

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Raiane Araujo de Moura

**AVALIAÇÃO E MANEJO FARMACOLÓGICO DA DOR CRÔNICA EM CÃES –
REVISÃO DE LITERATURA**

Belo Horizonte
2019

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Raiane Araujo de Moura

**AVALIAÇÃO E MANEJO FARMACOLÓGICO DA DOR CRÔNICA EM CÃES –
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia de especialização apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Anestesiologia de Animais de companhia.

Tutor: Prof^o. Dr. Eutalio Luiz Mariani Pimenta

Belo Horizonte
2019

M929a Moura, Raiane Araújo de, 1994 -
Avaliação e manejo farmacológico da dor crônica em cães – revisão de literatura/
Raiane Araújo de Moura. – 2019.
46f.

Orientador: Eutalio Luiz Mariani Pimenta
Monografia de especialização apresentada à Escola de Veterinária da Universidade
Federal de Minas Gerais, como requisito parcial a obtenção do título de Especialista em
Anestesiologia de animais de companhia.
Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais
Bibliografias: f. 33 a 39
Anexos: f. 40 a 46.

1- Cão – Doenças - Teses – 2. Analgesia - Teses – 3. Osteoartrite – Teses -
I. Pimenta, Eutalio Luiz Mariani – II. Universidade Federal de Minas Gerais,
Escola de Veterinária - III. Título.

CDD – 636.708 96

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

ATA DE DEFESA DE TCR DE Raiane Arayde Moura (nome residente)

As 14:00 horas do dia 02/12/2019 reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

Avaliação e manejo farmacológico da dor crônica em cães - revisão de literatura

_____, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em Anestesiologia em Animais de companhia

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, Estálio Luiz Mariani Pimenta, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>Estálio Luiz Mariani Pimenta</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MS Prof. <u>Rogério Vieira</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ms. <u>Marina Lopes Castro</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado

Nota: 88

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 7 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca. Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 02 de dezembro de 2019.

Assinatura dos membros da Banca:

_____ Estálio Luiz Mariani Pimenta
 _____ Rogério Vieira
 _____ Marina Lopes Castro
 _____ Dr. Estálio Luiz M. Pimenta
 Anestesiologia Veterinária
 CRMV-MG: 9077
 EV - UFMG

(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)



AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre me dar forças e nunca me abandonar nas horas mais difíceis, não me deixando desistir do meu objetivo.

Agradeço aos meus pais, Ricardo e Elisangela pelo amor incondicional, apoio sem limites, que sempre se doaram por inteiro para que eu e meu irmão tivéssemos uma formação de qualidade.

Ao meu irmão, Ramon, aos meus sobrinhos e minha cunhada, que mesmo de longe me traziam uma paz diária com suas fotos, suas risadas e carinhos.

Aos meus orientadores, Suzane e Eutalio, profissionais que muito admiro e serei eternamente grata por todo conhecimento em que me foi passado. Tenho muito orgulho por ter feito parte desta residência sob orientação de vocês.

Aos meus preceptores Oscar e Julia, por todo aprendizado, troca de experiências e apoio que me deram nesse tempo. Vocês foram os melhores preceptores que eu poderia ter.

Aos meus R's: Aline, Bruno, Thayanee, Caroline e Wellington, muito obrigada por fazerem da minha residência muito melhor, pela parceria nas horas mais difíceis, pelos ensinamentos, pela amizade e por todas as cervejas e baldinhos no espeto, os quais me davam mais forças para continuar.

Aos meus dois grupos de plantão durante esses 2 anos, obrigada pela parceria, lanches, risadas e choros nas madrugadas.

Aos cirurgiões em que tive o prazer de anestésiar, muito obrigada pela paciência durante esse meu tempo de aprendizado.

Aos demais residentes, estagiários e professores da UFMG, levo comigo um pouquinho de cada um com a certeza que encontrei pessoas maravilhosas durante esse tempo e aprendi com cada um.

A todos anestesistas que fiz estágio e me ajudaram chegar até aqui, minha eterna gratidão.

Por fim, agradeço aos animais, foi por eles.

“Sedare dolorem opus divinum est”

RESUMO

A dor crônica é caracterizada por mudanças no sistema nervoso periférico e central que detectam, modulam e geram uma resposta ao estímulo nocivo. Vários fatores influenciam o desenvolvimento da dor crônica como a sensibilização periférica e central com a diminuição do limiar dos nociceptores e maior liberação de neurotransmissores excitatórios no sistema nervoso central. A condição de dor crônica mais comum encontrada em cães e gatos é a osteoartrite (OA); outras condições que podem causar dor crônica incluem doença do disco intervertebral, câncer e neuropatias / miopatias não malignas. Vários tratamentos farmacológicos podem ser usados para controlar a dor crônica e neuropática no entanto, há uma variação considerável na forma como o tratamento é iniciado, as dosagens utilizadas e a ordem na qual as drogas são introduzidas, se as doses terapêuticas são alcançadas e se existe um sequenciamento correto das classes terapêuticas. Atualmente há disponível escalas de qualidade de vida, que permitem um acompanhamento da evolução do tratamento. O manejo eficaz da dor geralmente envolve uma estratégia equilibrada ou multimodal, usando várias classes de medicamentos moduladores da dor. A justificativa por trás dessa abordagem é que ela retrata vários locais e vias da dor, permitindo potencialmente doses mais baixas de cada droga e minimizando os efeitos colaterais associados a qualquer droga única.

Palavras-chave: Cães. Analgesia. Osteoartrite. Neuropatias.

ABSTRACT

Chronic pain is characterized by changes in the peripheral and central nervous system that detect, modulate and generate a response to noxious stimuli. Several factors influence or develop chronic pain such as peripheral and central sensitization with decreased nociceptor threshold and greater release of excitatory neurotransmitters in the central nervous system. The most common chronic pain condition found in dogs and cats is osteoarthritis (OA); Other conditions that can cause chronic pain cause intervertebral disc disease, cancer, and nonmalignant neuropathies / myopathies. Various pharmacological treatments can be used to control chronic and neuropathic pain for specialized pain management services. However, there is a variation in how treatment is initiated, how dosages are used, and an order qualified as introduced drugs, whether therapeutic doses are reached, and whether there is a correct sequencing of therapeutic classes. A quality of life scale is currently available that can monitor follow- up of treatment progress. Effective pain management usually involves a balanced or multimodal strategy using various classes of pain-modifying medications. The rationale behind this approach is to address various pain pathway sites, allowing for lower possible doses of each drug and minimizing the potential effects associated with any single drug.

Keywords: Dogs. Analgesia. Osteoarthritis. Neuropathies.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACVA	Colégio Americano de Anestesiologia Veterinária
AINES	Antiinflamatório não esteroidal
CBPI	<i>Canine Brief Pain Inventory</i>
CODI	Índice de Capacidade Ortopédica
COX	Ciclooxigenase
HCPI	<i>Helsinki Chronic Pain Index</i>
HRQL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
IASP	Sociedade Internacional de Estudo da dor
JCAHO	<i>Joint Commission on Accreditation on Healthcare Organizations</i>
LOAD	<i>Liverpool Osteoarthritis in Dogs</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
OA	Osteoartrite
PGs	Prostaglandinas
QV	Qualidade de vida
IMC/CMI	Instrumentos de medição clínica multifatoriais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	Fisiopatogenia da dor	13
2.2	Dor crônica	15
2.3	Dor neuropática	16
2.4	Qualidade de vida (Qv)	17
2.5	Avaliação da dor	19
2.5.1	Helsinki Chronic Pain Index (HCPI)	20
2.5.2	Canine Brief Pain Inventory (CBPI) - (Breve Inventário de dor Canina (BIDC))	21
2.5.3	Cincinnati Orthopedic Disability Index (CODI)	22
2.5.4	Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)	22
3	TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS	23
3.1	Antidepressivos tricíclicos	24
3.2	Anticonvulsivantes	25
3.3	Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)	26
3.4	Anestésicos locais	27
3.5	Antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA)	28
3.6	Opioides	30
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

1 INTRODUÇÃO

A dor é uma condição clinicamente importante, que resulta em sofrimento e afeta a qualidade de vida dos animais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1986; ROBERTSON, 2002).

É uma experiência pessoal, única para cada indivíduo (LASANGA, 1964; SAVAGE, 1970; CHAPMAN et. al., 1985), e não há métodos objetivos efetivos para mensuração da intensidade da dor clínica (MORTON & GRIFFITHS, 1985). Mesmo considerando-se a mesma espécie, há uma grande variação na resposta individual a estímulos nocivos e necessidade de analgesia. Segundo o Colégio Americano de Anestesiologistas Veterinários (ACVA) (1998), a resposta individual à dor varia com muitos fatores, incluindo idade (animais jovens geralmente possuem uma tolerância menor à dor aguda, mas são menos sensíveis a estresse emocional ou ansiedade associada com um procedimento doloroso), sexo, estado de saúde (animais doentes são menos capazes de tolerar a dor do que os indivíduos saudáveis) e raças.

No que se refere aos cuidados veterinários, são grandes os empenhos para melhorar os conhecimentos, o reconhecimento e o tratamento da dor em animais (HELLYER, 2002). Além da consideração ética da supressão da dor, são comprovados os benefícios do uso dos analgésicos reduzindo o estresse emocional, não liberando substâncias deletérias para o organismo e facilitando a recuperação do paciente, reduzindo a mortalidade e a morbidade (ANDRADE, 2002).

