

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**TERAPIA FARMACOLÓGICA ANALGÉSICA EM CÃES E GATOS COM
CÂNCER**

PAULA AZAMBUJA DE QUADROS

PORTO ALEGRE

2017/1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**TERAPIA FARMACOLÓGICA ANALGÉSICA EM CÃES E GATOS COM
CÂNCER**

Autora: Paula Azambuja de Quadros

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção da Graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: Eduardo Raposo Monteiro

PORTO ALEGRE

2017/1

AGRADECIMENTOS

Só estou aqui hoje por causa de pessoas maravilhosas.

Ao meu marido Edson que disse para eu ir atrás desse sonho chamado MEDICINA VETERINÁRIA.

Ao meu Pai, que aceitou ao me ver mais feliz do que na sua engenharia. A minha Mãe, minha tia Deca, que foram minhas companheiras.

As minhas mentoras e amigas, Dra. Luciana Oliveira e Dra. Luciane Vieira sem as quais não sei quem eu seria hoje. À Dra. Marcele Muccillo pelo apoio no tema proposto para a realização deste relatório.

À Dra. Camila Penter que me apresentou à oncologia veterinária.

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Raposo Monteiro que foi capaz de trazer empoderamento, num momento em que a autoconfiança havia sumido, pela sua integridade, paciência, comprometimento e que sempre esteve pronto a ajudar com dicas, orientações e sugestões para a realização deste trabalho.

À Prof. Dra. Karina Yazbec pelo auxílio em dispor referências bibliográficas para a realização desta monografia.

À Dra. Susana Wildt Rosa me recolocando no eixo toda vez que saio dele.

Ao meus amigos Fábio Gorniski Souza, Flávio Ricardo Barth e Raquel Reolon que me ajudaram em horas difíceis. Queridos demais amigos e amigas sei que posso contar com vocês.

Ao pessoal do HCV-UFRGS muito obrigada, adoro esta família. Ainda gostaria de agradecer aqueles pacientes com quem tive contato. Cada um com seu problema que contribuiu para meu aprendizado e crescimento pessoal.

Gostaria de agradecer aos mestres que tive tanto na UFRGS quanto na ULBRA sintam-se alcançados. E a Samara da ComGrad que é demais.

Enfim, gostaria de agradecer à todos que de algum modo me apoiaram.

Espero ser digna deste compromisso e honrar não apenas em conhecimento adquirido, mas ser sensível às necessidades de tutores e dos animais. Respeitando o paciente mesmo nos dias mais difíceis. E quem sabe assim contribuir para uma sociedade um pouco melhor.

RESUMO

Há evidências de que o controle dos sintomas relacionados ao câncer contribui para a melhora da sobrevida, destacando-se o controle da dor, que impacta diretamente na qualidade de vida dos animais. Durante o avanço da neoplasia boa parte dos pacientes sofre com a dor oncológica. É fundamental controlá-la antes, durante e depois do tratamento, sendo preciso identificá-la, localizá-la, estabelecer o estado físico do animal, a etapa do tratamento, as limitações e os riscos dos procedimentos. Os objetivos do controle da dor incluem maior sensação de conforto e possibilidade da realização das atividades rotineiras. Episódios de dor aguda devem ser reavaliados e investigados sobre causas adjacentes com ajuste de doses. A dor oncológica crônica requer tratamento com analgésicos regularmente administrados. Já os episódios de dor inruptiva (“*breakthroug*”) requerem fármacos suplementares. A atenuação da dor pode ser feita com vários tipos de fármacos, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), opioides, antagonistas N-metil D-aspartato, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, anestésicos locais, aminobifosfonatos e tranquilizantes.

