, dez. 2012.
- TODD, N. B. Inheritance of the catnip response in domestic cats. **J. Hered**, v. 53, p. 54–56, 1962.
- TODD, N. B. The Catnip Response. **Harvard University**, Bambridge, MA, 1963.
- VAN HAAFTEN, K. A. *et al.* Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. **J Am Vet Med Assoc**, v. 251, n. 10, p. 1175-1181, nov. 2017.
- VIGNE, J. D. *et al.* Early Taming of the Cat in Cyprus. **Science**, v. 304, n. 5668, p.259-259, abr. 2004.
- VINET, J. *et al.* Chronic treatment with desipramine and fluoxetine modulate BDNF, CaMKKalpha and CaMKKbeta mRNA levels in the hippocampus of transgenic mice expressing antisense RNA against the glucocorticoid receptor. **Neuropharmacology**, v. 47, n. 7, p. 1062-9, dez. 2004.
- VINKE. C. M.; GODIJN, L. M.; VAN DER LEIJ, W. J. L. Will a hiding box provide stress reduction for shelter cats? **Applied Animal Behaviour Science**, v. 160, n. 11, p. 86-93, nov. 2014.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Rev. psiquiatr. Clín.**, São Paulo, v. 35, n. 5, p. 196-204, jan. 2008.

VITALE, K. R. Tools for Managing feline problem behaviors: Pheromone therapy. **J Feline Med Surg**, v. 20, n. 11, p. 1024-1032, nov. 2018.

VOLK, J. O. *et al.* Executive summary of the Bayer veterinary care usage study. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 238, n. 10, p. 1275-1282, mai. 2011.

WAISGLASS, S. E. *et al.* Underlying medical conditions in cats with presumptive psychogenic alopecia. **J Am Vet Med Assoc**, v. 228, n. 11, p. 1705-1709. Jun. 2006.

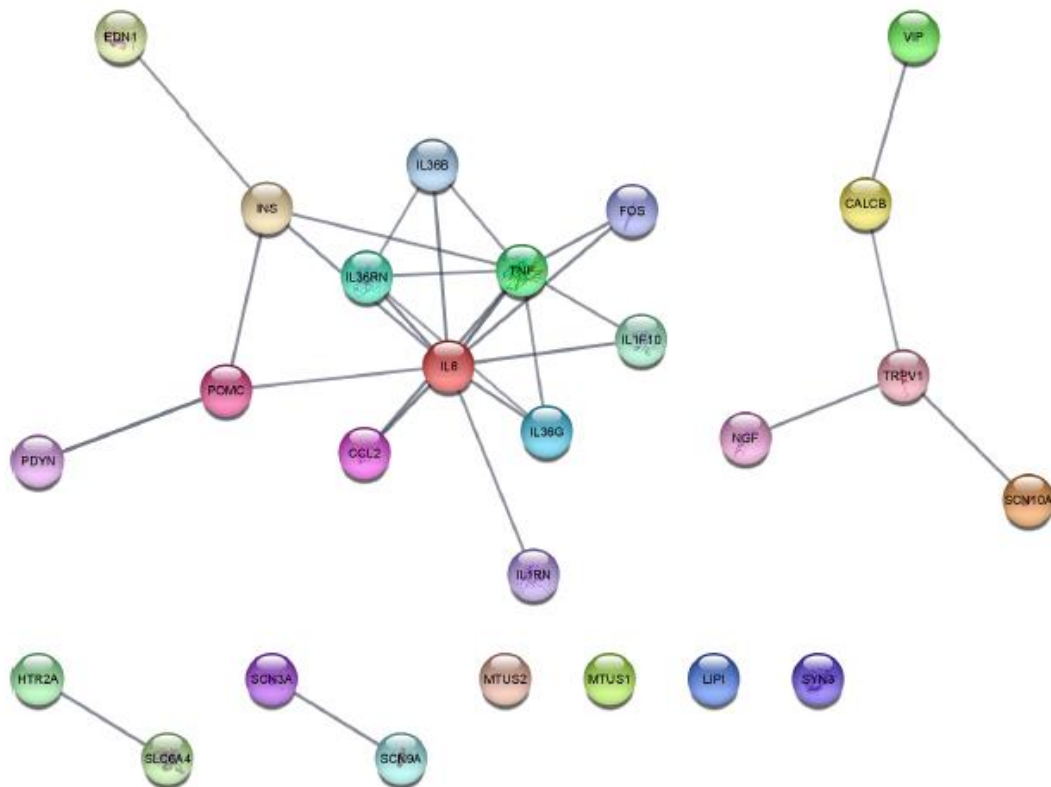
WATKINS, L.R.; MILLIGAN, E.D.; MAIER, S.F. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. **Adv Exp Med Biol**, v. 521, p. 1–21, 2003.

WENG, G.; BHALLA, U. S.; IYENGAR, R. Complexity in biological signaling systems. *Science*, v. 284, n. 5411, p. 92–96, 1999.

WESTROPP, J. L.; KASS, P. H.; BUFFINGTON, C. A. T. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis. **Am J Vet Res**, v. 67, n. 4, p. 731-736, abr. 2006.

XIA, X. Bioinformatics and drug discovery. **Curr Top Med Chem**, v. 17, n. 15, p. 1709-1726, jun. 2017.

ANEXO A - REDE DE INTERAÇÃO PROTEÍNA-PROTEÍNA AMITRIPTILINA



ANEXO B - REDE DE INTERAÇÃO PROTEÍNA-PROTEÍNA FLUOXETINA