A dor pode ser classificada em nociceptiva, inflamatória, funcional e patológica, sendo a nociceptiva quando os receptores neurais periféricos são ativados por estímulos nocivos (por exemplo, incisões cirúrgicas, trauma, calor ou frio) (EPSTEIN et. al., 2015). A dor crônica é aquela que persiste além do curso normal de uma afecção aguda e é caracterizada por mudanças no sistema nervoso periférico e central que detectam, modulam e gera uma resposta ao estímulo nocivo (EPSTEIN, 2013). Estima-se que a prevalência de dor crônica em humanos no mundo esteja em torno de 10,1 a 55,5%, com uma média de 35,5% (HARSTALL & OSPINA, 2003). As patologias mais comumente associadas a dor crônica em cães e gatos é a osteoartrite (OA), doença do disco intervertebral, câncer e neuropatias / miopatias não malignas (EPSTEIN, 2013). O número de cães e gatos afetados por dor crônica não é conhecido, mas um estudo avaliando a prevalência anual de

osteoartrite canina diagnosticada sozinha no Reino Unido estimou em cerca de 2,5% (ANDERSON et al., 2018). Fármacos, técnicas ou métodos usados para prevenir e controlar a dor devem ser adaptados individualmente para cada animal, e devem ser baseados nos graus de trauma tecidual, características do comportamento individual, graus de dor e estado de saúde (AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION, 2001). O tratamento paliativo da dor pode ser conseguido diretamente através da administração de analgésicos, ou indiretamente, com a redução do tamanho do tumor com quimioterapia, terapia hormonal, radiação ou cirurgia (LLOYD, 1978).

É desejável a formação de uma equipe interdisciplinar envolvendo tutor, médico veterinário, cirurgião, oncologista, radioterapeuta, especialistas em dor e fisioterapeutas, para maximizar o conforto e reduzir o sofrimento (CHANG, 1999).

A dor é uma condição clinicamente importante, que resulta em sofrimento e afeta a qualidade de vida dos animais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1986; ROBERTSON, 2002).

É uma experiência pessoal, única para cada indivíduo (LASANGA, 1964; SAVAGE, 1970; CHAPMAN et. al., 1985), e não há métodos objetivos efetivos para mensuração da intensidade da dor clínica (MORTON & GRIFFITHS, 1985). Mesmo considerando-se a mesma espécie, há uma grande variação na resposta individual a estímulos nocivos e necessidade de analgesia. Segundo o Colégio Americano de Anestesiologistas Veterinários (ACVA) (1998), a resposta individual à dor varia com muitos fatores, incluindo idade (animais jovens geralmente possuem uma tolerância menor à dor aguda, mas são menos sensíveis a estresse emocional ou ansiedade associada com um procedimento doloroso), sexo, estado de saúde (animais doentes são menos capazes de tolerar a dor do que os indivíduos saudáveis) e raças.

No que se refere aos cuidados veterinários, são grandes os empenhos para melhorar os conhecimentos, o reconhecimento e o tratamento da dor em animais (HELLYER, 2002). Além da consideração ética da supressão da dor, são comprovados os benefícios do uso dos analgésicos reduzindo o estresse emocional, não liberando substâncias deletérias para o organismo e facilitando a recuperação do paciente, reduzindo a mortalidade e a morbidade (ANDRADE, 2002).

A dor pode ser classificada em nociceptiva, inflamatória, funcional e patológica, sendo a nociceptiva quando os receptores neurais periféricos são ativados por estímulos nocivos (por exemplo, incisões cirúrgicas, trauma, calor ou frio) (EPSTEIN et. al., 2015). A dor crônica é aquela que persiste além do curso normal de uma afecção aguda e é caracterizada por mudanças no sistema nervoso periférico e central que detectam, modulam e gera uma resposta ao estímulo nocivo (EPSTEIN, 2013). Estima-se que a prevalência de dor crônica em humanos no mundo esteja em torno de 10,1 a 55,5%, com uma média de 35,5% (HARSTALL & OSPINA, 2003). As patologias mais comumente associadas a dor crônica em cães e gatos é a osteoartrite (OA), doença do disco intervertebral, câncer e neuropatias / miopatias não malignas (EPSTEIN, 2013). O número de cães e gatos afetados por dor crônica não é conhecido, mas um estudo avaliando a prevalência anual de osteoartrite canina diagnosticada sozinha no Reino Unido estimou em cerca de 2,5% (ANDERSON et al., 2018). Fármacos, técnicas ou métodos usados para prevenir e controlar a dor devem ser adaptados individualmente para cada animal, e devem ser baseados nos graus de trauma tecidual, características do comportamento individual, graus de dor e estado de saúde (AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION, 2001). O tratamento paliativo da dor pode ser conseguido diretamente através da administração de analgésicos, ou indiretamente, com a redução do tamanho do tumor com quimioterapia, terapia hormonal, radiação ou cirurgia (LLOYD, 1978).

É desejável a formação de uma equipe interdisciplinar envolvendo tutor, médico veterinário, cirurgião, oncologista, radioterapeuta, especialistas em dor e fisioterapeutas, para maximizar o conforto e reduzir o sofrimento (CHANG, 1999).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatogenia da dor

Em humanos a dor é definida pela Sociedade Internacional de Estudo da dor (IASP) como uma experiência sensitiva emocional desagradável relacionada à lesão tecidual ou descrita em tais termos, sendo uma manifestação subjetiva, que envolve mecanismos físicos, psíquicos e culturais (MERSKEY & BOGDUK, 1994; IASP, 2017) e desde 2000, a *Joint Comission on Accreditation on Heathcare Organizations* (JCAHO) publicou uma norma onde a refere como quinto sinal vital, devendo ser examinada assim como os outros sinais vitais (BOOSS et. al., 2000).

Os estímulos nocivos ao organismo podem ser químicos, mecânicos, elétricos e térmicos que são identificados e transformados em impulsos elétricos pelos nociceptores, que são terminações nervosas livres das fibras sensoriais alfa δ e C, responsáveis pela percepção desses estímulos. As fibras alfa δ e C transmitem os impulsos elétricos para as lâminas do corno dorsal da medula espinhal, onde ocorre a modulação. No corno dorsal da medula espinhal, a sinalização da informação de dor entre os neurônios é feita pela liberação de neurotransmissores excitatórios, como N-metil-D-aspartato (NMDA) e substância P (SP) e inibitórios, como a glicina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Após a modulação na medula espinal, a transmissão por meio de neurônios ascendentes para as áreas supra espinal gera a percepção da dor (MEINTJES, 2012; BABOS et al., 2013). Em seguida neurônios de projeção transmitem a informação sensorial para centros supraespinhais como mesencéfalo, diencéfalo e córtex cerebral onde ocorre a percepção e formulação de uma resposta (BASBAUM et al., 2009).

Após a lesão em um tecido, há presença de várias células inflamatórias, como basófilos, mastócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos dentre outras que liberam mediadores químicos como histamina, bradicinina e interleucinas. Também são liberados citocinas, substância P, glutamato, fator de necrose tumoral α , fator de crescimento neural, prostaglandinas e serotonina. Essas substâncias atuam de maneira sinérgica e constituem o que é chamado de sopa sensibilizadora. Isso faz com que o limiar de ativação dos nociceptores diminua e as fibras nervosas aferentes se tornam excitadas levando ao quadro de hiperalgesia primária, que é a dor no local da lesão. Esse processo é conhecido como sensibilização periférica, e ativa nociceptores silenciosos de alto limiar das fibras aferentes

primárias (LAMONT et al., 2000; BASBAUM et al., 2009). Com a sensibilização periférica e aumento da excitabilidade das fibras aferentes alfa β e C, ocorre mudanças no corno dorsal da medula espinhal. Os neurotransmissores inibitórios como GABA e glicina são inibidos, ocorrem mudanças neuroquímicas do receptor NMDA, neurocininas e morte de interneurônios. Devido ao aumento da excitabilidade de fibras alfa δ e C aumenta a despolarização pós-sináptica no corno dorsal mediado após ativação do receptor NMDA pelo glutamato e dos receptores da neurocinina pela substância P. As fibras alfa β passam a transmitir informação dolorosa. Essas mudanças são conhecidas como sensibilização central e leva a hiperalgesia secundária, que há dor ao redor da área lesionada e a alodinia, quando um estímulo inócuo passa a produzir dor (HELLYER et al., 2012).

Epstein et. al., 2015, classificam que a dor pode ser classificada em nociceptiva, inflamatória, funcional e patológica, sendo a nociceptiva quando os receptores neurais periféricos são ativados por estímulos nocivos (por exemplo, incisões cirúrgicas, trauma, calor ou frio).

A dor inflamatória é causada pela liberação de mediadores inflamatórios após lesão tecidual. Comumente associada à cirurgia e trauma, mas pode estar presente em várias doenças crônicas dolorosas, como câncer, osteoartrites, doença do disco intervertebral e neuropatias (MONTEIRO & STEAGALL, 2019).

A dor funcional é causada por mecanismos desconhecidos nos quais a etiologia não pode ser identificada (causa estrutural, metabólica ou imunológica). Exemplos incluem doença inflamatória intestinal e cistite intersticial (Monteiro & Steagall, 2019).

A dor patológica é caracterizada por hiperalgesia (resposta exagerada a estímulos nocivos), alodinia (resposta dolorosa a estímulos não-nocivos, como toque ou pressão), expansão do campo doloroso além de seus limites originais e dor prolongada além do tempo esperado de inflamação e cura. Sob algumas condições, ocorrem mudanças genômicas e fenotípicas que criam a condição conhecida como dor neuropática, em que a dor pode ser considerada uma doença do sistema nervoso central e periférico. Essas mudanças não são necessariamente cronológicas, podendo ocorrer em questão de minutos de certas condições de dor aguda (por exemplo, lesão do nervo, trauma grave do tecido ou presença de inflamação pré-existente) (EPSTEIN et. al., 2015).

Além destas, a dor ainda pode ser classificada com relação ao tempo de duração em aguda e crônica (MEINTJES, 2012; FAN, 2014).