Palavras chaves: dor oncológica, qualidade de vida, tratamento, manejo, cães e gatos

ABSTRACT

There is evidence that control of cancer related symptoms contributes to improved survival, especially pain control, which has a direct impact on the quality of life of the animals. During the progression of neoplasia, many patients suffer from cancer pain. It is essential to control it before, during and after treatment, identifying it, locating it, establishing the physical condition of the animal, the treatment stage, the limitations and the risks of the procedures. The goals of pain control include a greater sense of comfort and the possibility of performing routine activities. Episodes of acute pain should be reevaluated and investigated for dose-related adjacent causes. Chronic oncologic pain requires treatment with regularly administered analgesics. Breakthrough episodes, however, require additional drugs. The attenuation of pain can be done with various types of drugs, such as non-steroidal anti-inflammatories, opioids, N-methyl D-aspartate antagonists, anticonvulsants, tricyclic antidepressants, local anesthetics, aminobiphosphonates and tranquilizers.

***Key words:* cancer pain, quality of life, treatment, management, dogs and cats**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Questionário para saúde e bem-estar de felinos.....	11
Tabela 2 -	Escala de qualidade de vida HHHHMM.....	15
Tabela 3 -	Escala para avaliação da qualidade de vida em cães com dor secundária ao câncer.....	16
Tabela 4 -	Escala segundo a OMS para o controle da dor oncológica.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

AAHA: American Animal Hospital Association

AINEs: Anti-inflamatórios Não Esteroidais

AVC: Acidente vascular cerebral

BID: do latim *Bis in die* – medicamento administrado duas vezes ao dia (a cada 12 horas)

COXs: Cicloxigenases

Dr(a): Doutor (a)

HHHHHMM: “*hurt*”, “*hunger*”, “*hydration*”, “*hygiene*”, “*happiness*”, “*mobility*” and “*more good days than bad days*” , ou seja, dor, fome, hidratação, higiene, alegria, mobilidade, mais dias bons que ruins

IASP: International Association for the Study of Pain

IM: Intramuscular

IV: Intravenoso

JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

Kg: quilograma

mg: miligrama

mL: mililitro

NMDA: N-Metil D-Aspartato

OMS: Organização Mundial da Saúde

SID: do latim *Semel in die* – medicamento administrado uma vez ao dia (a cada 24 horas)

SNC: Sistema nervoso central

SC: Sub cutâneo

TID: do latim *Ters in die* – medicamento administrado três vezes ao dia (a cada 8 horas)

VO: Via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	PRINCÍPIOS GERAIS DE MANEJO E INTERVENÇÃO DA DOR ONCOLÓGICA.....	9
2.1	Etiologia.....	17
3	TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA.....	19
4	FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA.....	21
4.1	Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs).....	21
4.2	Opioides.....	23
4.3	Antagonistas N-Metil D-Aspartato (NMDA).....	25
4.4	Fármacos Anticonvulsivantes.....	26
4.5	Antidepressivos Tricíclicos.....	27
4.6	Tranquilizantes.....	27
4.7	Aminobifosfonatos.....	28
4.8	Anestésicos Locais.....	29
5	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

O câncer já é uma das principais causas de morte em pequenos animais (DALECK e DE NARDI, 2016), e em algum momento da doença o animal com câncer pode experimentar a dor.

Existem evidências de que o controle dos sintomas relacionados à dor do câncer contribui para a melhora da sobrevida, com destaque ao controle da dor impactando diretamente sobre a qualidade de vida em humanos (WIERMANN *et al*, 2014). De modo similar, este conceito pode ser aplicado aos animais de companhia.

Se os animais são mantidos para dar e receber amor, como parte da família, tem-se a obrigação de impedir o sofrimento (GAYNOR e MUIR III, 2009). Ademais, a dor impacta na resposta ao tratamento e na sobrevida, já que altera os sistemas cardiovascular, imunológico e gastrintestinal (MORENO, VALADÃO e YAZBEK, 2016).

O conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da dor e das suas consequências clínicas, especialmente nos pacientes oncológicos, levaram à descoberta de metodologias para o alívio da dor. O tratamento da dor por métodos farmacológicos, não farmacológicos e o cuidado de outras manifestações, relacionadas ou não ao câncer, são medidas que podem ser adotadas para garantir conforto e qualidade de vida a cães e gatos (MARTINS, 2015).

Este trabalho apresenta uma revisão bibliográfica quanto ao uso dos principais fármacos utilizados no alívio da dor oncológica de cães e gatos.