2.2 Dor crônica

Dor crônica é definida como uma dor que persiste por mais de três meses, sem origem definida ou causada por um estímulo externo, comumente associado à doenças crônicas (WSAVA Global Pain Council, 2013; MATHEWS et al., 2014). No entanto, essa distinção entre aguda e crônica não representa uma dicotomia estrita, pois o tempo de início pode ser desconhecido (BELSHAW & YEATES, 2018). Além disso, os estados de dor aguda podem estar presentes cronicamente em situações de má condução. A dor crônica é caracterizada por mudanças no sistema nervoso periférico e central que detectam, modulam e geram uma resposta ao estímulo nocivo (VOSCOPOULOS & LEMA, 2010).

Vários fatores influenciam o desenvolvimento da dor crônica como a sensibilização periférica e central com a diminuição do limiar dos nociceptores e maior liberação de neurotransmissores excitatórios no sistema nervoso central (GREENE, 2010). A ativação constante de neurônios e grande quantidade de neurotransmissores excitatórios geram plasticidade neuronal e os neurotransmissores inibitórios como GABA e glicina são inibidos, ocorrem mudanças neuroquímicas do receptor NMDA, neurocininas e morte de interneurônios e remodelamento. Células que não participavam do processo nociceptivo passam a transmitir informação algica, como as fibras do tipo alfa β (HELLYER et al., 2012). A condição de dor crônica mais comum encontrada em cães e gatos é a osteoartrite; outras condições que podem causar dor crônica incluem doença do disco intervertebral, câncer e neuropatias / miopatias não malignas (EPSTEIN, 2013).

A dor crônica pós-operatória tem se tornado frequente, principalmente em casos onde a dor já se fazia presente. Porém qualquer procedimento realizado, onde a dor é negligenciada, pode culminar com o desenvolvimento e instalação de dor crônica (FANTONI, 2011). Os sintomas da dor crônica em cães são frequentemente sutis e as respostas à dor crônica podem ser altamente individuais. Os sinais relatados na literatura incluem: comportamento mais retraído; sociabilidade e brincadeira reduzidas; postura alterada; alterações na marcha ou locomoção, incluindo rigidez, claudicação ou tropeço;

hesitação, relutância ou recusa em realizar atividades como pular dentro de um carro; e níveis de atividade gerais reduzidos, em comparação com o normal para esse cão (SHARKEY, 2013; WSAVA Global Pain Council, 2013; FAN, 2014, EPSTEIN et al., 2015).

2.3 Dor neuropática

A IASP, 2011 define dor neuropática como "dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial". A dor neuropática central é definida como dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensitivo central, e dor neuropática periférica é definida como dor causada por uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial periférico.

A dor neuropática pode ser intermitente ou constante e espontânea ou provocada. Os humanos descrevem esta dor como sensação de esfaquear, de choque elétrico, queimação, formigamento, aperto, entorpecimento, coceira e sensação de alfinetes e agulhas. As pessoas também podem descrever sintomas de alodinia (dor causada por um estímulo que normalmente não provoca dor), hiperalgesia (aumento da resposta a um estímulo que normalmente é doloroso), anestesia dolorosa (dor sentida em uma área ou região anestésica) e ganho ou perda sensorial (IASP 2011).

A dor neuropática difere de outros tipos de dor crônica porque neste caso há uma lesão real no sistema nervoso enquanto que em outros casos ocorre apenas plasticidade do sistema nervoso central que gera a dor crônica (GRUBB, 2010a). A dor neuropática também pode estar associada a outros processos dolorosos, que não respondem completamente a tratamentos convencionais, como fraturas pélvicas, amputações, hérnia de disco intervertebral, neuropatias diabéticas, entre outras (MATHEWS, 2008).

Cães podem adquirir dor neuropática em função de condições como trauma acidental e cirúrgico, hérnia inguinal, fraturas pélvicas, amputações (-dor fantasmal), lesões na medula espinhal, hérnia de disco intervertebral, neuropatias diabéticas e tumores no sistema nervoso central, entre outras. Em procedimentos cirúrgicos, tecido nervoso pode ser inadvertidamente incorporado às suturas, ocasionando dor neuropática de difícil diagnóstico e tratamento. Como prevenção, se houver

necessidade de manipulação intensa, tração ou transecção de nervos, indica-se o uso local da associação de lidocaína e bupivacaína, ao menos cinco minutos antes de tais procedimentos (MATHEWS, 2008).

Cães com dor neuropática podem apresentar desconforto intermitente, que pode não ser percebido durante o exame físico, muitos proprietários relatam que o animal enquanto brinca grita ou lambe um membro. Muitas vezes os animais também sentem dor com um simples toque (alodinia) ou sentem muita dor com um estímulo doloroso leve (hipersensibilidade) (GRUBB, 2010a).

2.4 Qualidade de vida (Qv)

A dor crônica e a QV estão interligadas, de forma que não podem ser abordadas de forma isolada. A dor crônica pode contribuir significativamente para a QV de um animal, juntamente com outros sentimentos como medo, frustração, prazer e antecipação. Pode afetar o humor, que por sua vez podem gerar experiências de ansiedade e / ou reduzir a capacidade de prazer (BELSHAW & YEATES, 2018).

Ao contrário da dor, a QV não tem base fisiológica ou sinais comportamentais específicos; portanto é uma avaliação composta de múltiplos fatores de interação, intrínsecos e extrínsecos a um único indivíduo. É altamente pessoal, o qual oferece desafios claros para avaliação em espécies não humanas. Avaliações completas da QV devem considerar vários aspectos da vida de nossos pacientes veterinários em vários domínios, incluindo dieta, ambiente, interações humanas e saúde (BELSHAW & YEATES, 2018).

O *Health-Related Quality of Life* (HRQL) - índice de qualidade de vida relacionada a saúde foi desenvolvido especificamente para pacientes veterinários, em vez de ser derivada de um IMC existente para humanos. Foi publicado pela primeira vez para avaliar o impacto da dor na qualidade de vida em cães com OA (WISEMAN, 2004; WISEMAN 2006) e posteriormente, osteossarcoma (YAZBEK & FANTONI, 2005).

O HRQL OA original pede que os proprietários que pontuem 109 itens em 13 domínios em uma escala de 1 a 6 (0 indica que o descritor não descreve o cão, enquanto

uma pontuação de 6 indica que o descritor descreveu exatamente o cão) (ANEXO 1). Este foi modificado e reduzido para incluir apenas 46 itens que se enquadram em quatro domínios principais (REID, 2013):

1. Ansiedade: sensação de preocupação, nervosismo ou mal-estar
2. Dor: uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial
3. Estresse: Um estado de tensão ou tensão mental ou emocional resultante de circunstâncias adversas ou muito exigentes
4. Vitalidade: vigor físico ou mental; capacidade de sobrevivência ou de continuação de uma existência significativa ou proposital.

Em estudo no qual utilizou-se a HRQL OA demonstrou que cães tratados com o antiinflamatório Toceranibe (Palladia®) obtiveram uma pontuação mais alta na qualidade de vida relacionada à saúde, em comparação ao grupo placebo, separando em animais responsivos dos não responsivos baseado no escore final do HRQL OA (LONDON, 2009).

A HRQL demonstrou-se reduzida em cães obesos e houve melhora após uma perda de peso eficiente. A perda de peso levou a um aumento médio de 45% no escore de vitalidade e a uma diminuição média de 41% no escore para distúrbios emocionais. No entanto, não houve alteração na ansiedade (GERMAN, et al. 2011).

Yazbek e Fantoni (2005) desenvolveram e validaram uma escala de qualidade de vida em animais com dor secundária a câncer, e concluíram que um simples questionário pode ser usado para avaliar a qualidade de vida, relacionando esta com a saúde. As perguntas aos proprietários incluíam informações sobre o comportamento emocional do animal, estado físico e interação com o dono, como: observações sobre apetite, alterações do sono, fadiga, hábitos higiênicos, temperamento, atitude frente ao dono, função intestinal e intensidade de dor (em uma escala onde zero significava a ausência de dor, e dez representava dor insuportável) (ANEXO 2).

2.5 Avaliação da dor

Dor é uma experiência pessoal, que é única para cada indivíduo e não há métodos objetivos efetivos para mensuração da intensidade da dor clínica. Mesmo considerando-se a mesma espécie, há uma grande variação na resposta individual a estímulos nocivos e necessidade de analgesia (ANTUNES, 2008). Segundo o Colégio Americano de Anestesiologistas Veterinários (ACVA) (1998), a resposta individual à dor varia com muitos fatores, incluindo idade (animais jovens geralmente possuem uma tolerância menor à dor aguda, mas são menos sensíveis a estresse emocional ou ansiedade associada com um procedimento doloroso), sexo, estado de saúde (animais doentes são menos capazes de tolerar a dor do que os indivíduos saudáveis) e raças.

Na avaliação da dor existem 5 métodos prospectivos: o exame clínico, biomarcadores fisiológicos, medidas objetivas da marcha (por exemplo, plataforma de força) e / ou atividade e movimento (por exemplo, acelerômetro), avaliação do proprietário das atividades da vida diária e instrumentos de medição clínica multifatoriais (IMC) (EPSTEIN, 2013).

Atualmente, não existem biomarcadores (parâmetros bioquímicos ou fisiológicos) que se correlacionem de maneira confiável com a dor crônica, embora essa seja uma área sob investigação ativa. Os biomarcadores fisiológicos, como pressão arterial, frequência cardíaca e níveis de cortisol séricos, têm especificidade muito baixa porque outras circunstâncias que não a dor (por exemplo, medo, ansiedade, estresse) também afetam esses marcadores. Distúrbios comportamentais associados com a dor têm sido descritos, como mudanças nas atitudes, apetite, ingestão de água, micção, crescimento, agressividade, submissão, medo, inquietação, letargia, atividade, curiosidade, vocalização, automutilação e alterações no comportamento social; e já é reconhecida a importância de se fazer comparações com o comportamento de animais sem dor (ANTUNES, 2008).

Medidas objetivas, como análise de placas de força ou monitores de atividades, quando utilizadas adequadamente, são válidas no cenário da pesquisa, mas, no momento, não se traduzem na prática clínica. À medida que a tecnologia avança, essas podem ser modalidades clínicas promissoras em um futuro próximo (EPSTEIN, 2013).

O desafio em mensurar a dor na medicina veterinária deve-se à ausência de métodos validados e com confiabilidade testada, que mensurem a dor em pacientes que não possuem a capacidade de se expressar verbalmente (SHARKEY, 2013).

Atualmente, a avaliação do proprietário das atividades da vida diária é a ferramenta de pontuação de dor crônica mais útil em termos científicos e clínicos (EPSTEIN, 2013).

Porém pesquisas recentes de Lush e Ijchi (2018) descobriram que os proprietários são falhos em prever a resposta comportamental e fisiológica de seus cães à dor aguda. Isso ainda não foi completamente investigado em relação à dor crônica canina, mas esses dados se baseiam em preocupações sobre o –efeito placebo do cuidador (CONZEMIUS & EVANS, 2012, BROWN et al., 2013), sugerindo que pode ser inadequado confiar apenas em no relatório do proprietário para identificar dor crônica em cães.

A grande maioria das avaliações de dor crônica com algum grau de validação é projetada para cães com problemas ortopédicos (revisado por SHARKEY, 2013, BELSHAW et al., 2016). Por outro lado, existem poucas avaliações validadas para dor crônica originária de outros sistemas ou condições corporais (FAN, 2014, REID et al., 2018).

A manutenção de comportamentos normais, a perda de comportamentos normais e o desenvolvimento de novos comportamentos são as chaves para avaliação da dor nos animais e são parâmetros frequentemente incluídos das escalas de dor disponíveis. Esses CMIs utilizam principalmente observações e informações do proprietário do animal (EPSTEIN, 2015). Abaixo se encontram esses CMIs validados para avaliação da dor crônica em cães:

2.5.1 Helsinki Chronic Pain Index (HCPI)

O índice de dor crônica de Helsinki foi descrito pela primeira vez em 2003/4 e depois validado em 2009 (HJELM-BJÖRKMAN. et al., 2009), foi aplicada a proprietários de cães com sinais crônicos de dor causada por osteoartrite (OA).

Essa ferramenta foi validada para avaliar a dor crônica em cães com osteoartrite, que apresentavam escores significativamente maiores que os saudáveis. Além disso, ao

serem tratados com anti-inflamatório, observava-se redução dos escores dor frente ao tratamento.

Este índice foi validado para o português, sendo considerado um instrumento válido e confiável nesta língua (MATSUBARA et. al., 2019).

Para o HCPI, onze itens são classificados de 0 a 4, divididos entre: Escala Descritiva Simples para comportamento e locomoção e Escala Visual Analógica para dor e locomoção. São no total 11 perguntas e as respostas recebem um valor (0 a 4) que quando somado, dá uma pontuação total mínima de 0 e uma máximo de 44 (ANEXO 3).

2.5.2 Canine Brief Pain Inventory (CBPI) - (Breve Inventário de dor Canina (BIDC))

O BIDC foi adaptado do Índice de Dor Breve humano e validado para OA canina em 2007 (BROWN et. al., 2007) e Osteossarcoma em 2009 (BROWN et. al., 2009).

O BIDC pede que os proprietários atribuam uma pontuação a 11 domínios. Quatro domínios envolvem a gravidade da dor; seis domínios envolvem interferência da dor na função (como capacidade de ficar em pé, caminhar, correr e subir escadas) e o domínio final envolve a qualidade de vida (o proprietário avalia a qualidade de vida geral do cão). A pontuação do paciente é a soma desses domínios. Vale ressaltar que essa escala não é validada para o português (ANEXO 4).

O BIDC foi utilizado para avaliar a resposta à terapia medicamentosa com Carprofeno ou Placebo e demonstrou correlação com medidas objetivas da OA canina. Os cães com osteoartrite dos membros anteriores ou posteriores que receberam carprofeno tiveram melhorias significativas na interferência da dor ($P = 0,002$), severidade da dor ($P = 0,03$) do BIDC e na força vertical de pico ($P = 0,006$), e impulso vertical ($P = 0,02$) da placa de força, em comparação com os tratados com placebo (BROWN et. al., 2013).

2.5.3 Cincinnati Orthopedic Disability Index (CODI)

Desenvolvido em 2003 (GINGERICH & STROBEL, 2003), o Índice de Incapacidade Ortopédica de Cincinnati (CODI) usa medidas de resultados específicos do tutor, tornando-o diferente de outras ferramentas.

Ao invés de utilizar as mesmas perguntas padrão para cada paciente, o CODI pergunta aos proprietários quais dificuldades eles acreditam que seus cães estão exibindo.

Para cada atividade, o proprietário observa se é um problema leve, um problema médio, um problema grave ou impossível para o cão. As respostas recebem uma pontuação de 0 a 4, respectivamente; depois transformado em uma pontuação de 0 a 100, com 100 denotando um cão perfeitamente normal. A pontuação diminui com o aumento dos graus de incapacidade (ANEXO 5)

– Disponível apenas na versão em Inglês.

Foi utilizado para avaliar a diferença de cães que possuíam OA e foram tratados com Amantadina ou placebo. Houve diferença significativa no grupo tratado com amantadina (melhorias nas atividades) quando comparado ao grupo placebo (P 5 .0003) (LASCELLES, 2008).

Um estudo que investigou um alimento canino para OA, a análise da marcha da plataforma de força cinética, o CODI e a atividade motora demonstraram resultados convergentes para a detecção de mudanças induzidas pela dieta (RIALLAND, 2012).

2.5.4 Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD)

O IMC de Osteoartrite de Liverpool em Cães (LOAD) foi validado pela primeira vez para avaliar a artrite canina do cotovelo (HERCOCK et. al., 2009). Solicita-se que os proprietários avaliem o animal em 3 domínios (um envolve estado geral, um envolve estilo de vida e o ultimo envolve mobilidade). São no total 23 perguntas em um escala descritiva simples de 0 a 4 (ANEXO 6).

Compara-se favoravelmente com a HCPI e o CBPI e se correlaciona com medidas objetivas (análises da marcha) (WALTON et. al., 2013). Hercock et al., 2009 também

afirmam que a confiabilidade desta escala foi boa quando comparado a análise de marcha/placa de força.

3 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Diante do crescente reconhecimento e interesse no tratamento da dor crônica em animais, lidamos com a falta de opções terapêuticas. Uma barreira significativa para o desenvolvimento de novas terapias, ou a avaliação crítica das terapias atuais, é a incapacidade de medir com precisão a dor crônica e seu impacto nos animais de companhia (LASCELLES et al., 2019)

Vários tratamentos farmacológicos podem ser usados para controlar a dor crônica e neuropática fora dos serviços especializados de gerenciamento da dor. No entanto, há uma variação considerável na forma como o tratamento é iniciado, as dosagens utilizadas e a ordem na qual as drogas são introduzidas, se as doses terapêuticas são alcançadas e se existe um sequenciamento correto das classes terapêuticas. O manejo eficaz da dor geralmente envolve uma estratégia equilibrada ou multimodal, usando várias classes de medicamentos modificadores da dor. A justificativa por trás dessa abordagem é que ela se refere à vários locais das vias da dor, permitindo potencialmente doses mais baixas de cada droga e minimizando o potencial de efeitos colaterais associados a qualquer droga em uso único. A escolha da medicação deve basear-se nos níveis de dor previstos e nas necessidades individuais do paciente. A analgesia preemptiva fornecida antes do início da dor é mais eficaz do que a analgesia fornecida uma vez que a dor tenha ocorrido, contribuindo para um efeito tanto de dose quanto de preservação anestésica (EPSTEIN et al., 2015).

A sigla PLATTER foi criada para descrever o ciclo contínuo de tratamento para o controle da dor. Os componentes do algoritmo PLATTER para o tratamento da dor são: plano, antecipar, tratar, avaliar e retornar. Cada caso deve começar com uma avaliação da dor específica do paciente e um plano de tratamento. As necessidades de manejo da dor do paciente devem ser antecipadas sempre que possível, de modo que qualquer analgesia preventiva possa ser fornecida ou, no caso de dor preexistente, ela possa ser tratada o quanto antes. Deve ser fornecido tratamento adequado que seja compatível com o tipo,

gravidade e duração da dor que é esperada. A eficácia e adequação do tratamento devem ser avaliadas; em muitos casos, usando um questionário do cliente ou um sistema de pontuação na clínica. E, mais importante, no retorno o tratamento é modificado ou descontinuado com base em uma avaliação da resposta do paciente (EPSTEIN et. al., 2015).

Os tratamentos farmacológicos comumente usados são os antidepressivos (antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina), drogas antiepilépticas (anticonvulsivantes), tratamentos tópicos e analgésicos opioides. Além de seus benefícios potenciais, todas essas classes de medicamentos estão associadas a vários efeitos adversos, os quais serão abordados dentro de cada classe farmacológica.

A Organização Mundial de Saúde estabeleceu um guia para o tratamento da dor de acordo com sua intensidade. Dor crônica leve o tratamento deve ser feito com fármacos não opioides e associação de medicamentos adjuvantes. Na dor crônica moderada deve ser administrado opioide associado à AINE e também podem ser inseridos adjuvantes. Na dor crônica severa deve ser tratada com opioide forte associada a AINE e fármacos adjuvantes (GREENE, 2010). Durante o tratamento de pacientes com dor crônica, devem ser feitas reavaliações a cada três meses, ou sempre que o proprietário notar alterações (HELLYER, 2012).

Vale ressaltar que a utilização de tratamentos não farmacológicos também é importante podendo ser associado à terapia medicamentosa, resultando em alívio da dor e redução de efeitos adversos causados pelos fármacos. São exemplos a perda de peso, a acupuntura, fisioterapia e o plasma rico em plaquetas.