2 PRINCÍPIOS GERAIS DE MANEJO E INTERVENÇÃO DA DOR ONCOLÓGICA

No ano de 2000, o Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) definiu a dor como o quinto sinal vital, e em 2003, a American Animal Hospital Association (AAHA) também adotou este critério.

A dor do paciente oncológico pode ser classificada como aguda ou crônica (MORENO, VALADÃO e YAZBEK, 2016). A dor aguda pode estar presente por alguns momentos ou por até várias semanas. (MCKUNE *et al*, 2016). Nesses casos, alguns sinais subjetivos como aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição periférica (membranas mucosas pálidas) (LAMONT, GRIMM e TRANQUILLI, 2005).

Esses sinais frequentemente podem estar associados à intensidade de um estímulo nocivo e, presumivelmente à dor. Essas alterações, todavia, podem estar presentes durante períodos de estresse emocional ou ambiental, na ausência de um estímulo nocivo, ou até mesmo em distúrbios metabólicos, como por exemplo, anemia (GAYNOR e MUIR III, 2009).

Os animais são indivíduos e podem necessitar protocolos de analgesia, mesmo seguindo procedimentos idênticos, e podem mostrar diferentes respostas endócrinas e comportamentais que podem estar relacionadas à idade e ao gênero. (OBLAK *et al*, 2012).

O controle da dor oncológica deve começar desde o diagnóstico até o desfecho que normalmente é o óbito ou eutanásia do paciente. Cabe orientar o tutor da correta e contínua administração dos analgésicos e da avaliação frequente pelo médico veterinário (MORENO, VALADÃO e YAZBEK, 2016). Não existe um procedimento padrão para avaliação da dor nos animais ou para comparar um tipo de escala ou instrumento para mensurá-la. A maioria das escalas de dor tem sido utilizada para estimar dor aguda pós-operatória em animais de companhia. Estas escalas, possivelmente, não são úteis para dor oncológica (GAYNOR e MUIR III, 2009).

As escalas multidimensionais para classificação da dor aguda mais conhecidas são: Colorado State University Teaching Hospital Pain Score, University of Melbourne Pain Scale (UMPS), e Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS). Já para a dor oncológica crônica, estão disponíveis: Cat Health and Wellbeing (CHEW) Questionnaire (Tabela 1); HHHHMM (“*hurt*”, “*hunger*”, “*hydration*”, “*hygiene*”, “*happiness*”, “*mobility*” and “*more good days than bad days*” , ou seja, dor, fome, hidratação, higiene, alegria, mobilidade, mais dias bons que ruins) (Tabela 2); e escala para avaliação da qualidade de vida em cães com dor secundária ao câncer (Tabela 3).

O uso auxiliar das escalas de dor oncológica crônica pode ser mais simples do que

apenas observar as alterações comportamentais e de qualidade de vida e é o método mais recomendado para avaliação de dor secundária ao câncer (MORENO,VALADÃO e YAZBEK, 2016). Em 117 cães com câncer o aumento da carência, redução da mobilidade, curiosidade, interesse, brincadeiras, alegria e apetite foram as principais alterações relatadas pelos tutores (YAZBEK e FANTONI, 2005).

Tabela 1 – Questionário para saúde e bem-estar de felinos

Parte 1							
NOS ÚLTIMOS 7 DIAS...	Sempre	Muito Frequente	Frequente	Algumas Vezes	Raro	Nunca	Não se aplica a mim e ao meu felino
1. Quando meu gato(a) está deitado(a) ele/ela levanta-se lentamente							
2. Meu gato(a) tem dificuldade de se levantar quando esta deitado(a)							
3. Os movimentos do meu/minha gato(a) estão lentos							
4. Os movimentos do meu/minha gato(a) estão rígidos							

Parte 2							
NOS ÚLTIMOS 7 DIAS...	Sempre	Muito Frequente	Frequente	Algumas Vezes	Raro	Nunca	Não se aplica a mim e ao meu felino
5. Meu/minha gato(a) me recebeu quando eu voltei para a casa							
6. Meu/minha gato(a) estava curioso(a) com o seu ambiente							
7. Meu/minha gato(a) observou tudo que acontecia ao seu redor							