3.1 Antidepressivos tricíclicos

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico, com propriedades anticolinérgicas, simpatomélicas, analgésicas, que diminui a liberação de neurotransmissores no SNC, além de seu efeito anti-histamínico e anti-inflamatório vesical por diminuir a degranulação de mastócitos e conseqüentemente inibir a liberação de substâncias vasoativas (RECHE Jr., 2003).

O mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação de norepinefrina e serotonina no sistema simpático, melhorando as vias inibitórias descendentes. A amitriptilina ainda atua bloqueando canais de cálcio e sódio, ativação de receptores opioides μ e δ , diminuição de prostaglandinas e fator de necrose tumoral alfa e antagonista de receptores NMDA (DHARMSHAKTU et al., 2012).

Não há estudos controlados sobre seu uso em cães, porém o emprego da amitriptilina foi relatado como benéfico em uma série de casos de três cães com dor neuropática (CASHMORE et al. 2009).

As doses recomendadas de amitriptilina para cães são de 1-2 mg/kg a cada 12 horas (MATHEW et al., 2014).

Os efeitos adversos mais graves ocorrem dentro do sistema cardiovascular, como a hipotensão, bloqueio cardíaco e arritmias. Os efeitos adversos mais comuns são: sedação e efeitos anticolinérgicos (como ressecamento de boca, constipação e retenção urinária) (FEIGHNER, 1999).

A função hepática deve ser avaliada antes de iniciar a terapia, após um mês e posteriormente a cada 6 a 12 meses enquanto o animal estiver em tratamento (KRUGER & OSBORNE, 2009).

3.2 Anticonvulsivantes

A gabapentina e a pregabalina são medicamentos comumente utilizados para tratamento de crises epiléticas e distúrbios de ansiedade (TAYLOR, 2009). Esses medicamentos têm sido utilizados para o tratamento de dor crônica principalmente dor neuropática (GUY et al., 2014). Os efeitos secundários incluem sedação e ataxia (MATHEW et al., 2014).

O mecanismo de ação consiste no bloqueio dos canais de cálcio pré-sinápticos no corno dorsal da medula, reduzindo a liberação de neurotransmissores e diminuindo a sensibilização central (TAYLOR, 2009; GUY et al., 2014). A gabapentina ativa a via inibitória descendente, através da indução da liberação de norepinefrina, que induz,

consecutivamente, analgesia devido à estimulação dos adrenoreceptores alfa2 espinhais (MATHEW et. al., 2014).

Embora doses para cães não tenham sido estabelecidas de forma laboratorial e não existam estudos controlados ou baseados em evidências nesta espécie utilizando gabapentina, já se investigou seu uso como antiepilético em cães, com doses variando entre 800 e 1500 mg diárias. As doses iniciais variam de 2,5 a 10,0 mg/kg, por via oral, a cada 8 ou 12 horas, podendo chegar a 50 mg/kg. Alguns clínicos utilizaram até mesmo doses maiores e com maior frequência (GAYNOR, 2009). Yazbek e Martins (2011) preconizam a administração da gabapentina na dose de 3-10 mg/kg a cada oito horas, e Tranquilli et al. (2005) indicam dose canina de 5-10mg/kg, em administrações a cada 12 horas. A dose da pregabalina recomendada para cães é 4 mg/kg a cada 12 horas (SALAZAR et al., 2009), mas o seu emprego não é corriqueiro na medicina veterinária (MOORE, 2016).

Em estudo em que a gabapentina foi associada ao carprofeno foi observado melhora na qualidade de vida quando comparada com a utilização de carprofeno isolado em cães com dor neuropática (PLEASSAS et al., 2015).

Ao interromper a gabapentina, a dose deve ser reduzida por vários dias, pois a parada abrupta pode causar convulsões (MATHEWS, 2008).

3.3 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os anti-inflamatórios não esteroidais são fármacos que possuem efeito antipirético, antiinflamatório e analgésico (MATHEW et. al., 2010) e muitas das condições dolorosas encontradas no pacientes com dor crônica possuem um componente inflamatório, portanto essa classe de drogas é uma das poucas classes disponíveis em veterinária em que o medicamento não apenas fornece ao paciente alívio da dor, mas também trata a dor na sua origem ou inflamação (GRUUB, 2010b).

Os AINES agem inibindo a enzima cicloxigenase (COX) e conseqüentemente a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos. Existem dois tipos de COX que possuem funções fisiológicas no organismo a COX-1 e COX-2. A primeira sintetiza um leque de prostaglandinas (PGs) e tromboxanos envolvidos em muitos processos

fisiológicos, incluindo a homeostasia vascular, proteção gástrica, fluxo sanguíneo renal, coagulação sanguínea, reprodução, cicatrização de feridas, metabolismo ósseo, desenvolvimento e crescimento nervoso e respostas imunes, enquanto os produtos da enzima COX-2 são, principalmente, PGE2 e prostaciclina – ambas correspondentes a importantes mediadores da inflamação, embora também possuam funções hemostáticas, gastrointestinais e constitutivas renais importantes (MATHEW et. al., 2010).

Todos os AINE, independentemente da especificidade de COX-1 / COX-2, são capazes de produzir lesões gastrointestinais, particularmente em altas doses. Podem produzir outros sinais gastrointestinais, incluindo vômitos, diarreia e diminuição do apetite, sem produzir ulceração e têm potencial para produzir lesão hepática. A susceptibilidade parece ser idiossincrática e imprevisível. Todos têm também o potencial para produzir lesão renal, sendo que a desidratação e doença renal prévia aumentam o risco. Nenhum AINE é consistentemente mais eficaz clinicamente do que outro (PAPICH, 2008).

Antes de iniciar um tratamento com AINE é essencial verificar indícios de lesão e função hepática e renal, e no decorrer do tratamento essa avaliação deve acontecer periodicamente (KHAN & MCLEAN, 2012).

3.4 Anestésicos locais

Na dor neuropática ocorre plasticidade no sistema nervoso inclusive alteração na expressão de canais de sódio. O mecanismo de ação da lidocaína nesses casos consiste no bloqueio destes canais e consequente diminuição da sensibilização periférica e hiperexcitabilidade no sistema nervo central. Indivíduos com dor neuropática que receberam lidocaína intravenosa apresentaram redução da dor espontânea e hiperalgesia mecânica (KANDIL et al., 2017).

A infusão contínua de lidocaína é usada para dor aguda e crônica no homem (KANDIL et al., 2017). Em cães a infusão contínua de lidocaína tem sido utilizada principalmente durante o procedimento cirúrgico (ALVES et al., 2014). Para a dor crônica não foram encontrado relatos da utilização de lidocaína intravenosa em cães.

3.5 Antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA)

O receptor NMDA, é um receptor de aminoácido responsável pela transmissão sináptica excitatória, possui sítios modulatórios positivos (sítios de ligação ao NMDA) para aminoácidos excitatórios, como glutamato, e sítios modulatórios negativos (sítio de ligação da fenilciclidina) para cetamina ou magnésio. Além disso, este receptor é acoplado a um canal iônico permeável a K^+ e Ca^{2+} (PAOLETTI *et al.*, 2013). Dentre os antagonistas de receptor NMDA, a cetamina, sulfato de magnésio e amantadina são comumente empregados para tratamento da dor crônica em pequenosanimais.

A cetamina exerce um efeito modificador da dor através de suas ações antagonistas deste receptor. Em cães a cetamina é muito utilizada associada a lidocaína e/ou um opioide em infusão contínua para prevenção da sensibilização central (KAKA *et al.*, 2016). Doses subanestésicas de cetamina em infusão contínua reduzem a sensibilização central e diminui hiperalgesia e alodinia em cães e gatos (EPSTEIN *et al.*, 2015). Em seres humanos a utilização de cetamina oral para o tratamento da dor neuropática demonstrou redução de alodinia (RIGO *et al.*, 2017).

Dose analgésica recomendada em cão é bólus (dose de ataque); 0,5-1,0 mg/kg EV, seguido de infusão contínua de 0,12- 0,6mg/kg/h (MATHEW *et. al.*, 2014).

Existem apenas evidências anedóticas relacionadas ao uso de cetamina para dor crônica em cães e os efeitos colaterais podem limitar sua utilidade nessa situação em cães (MATHEWS, 2008).

Já o magnésio (Mg) é o quarto sal mineral mais comum no organismo e segundo entre cátions intracelulares. É antagonista de cálcio e está envolvido na regulação de diferentes íons e reações de fosforilação, e serve como um cofator em muitos sistemas enzimáticos. Além disso, atua como antagonista dos receptores de NMDA (DUBE 2003). O mecanismo deste efeito analgésico do magnésio não é claro, mas a interferência com os canais de cálcio e os receptores NMDA parece desempenhar um papel importante. A ação analgésica dos bloqueadores dos canais de cálcio pode ser mediada por um aumento do limiar nociceptivo resultante da interferência no influxo de cálcio, pois este último é importante para a liberação de neurotransmissores e outras substâncias implicadas na

nociceção e inflamação. Em humanos, os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar a analgesia por opiáceos em pacientes com câncer tratados cronicamente com morfina (SANTILLIAN, 1994). Segundo Coderre (1993) o magnésio bloqueia as correntes induzidas por NMDA de maneira dependente de voltagem, bloqueando os efeitos do canal receptor.

O sulfato de magnésio pode ser utilizado em uma dose de 30-50 mg/kg, seguida por uma dose de manutenção de 40-80 mg/kg/h (infusão contínua) até o final da cirurgia. Sang-Hwan, 2013 descobriu que quando utilizado adequadamente para melhorar a analgesia e o relaxamento muscular em pacientes cirúrgicos, o magnésio pode contribuir para a melhora do desfecho.

Em cães anestesiados, o magnésio diminui de forma dose dependente a frequência cardíaca e pressões arteriais sistólica e diastólica. Em um estudo eletrocardiográfico em cães anestesiados, houve um alongamento dose dependente nos intervalos PR e RR, bem como um aumento da duração do QRS, sem qualquer modificação do intervalo QT (AKAZAWA, 1997). A hipermagnesemia pode causar diversos efeitos adversos, incluindo sedação, diarreia, potencialização do bloqueio neuromuscular, arritmia cardíaca, depressão respiratória e outros efeitos adversos nos sistemas cardiovascular e renal (GUO et al., 2015).

A amantadina é um medicamento antiviral para o homem e também é utilizado para o tratamento da doença de Parkinson (MACFARLANE et al., 2014). É também um antagonista de receptor NMDA, que diminui a sensibilização central utilizado para tratamento de dor crônica em humanos e tem sido usado no tratamento de várias condições de dor crônica em humanos, incluindo dor neuropática, pois não provoca os efeitos psicomotores adversos da cetamina (MOORE, 2016). Cães com osteoartrite refratária ao tratamento com meloxicam quando feita a adição de amantadina ao tratamento, a atividade física desses animais foi melhorada indicando diminuição da dor. A diferença na pontuação da dor se tornou significativa após 21 dias da administração da amantadina (LASCELLES, et al., 2008).

Para cães a dose recomendada de amantadina é de 3-5 mg/kg a cada 24 horas (GRUBB, 2010b) ou a cada 12 horas de acordo com um estudo feito em cães Greyhound (NORKUS et al., 2014).

A amantadina é excretada pela via renal, o que deve ser tomado em consideração quando é utilizada em animais com diminuição da função renal (MATHEW et. al., 2014).

Os efeitos colaterais comuns em cães são agitação e diarreia; tendendo a se resolver após alguns dias (MACFARIANE et al., 2014). Os efeitos colaterais mais graves incluem convulsões (GRUBB 2010).

3.6 Opioides

Os opioides desempenham um papel significativo na medicina humana no tratamento da dor crônica e podem desempenhar um papel subvalorizado em cães e gatos, especialmente em doentes com câncer e em cuidados paliativos. Porém, os veterinários devem estar atentos quanto aos efeitos adversos de longo prazo, como constipação, tolerância, potencial de desvio pelos tutores (BALLANTYNE & JIANREN, 2003; MOORE, 2016).

A tolerância aos opioides está extensamente reportada nos humanos, mas raramente constitui um problema com a administração a curto prazo em medicina veterinária. Existem relatos de opioides que causam hiperalgesia em humanos e em ratas; no entanto, ainda não foi documentada a mesma situação na prática em pequenos animais (MATHEWS et. al., 2014).

Para os cães, existe um produto de fentanil transdérmico aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), porém a mesma desencoraja o uso de adesivos de fentanil comerciais humanos em cães devido à farmacocinética altamente variável e ao risco de exposição humana acidental ou intencional. O local de fixação, aumento na temperatura corporal e lesões na pele influenciam na eficácia e início da ação dos adesivos transdérmicos (RIVIERE & PAPICH, 2001). Porém, o mesmo não se encontra disponível para venda no Brasil.

O tramadol é um análogo sintético da codeína e é um fármaco analgésico de ação central com ações nos receptores adrenérgicos, serotonina e opioides (KUKANICH & PAPICH 2004). O tramadol tem um baixo potencial de abuso, não possui efeitos respiratórios ou cardiovasculares clinicamente relevantes, carece de tolerância farmacodinâmica, tem pouco efeito na motilidade gastrointestinal e é bem tolerado com

baixa incidência de efeitos adversos em humanos (RAFFA et al., 1993; WILDER-SMITH & BETTIGA, 1997; SCOTT & PERRY, 2000). Foi utilizado sozinho ou associado a anti-inflamatórios não esteroidais para o tratamento de dor crônica moderada e severa em cães com câncer e foi efetivo associado ou não (FLÔR et al., 2013).

O metabolito M1 é responsável por uma grande proporção da analgesia em humanos e felinos (SMITH, 2011). Porém os cães produzem menos metabólito M1 comparado os humanos e, portanto, o componente de analgesia opioide do tramadol em cães pode não ser tão eficaz (KUKANICH & PAPICH, 2004). Assim, a analgesia produzida pelo tramadol em cães pode ser por seus efeitos na recaptação de serotonina e noradrenalina. Além disso, o tramadol tem uma meia-vida muito curta (1,7 horas) em cães (MCMILLAN et al. 2008).

A dose recomendada para cães é de 2 a 5 mg/kg, pela via oral ou subcutâneo, a cada 8 horas (KUKANICH B & PAPICH, 2004).

Os efeitos colaterais mais comumente relatados em cães são salivação, vômito, sedação e convulsões (GRUBB, 2010). O tramadol reduz o limiar convulsivo, portanto deve ser usado com cautela em cães com histórico de convulsões. Muito raramente, a síndrome serotoninérgica pode ser vista como alterações comportamentais, hiperatividade neuromuscular e ativação autonômica; sendo mais comum quando coadministrado antidepressivos tricíclicos (ENER et al., 2003).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Colégio Americano de Anestesia Veterinária (ACVA) atesta que a dor e o sofrimento dos animais são condições clinicamente importantes que afetam a qualidade de vida, e que esta quando não aliviada não fornece nenhum benefício aos animais. A avaliação da dor crônica em animais é desafiadora, uma vez que os animais não podem se expressar (auto relato da dor) além dos sinais/sintomas não serem patognomônicos. Portanto, o emprego de escalas validadas auxilia na detecção, progressão comprovação de evolução terapêutica adequada. O tratamento da dor pode ser considerado bem-sucedido se o grau de dor não impedir que um animal realize atividades relativamente normais, como comer, dormir, deambular, se arrumar e interagir com outros membros de sua espécie ou seus cuidadores, quando não, a eutanásia pode ser considerada. O manejo eficaz da dor é um componente essencial da medicina de animais de companhia. Reduz a morbidade da doença, facilita a recuperação, melhora a qualidade de vida e solidifica a relação entre o veterinário, o tutor e o animal de estimação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, I.P.G.; NICÁCIO, G.M.; DINIZ, M.S.; ROCHA, T.L.A.; KANASHIRO, G.P.; CASSU, R.N. **Analgesic comparison of systemic lidocaine, morphine or lidocaine plus morphine infusion in dogs undergoing fracture repair.** Acta Cirúrgica Brasileira, v. 29, n.4, p. 241-251, 2014.

AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION - AVMA **Adopts position regarding animal pain.** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 218, p. 1694, 2001.

AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY ANESTHESIOLOGISTS (ACVA). **Position paper on the treatment of pain in animals.** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 213, n. 5, p. 628-630, 1998.

ANDRADE, S. F. Analgésicos. In:Manual de terapêutica veterinária. 2. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 77-86. ANDERSON, K.L., O'NEILL, D.G., BRODBELT, D.C., CHURCH, D.B., MEESON, R.L., SARGAN, D., SUMMERS, J.F., ZULCH, H., COLLINS, L.M., 2018. **Prevalence, duration and risk factors for appendicular osteoarthritis in a UK dog population under primary veterinary care.** Scientific Reports 8, 5641.

ANTUNES, M. I. P. P.; MORENO, K.; GRUMADAS, C. E. S. **Avaliação e manejo da dor em cães e gatos com câncer - revisão.** Arq. Ciênc. Vet. Zool. Unipar, Umuarama, v. 11, n. 2, p. 113- 119, jul./dez. 2008.

AKAZAWA S, SHIMIZU R, NAKAIGAWA Y, ISHII R, IKENO S, YAMATO R. **Effects of magnesium sulfate on atrioventricular conduction times and surface electrocardiogram in dogs anaesthetized with sevoflurane.** Br J Anaesth 1997; 78: 75–80.

BABOS, M.B.; GRADY, B.; WISNOFF, W.; MCGHEE, C. **Pathophysiology of pain.** Disease-a-Month, v. 59, p.330-358, 2013.

BALLANTYNE, J.C.; JIANREN, M. **Opioid therapy for chronic pain.** The new England Journal of Medicine, v. 349, p. 1943-1953, 2003.

BASBAUM, A.I.; BAUTISTA, D.M.; SCHERRER, G.; LULIUS, D. **Cellular and molecular mechanisms of pain.** Cell, n. 139, p.267-284, 2009.

BELSHAW, Z.; YEATES, J. **Assessment of quality of life and chronic pain in dogs.** The Veterinary Journal, [s.l.], v. 239, p.59-64, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.07.010>.

BROWN DC, BOSTON RC, COYNE JC, FARRAR JT. **Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis.** Am J Vet Res 2007; 68:631-637.

BROWN DC, BOSTON RC, COYNE JC, FARRAR JT. **Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis.** JAVMA 2008; 233(8):1278-1283.

BROWN DC, BOSTON R, COYNE JC, FARRAR JT. **A novel approach to the use of animals in studies of pain: validation of the canine brief pain inventory in canine bone cancer.** Pain Med 2009; 10(1):133-142.

BROWN DC, BOSTON RC, FARRAR JT. **Comparison of force plate gait analysis and owner assessment of pain using the Canine Brief Pain inventory in dogs with osteoarthritis.** J Vet Intern Med 2013; 27(1):22-30.

CASHMORE, R.G.; HARCOURT-BROWN, T.R.; FREEMAN, P.M.; JEFFERY, N.D.; GRANGER, N. **Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs.** Australian Veterinary Journal, v 87, p. 45-50, 2009. Disponível em: . doi: 10.1111/j.1751-0813.2008.00379.x\

CHANG, H. M. **Cancer pain management.** Medical Clinics of North America, v. 83, p. 711-736, 1999.

CHAPMAN, C. R. et al. **Pain measurement: an overview.** Pain, v. 22, p. 1-31, 1985.