Parte 3							
NOS ÚLTIMOS 7 DIAS...	Sempre	Muito Frequente	Frequente	Algumas Vezes	Raro	Nunca	Não se aplica a mim e ao meu felino
8. Meu/minha gato(a) estava afetuoso(a)							
9. Meu/minha gato(a) estava amistoso(a)							
10. Meu/minha gato(a) estava irritado(a)							
11. Meu/minha gato(a) estava tratável							
12. Meu/minha gato(a) estava descontraído							

Parte 4							
NOS ÚLTIMOS 7 DIAS...	Sempre	Muito Frequente	Frequente	Algumas Vezes	Raro	Nunca	Não se aplica a mim e ao meu felino
13. O pelo de meu/minha gato(a) estava brilhante							
14. O pelo de meu/minha gato(a) estava macio							
15. O pelo de meu/minha gato(a) parecia seco							
16. O pelo de meu/minha gato(a) parecia áspero							

Parte 5							
NOS ÚLTIMOS 7 DIAS...	Sempre	Muito Frequente	Frequente	Algumas Vezes	Raro	Nunca	Não se aplica a mim e ao meu felino
17. Os olhos de meu/minha gato(a) pareciam alertas							
18. Meu/minha gato(a) faz contato visual comigo							
19. Os olhos de meu/minha gato(a) pareciam brilhantes							
20. Os olhos de meu/minha gato(a) pareciam limpos							

Parte 6							
NOS ÚLTIMOS 7 DIAS...	Sempre	Muito Frequente	Frequente	Algumas Vezes	Raro	Nunca	Não se aplica a mim e ao meu felino
22. Meu/minha gato(a) estava alegre							
23. Meu/minha gato(a) parecia vivaz							
24. Meu/minha gato(a) estava cheio(a) de energia							
25. Meu/minha gato(a) estava vagaroso(a)							
26. Meu/minha gato(a) não tinha energia para brincar							
27. Meu/minha gato(a) parecia cansado(a)							

Parte 7							
NOS ÚLTIMOS 7 DIAS...	Sempre	Muito Frequente	Frequente	Algumas Vezes	Raro	Nunca	Não se aplica a mim e ao meu felino
28. Meu/minha gato(a) parecia ossudo(a)							
29. Meu/minha gato(a) estava musculoso(a)							
30. Meu/minha gato(a) estava em forma							

Parte 8							
NOS ÚLTIMOS 7 DIAS...	Sempre	Muito Frequente	Frequente	Algumas Vezes	Raro	Nunca	Não se aplica a mim e ao meu felino
31. Meu/minha gato(a) teve bom apetite							
32. Meu/minha gato(a) gostou da comida							
33. Meu/minha gato(a) parece satisfeito(a) após a refeição							

Fonte: Freeman *et al.* (2016, tradução nossa).

Tabela 2: Escala de qualidade de vida HHHHHMM

Escala	Critério
H: 0-10	"Hurt": adequado controle da dor, incluindo capacidade respiratória. É a primeira e mais importante da escala. A dor está controlada com eficiência? É necessário oxigênio?
H: 0-10	"Hunger": o animal está comendo suficiente? Alimentação na mão ajuda? O paciente requer uma sonda para alimentação?
H: 0-10	"Hydration": o paciente está desidratado? Para pacientes que não estão bebendo água suficiente, utilizar fluido subcutâneo de uma a três vezes ao dia, para suplementar a ingestão de líquidos.
H: 0-10	"Hygiene": o paciente deve ser mantido escovado e limpo, evitando-se úlceras de decúbito e mantendo-se as feridas limpas.
H: 0-10	"Happiness": o paciente manifesta alegria e interesse? É responsivo às coisas ao seu redor (família, brinquedos)? O animal está deprimido, solitário, ansioso ou com medo?
M: 0-10	"Mobility": o paciente consegue se levantar sem auxílio? O animal precisa de auxílio humano ou mecânico, como um carrinho? Ele deseja ir caminhar? Ele tem convulsões ou tropeços? Alguns cuidadores acreditam que a eutanásia é preferível à amputação, mas um animal com mobilidade limitada pode permanecer alerta e responsivo e ter uma boa qualidade de vida pelo tempo que a família fornecer cuidados adequados.
M: 0-10	"More good days than bad": quando o número de dias ruins ultrapassa o de dias bons, a qualidade de vida pode estar muito comprometida. Quando não é mais possível um vínculo saudável entre humano e animal, os cuidadores devem estar cientes de que o fim está próximo e a decisão deve ser feita se o animal está sofrendo. Se a morte chegar pacificamente e sem dor, está bem.
Total	Um total > 35 pontos é uma aceitável qualidade de vida para manter os cuidados paliativos.