CONZEMIUS MG, EVANS RB. **Caregiver placebo effect for dogs with lameness from osteoarthritis.** J Am Vet Med Assoc. 2012 Nov 15;241(10):1314-9.

CODERRE, T. J. et al. **Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence.** Pain, v. 52, n. 3, p. 259-285, mar. 1993.

DHARMSHAKTU, P.; TAYAL, V.; KALRA, B.S. **Efficacy of antidepressants as analgesics: a review.** Journal of Clinical Pharmacology, n.52, p.6-17, 2012.

DUBE L, GRANRY JC. **The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine.** A review. Can J. Anaesth. 50:732-46. 2003.

EPSTEIN ME, DVM. **Assessing Chronic Pain In Dogs, Peer reviewed.** Diplomate ABVP (Canine/Feline), CVPP Today's Veterinary Practice September/October 2013.

EPSTEIN, M.; RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRICK, J.; PETTY, M.; ROBERTSON, S.; SIMPSON, W. **2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats.** Veterinary Practice Guidelines, 2015.

FLÔR, P.B.; YAZBECK, K.V.B.; IDA, K.K.; FANTONI, D.T. **Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients.** *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, v. 40, p. 316-327, 2013.

FEIGHNER JP. **Mechanism of action of antidepressant medications.** *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60(Suppl 4):4–11.

GUY, S.; MEHTA, S.; LEFF, L.; TEASELL, R.; LOH, E. **Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis.** *Spinal Cord*, v.52, p.89-96, 2014.

GRUBB, T. **Chronic neuropathic pain in veterinary patients.** *Topics In Companion Animal Medicine*, v. 25, n. 1, p.45-52, 2010. A

GRUBB, T. **What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain?.** *Topics In Companion Animal Medicine*, v. 25, n. 1, p.10-19, 2010. b

GREENE, S. A. **Chronic Pain: Pathophysiology and Treatment Implications.** *Topics in Companion Animal Medicine*, Elsevier Inc., v. 25, n. 1, p. 5-9, 2010.

GERMAN, A. J., HOLDEN, S. L., WISEMAN-ORR, M. L., et al. (2011). **Quality of life is reduced in obese dogs but improves after successful weight loss.** *Veterinary Journal* 192, 428-434

GINGERICH DA, STROBEL JD. **Use of client-specific outcome measures to assess treatment effects in geriatric, arthritic dogs: Controlled clinical evaluation of a nutraceutical.** *Vet Ther* 2003; 4(4):376-386.

International Association for the Study of Pain (2011) IASP [online; accessed 25 junho 2019] HARSTALL C, OSPINA M. **How prevalent is chronic pain?** *Pain: Clinical Updates*. 2003;11(2):1-4.

HELLYER, P. W. **Treatment of pain in dogs and cats.** *Journal American Veterinary Medical Association*, v.221, n. 2, 2002.

HIELM-BJÖRKMAN AK, RITA H, TULAMO RM. **Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis.** *Am J Vet Res* 2009; 70(6):727-734

HERCOCK CA, PINCHBECK G, GIEJDA A, et al. **Validation of a client-based clinical metrology instrument for the evaluation of canine elbow osteoarthritis.** *J Small Anim Pract* 2009; 50(6):266-271.

HERCOCK, C. A. et al. **Validation of a client-based clinical metrology instrument for the evaluation of canine elbow osteoarthritis.** *Journal Of Small Animal Practice*, [s.l.], v. 50, n. 6, p.266-271, jun. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00765.x>.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON,S.A.; FAILS, A.D. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM,K.A. **Lumb & Jones Anestesiologia e analgesia veterinária.** Roca. 2012. p. 38-49.

- KUKANICH B, PAPICH MG. **Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite Odesmethlytramadol in dogs.** J Vet Pharmacol Ther 27:239–246, 2004.
- KAKA, U.; SAIFULLAH, B.; ABUBAKAR, A.A.; GOH, Y.M.; FAKURAZI, S.; KAKA, A.; BEHAN,A.A.; EBRAHIMI, M.; CHEN, H.C. **Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscicous dogs.** BMC Veterinary Research, v 12, p.1-10, 2016.
- KHAN, S.A.; MCLEAN, M.K. **Toxicology of frequently encountered nonsteroidal antiinflammatory drugs in dogs and cats.** Veterinary Clinics Small Animal, v. 42, p. 289-306, 2012.
- KANDIL, E.; MELIKMAN, E.; ADINOFF, B. **Lidocaine infusion: A promising therapeutic approach for chronic pain.** Journal Anaesthesia & Clinical Research, v. 8, n.8, p. 1-29, 2017.
- KUKANICH, B; COHEN, R. L. **Pharmacokinetics of oral gabapentin in Greyhound dogs.** The Veterinary Journal, v. 187, n.1, p. 133-135, 2011.
- KRUGER, J.M.; OSBORNE, C.A. **Manegement of feline nonobstrutive idiopathic cystitis.** In: Bonagura, J.D. e Twedt, D.C. Kirk's Current veterinary therapy 14th Ed., Missouri: Saunders Elsevier p.944-950, 2009.
- LASCELLES BD, GAYNOR JS, SMITH ES, et al. **Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs.** J Vet Intern Med 2008; 22(1):53- 59.
- LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. **Physiology of pain.** Management of pain, v.30, n 4, p.703-728, 2000.
- LASANGA, L. **The clinical measurement of pain.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 86, p.28-37, 1964.
- LLOYD, J. W. et al. **The pain of cancer.** Practitioner, v. 220, p. 453-456, 1978.
- LONDON CA, MALPAS PB, WOOD-FOLLIS SL, et al. **Multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following surgical excision.** ClinCancer Res 2009, 15(11):3856-3865.
- MATHEWS, K. A. **Neuropatic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt.** The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Praticce, Philadelphia, v. 38, p. 1365-1414, 2008.
- MATHEWS, K.; KRONEN, P.W.; LASCELLES, D., NOLAN, A.; ROBERTSON, S.; STEAGALL,P.V.M.; WRIGHT, B.; YAMASSHITA, K. **WSAVA: guidelines for recognition, assessment and treatment of pain.** Journal of Small Animal Practice, v. 55, p. 1-59, 2014.

- MATSUBARA, L.m. et al. **Avaliação psicométrica em português do indicador de dor crônica de Helsinki em cães com sinais crônicos de osteoartrite.** Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, [s.l.], v. 71, n. 1, p.109-118, fev. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-9892>.
- MEINTJES, R.A. **An overview of the physiology of pain for the veterinarian.** The Veterinary Journal, v. 193,p. 344-348, 2012.
- MORTON, D. B.; GRIFFITHS, P. H. M. **Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment.** Veterinary Record, v. 116, p. 431-436, 1985.
- MONTEIRO, P. B. & STEAGALL, P. V. **CHRONIC PAIN IN CATS: Recent advances in clinicalassessment.** Journal of Feline Medicine and Surgery (2019) 21, 601–614
- MOORE, S.A. **Managing neuropathic pain in dogs.** Frotiers in Veterinary Science, v.3, n.12, p. 1-8, 2016.
- PAOLETTI, PC; **NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease.** Nature Reviews. Neuroscience. 14 (6): 383-400. ISSN 1471-0048, 2013.
- PLESSAS, I.N.; VOLK, H.A.; RUSBRIDGE, C.; VANHAESEBROUCK, A.E.; JEFFERY, N.D. **Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia.** Veterinary Record, v.177, n. 11, 2015.
- RAFFA, R.B., FRIDERICHS, E., REIMANN, W., SHANK, R.P., CODD, E.E.VAUGHT, J.L., JACOBY,H.I. & SELVE, N. (1993) **Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 267, 331–340.
- RIALLAND P, BICHOT S, MOREAU M, ET al. **Clinical validity of outcome pain measures in naturally occurring canine osteoarthritis.** BMC Vet Res 2012; 8:162.
- REID J, WISEMAN-ORR ML, SCOTT EM, NOLAN AM. **Development, validation and reliability of a web-based questionnaire to measure health-related quality of life in dogs.** J Small Anim Pract 2013; 54(5):227-233.
- RECHE Jr., A. **Cistite intersticial.** In: SOUZA, H.J.M. (ed.) Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária p.43-49, 2003.
- RIGO, F.K.; TREVISAN, G.; GODOY, M.C.; ROSSONATO, M.F.; DALMOLIN, G.D.; SILVA, M.A.;MENEZES, M.S.; CAUMO, W.; FERREIRA, J. **Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial.** Pain Physician, v. 20, p.207-215, 2017.
- RIVIERE JE, PAPICH MG (2001) **Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications.** Adv Drug Deliv Rev 50, 175–203.
- ROBERTSON, S. A. **What is pain?** Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 221, p. 202-205, 2002.

SAVAGE, C. W. **The measurement of sensation: a critique of perceptual psychophysics.** Berkeley, Calif:University of California Press, p. 85-98, 1970.

SALAZAR, V.; DEWEY, C.W.; SCHWARK, W.; BADGLEY, B.L.; GLEED, R.D.; HORNE, W.;LUDDER, J.W. **Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs.** Veterinary Anaesthesia and Analgesia, v.36, n.6, p. 574-580, 2009.

SCOTT, L.J. & PERRY, C.M. (2000) **Tramadol: a review of its use in perioperative pain.** Drugs, 60, 139– 176.

SULLIVAN MO, GORDON-EVANS WJ, KNAP KE, EVANS RB. **Randomized, controlled clinical trial evaluating the efficacy of pulsed signal therapy in dogs with osteoarthritis.** Vet Surg 2013; 42(3):250-254.

SANTILLÁN, R. et al. **Enhancement of opiate analgesia by nimodipine in cancer patients chronically treated with morphine: a preliminary report.** Pain, v. 58, n. 1, p. 129-132, jul. 1994.

SCHWARZ, R. E.; NEVAREZB, K. Z. **Hypomagnesemia after Major Abdominal Operations in Cancer Patients: Clinical Implications.** Arch Med Res, v. 36, n. 1, p. 36-41, jan./fev. 2005.

SHARKEY, M. **The challenges of assessing osteoarthritis and postoperative pain in dogs.** Am. Assoc. Pharm. Sci. J., v.15, p.598-607, 2013.

TAYLOR, C.P. **Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin - Calcium channel $\alpha 2\text{-}\delta$ [Cav $\alpha 2\text{-}\delta$]ligands.** Pain, v. 142, p. 13-16, 2009.

TEIXEIRA, Lívia Ramos. **Avaliação da dor crônica e locomoção de cães com displasia coxofemoral submetidos à acupuntura. 2015.** 75 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2015.

VOSCOPOULOS, C.; LEMA, M. **When does acute pain become chronic?** British Journal of Anaesthesia, v.105, p. 69-85, 2010.

WILDER-SMITH, C.H. & BETTIGA, A., **The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function.** British Journal of Clinical Pharmacology, 43, 71–75, 1997.

WISEMAN-ORR ML, NOLAN AM, REID J, SCOTT EM. **Development of a questionnaire to measure the effects of chronic pain on health-related quality of life in dogs.** Am J Vet Res 2004; 65(8):1077-1084.

WISEMAN-ORR ML, SCOTT EM, REID J, NOLAN AM. **Validation of a structured questionnaire as an instrument to measure chronic pain in dogs on the basis of effects on health-related quality of life.** Am J Vet Res 2006; 67(11):1826-1836.

WALTON MB, COWDEROY E, LASCELLES D, INNES JF. **Evaluation of construct and criterion validity for the ‘Liverpool Osteoarthritis in dogs’ (LOAD) clinical metrology instrument and comparison to two other instruments.** PLoS One 2013; 8(3):e58125.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: **Cancer Pain Relief**. Geneva, World Health Organization, 1986.

YAZBEK KV, FANTONI DT. **Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer**. JAVMA 2005; 226(8):1354-1358.

**ANEXO A – Health-Related Quality of Life (HRQL) - Índice de Qualidade de Vida
Relacionada a Saúde (Adaptado de WISEMAN, 2004)**

Domains	Negative descriptors	Positive descriptors
Activity	Apathetic, apprehensive, lackluster, lethargic, listless, reluctant, sleepy, slowed, sluggish, tired, weary	Active, boisterous, bouncy energetic, lively, playful, tireless
Comfort	Complaining, groaning, moaning, pained, sore, stoic, uncomfortable	Comfortable, stretching
Appetite	Off food, picky (with regard to food)	Enthusiastic about food, greedy, interested in food, thirsty
Extroversion-introversion	Detached, quiet, subdued, unresponsive, unsociable, withdrawn	Affectionate, bold, curious, eager, excitable, friendly, fun loving, nosy, outgoing, sociable
Aggression	Aggressive, grumpy, irritable, territorial or protective	Good-natured, even tempered, placid
Anxiety	Anxious, cautious, distressed, frightened, nervous, panicky, strained, uneasy, upset	Accepting, easygoing, laid-back
Alertness	Depressed, dull, confused uninterested	Alert, bright, inquisitive, interested, keen, obedient
Dependence	Attention seeking, clingy comfort seeking, pathetic or pitiful	Confident, independent
Contentment	Miserable, sad, sorrowful, resigned, unhappy	Contented, happy
Consistency	Inconsistent	Consistent
Agitation	Agitated, crying, disturbed, panting, restless, unsettled, whining	Calm, at ease
Posture-mobility	Awkward, limping, stiff	Athletic, fit, relaxed
Compulsion	Compulsive	No terms

ANEXO B – Tabela de Qualidade de Vida em cães com câncer (Yazbek & Fantoni, 2005).

<p>1. Você acha que a doença atrapalha a vida do seu animal? 0. () muitíssimo 1. () muito 2. () um pouco 3. () não</p>	<p>5. Você acha que o seu animal sente dor? 0. () sempre 1. () frequentemente 2. () raramente 3. () nunca</p>	<p>9. O seu animal tem vômitos? 0. () sempre 1. () frequentemente 2. () raramente 3. () não</p>
<p>2. O seu animal continua fazendo as coisas que gosta (brincar, passear...)? 0. () nunca mais fez 1. () raramente 2. () frequentemente 3. () normalmente</p>	<p>6. O seu animal tem apetite? 0.() não 1.() só come forçado / só o que gosta 2.() pouco 3.() normal</p>	<p>10. Como está o intestino do seu animal? 0.() péssimo / funciona com dificuldade 1.() ruim 2.() quase normal 3.() normal</p>
<p>3. Como está o temperamento do seu animal? 0. () totalmente alterado 1. () alguns episódios de alteração 2. () mudou pouco 3. () normal</p>	<p>7. O seu animal se cansa facilmente? 0. () sempre 1. () frequentemente 2. () raramente 3. () está normal</p>	<p>11. O seu animal é capaz de se posicionar sozinho para fazer xixi e cocô? 0. () nunca mais conseguiu 1. () raramente consegue 2. () às vezes consegue 3. () consegue normalmente</p>
<p>4. O seu animal manteve os hábitos de higiene (lamber-se, p. ex.)? 0. () não 1. () raramente 2. () menos que antes 3. () está normal</p>	<p>8. Como está o sono do seu animal? 0. () muito ruim 1. () ruim 2. () bom 3. () normal</p>	<p>12. Quanta atenção o animal está dando para a família? 0. () está indiferente 1. () pouca atenção 2.() aumentou muito (carênica) 3.() não mudou / está normal</p>

ANEXO D –Breve Inventário de dor canina (BIDC). (Adaptado de Teixeira, 2015).

Descrição da dor:

Classifique a dor do seu cachorro (0 - sem dor, 10 – dor extrema):

1. Preencha o espaço oval do lado do número que melhor descreve a **pior** dor nos últimos sete dias:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2. Preencha o espaço oval do lado do número que melhor descreve a **menor** dor nos últimos sete dias:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
3. Preencha o espaço oval do lado do número que melhor descreve a **média** de dor nos últimos setedias:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4. Preencha o espaço oval do lado do número que melhor descreve como está **agora**:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Descrição da função:

Preencha o espaço oval do lado do número que melhor descreve como, durante os últimos sete dias, a dorinterferiu no seu cachorro com relação a (0 – não interfere, 10 – interfere completamente):

5. Atividades em geral:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6. Prazer da Vida:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7. Capacidade de se levantar de quando estava deitado:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
8. Capacidade de andar:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
9. Capacidade de correr:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
10. Capacidade de subir (por exemplo, escada, passeio –calçadall):
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Impressão geral:

Preencha o espaço oval do lado da resposta que melhor descreve a qualidade de vida em geral do seu cachorro nos últimos sete dias:

- Ruim Razoável Boa Muito boa Excelente

ANEXO E - Cincinnati Orthopedic Disability Index (C.O.D.I.) (BROWN et. al., 2007).

PATIENT-SPECIFIED QUESTIONNAIRE—Please tell us what specific activities have become most troublesome to you or your dog

	(0) No Prob- lem	(1) A little	(2) Quite a bit	(3) Severe	(4) Impossi- ble
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					

STANDARD ORTHOPEDIC QUESTIONNAIRE—How difficult are these activities for your dog?

	(0) No Prob- lem	(1) A little	(2) Quite a bit	(3) Severe	(4) Impossible
Walking					
Running					
Jumping					
Getting Up					
Lying Down					
Climbing Stairs					
Descending Stairs					
Posturing to urinate or defecate					

$$\text{Transformed Scale} = 100 - \text{Actual Raw Score} \times 100$$

Possible Raw Score

ANEXO F. Liverpool Osteoarthritis in Dogs (Adaptada de Hercock et. al., 2009).

Background

1. How long has your pet been suffering with his/her mobility problem?

Up to 6 months
 6–12 months
 12–24 months
 12–24 months
 more than 36 months

2. Has your dog been diagnosed as suffering from any other problems in addition to his/her orthopaedic disease?

No
 Yes

Please list these if you can:

3. If you can, please list any medications that your pet is currently receiving, stating when he/she received the last dose of each:

Lifestyle

1. In the last week, on average, how far has your dog exercised each day?

0–1 km (0–0.6 miles)
 1–2 km (0.6–1.2 miles)
 2–3 km (1.2–1.9 miles)
 3–4 km (1.9–2.5 miles)
 more than 4 km (more than 2.5 miles)

2. In the last week, on average, how many walks has your dog had each day?

0
 1
 2
 3
 4
 more than 4

3. What type of exercise is this?

Always on lead
 Mostly on lead
 Mostly off lead
 Always off lead
 Working

4. Are there particular days of the week upon which your dog has significantly more exercise? (Tick more than one box if necessary.)

Monday
 Tuesday
 Wednesday
 Thursday
 Friday
 Saturday
 Sunday

5. On what sort of terrain does your dog most often exercise?

On level grass Over
 In woodland
 On street
 rough hill ground

6. At exercise, how is your dog handled?

Walk on lead Walk off lead Trot Run freely

7. Who limits the extent to which your dog exercises?

You Your dog

8. How would you rate your dog's ability to exercise?

Very good Good Fair Poor Very poor

9. What overall effect does exercise have on your dog's lameness?

No effect Mild effect Moderate effect Severe effect Extreme effect

10. How often does your dog rest (stop/sit down) during exercise?

Never Hardly ever Occasionally Frequently Very frequently

11. What is the effect of cold, damp weather on your pet's ability to exercise?

No effect Mild effect Moderate effect Severe effect Extreme effect

12. To what degree does your dog show stiffness in the affected leg after a 'lie down' following exercise?

No stiffnes Mild stiffnes Moderate stiffnes Severe stiffnes Extreme stiffnes

13. What is the effect of your dog's lameness on his/her ability to exercise?

No effect Mild effect Moderate effect Severe effect Extreme effect