Fonte: Villalobos, 2011.

Tabela 3 – Escala para avaliação da qualidade de vida em cães com dor secundária ao câncer

1. Você acha que a doença atrapalha a vida do seu animal?	
() 0. MUITÍSSIMO	() 1. muito
() 2. um pouco	() 3. não
2. O seu animal continua fazendo as coisas de que gosta (brincar, passear, ...)?	
() 0. nunca mais fez	() 1. Raramente
() 2. Frequentemente	() 3. Normalmente
3. Como está o temperamento do seu animal?	
() 0. totalmente alterado	() 1. alguns episódios de alteração
() 2. mudou um pouco	() 3. Normal
4. O seu animal manteve os hábitos de higiene (lamber-se, por exemplo)?	
() 0. Não	() 1. Raramente
() 2. menos que antes	() 3. está normal
5. Você acha que o seu animal sente dor?	
() 0. Sempre	() 1. Frequentemente
() 2. Raramente	() 3. nunca
6. O seu animal tem apetite?	
() 0. Não	() 1. só come forçado/só o que gosta
() 2. Pouco	() 3. Normal
7. O seu animal se cansa facilmente?	
() 0. Sempre	() 1. Frequentemente
() 2. Raramente	() 3. está normal
8. Como está o sono do seu animal?	
() 0. muito ruim	() 1. ruim
() 2. Bom	() 3. Normal
9. O seu animal tem vômitos?	
() 0. Sempre	() 1. Frequentemente
() 2. Raramente	() 3. não
10. Como está o intestino do seu animal	
() 0. péssimo/funciona com dificuldade	() 1. Ruim
() 2. quase normal	() 3. Normal
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
12. Quanta atenção o animal está dando para a família?	
() 0. está indiferente	() 1. pouca atenção
() 2. aumentou muito (carência)	() 3. não mudou/está normal

Fonte: Yazbek e Fantoni, 2005.

2.1 Etiologia

Pode-se agrupar em três categorias a dor oncológica conforme sua etiologia:

- a) Resultante de envolvimento tumoral direto. Em mais de 60 % dos animais acometidos por neoplasias, a invasão tumoral é a causa mais comum de dor. Usualmente em decorrência de metástases, invasão tumoral óssea, compressão ou infiltração nervosa ou envolvimento extenso de vísceras ou outros tecidos moles. (MORENO, VALADÃO e YAZBEK, 2016).
- b) Associada aos tratamentos. Dor neuropática de longa duração pode ser ocasionada por procedimento terapêutico, como por exemplo, a dor do membro fantasma após sua amputação. Outros exemplos são neuropatias periféricas ocasionadas por quimioterápicos com compostos vinka-alcalóide, além das fibroses, necroses e neoplasias produzidas pela radioterapia. (MORENO, VALADÃO e YAZBEK, 2016).
- c) Não associada ao processo tumoral. Os pacientes podem ser portadores de patologias dolorosas simultaneamente à neoplasia. Um exemplo frequente em cães idosos é a dor crônica associada à processos degenerativos articulares. (MORENO, VALADÃO e YAZBEK, 2016).

A Associação Internacional para o Estudo da dor (International Association for the Study of Pain – IASP) classifica a dor como aguda ou crônica. A dor aguda pode estar presente por algum período de tempo ou até mesmo várias semanas. Dor crônica é definida como uma dor que persiste por mais de três meses (MORENO, VALADÃO e YAZBEK, 2016). Quanto à severidade, a dor pode ser classificada em suave, moderada ou severa (FOX, 2012).

A dor oncológica, quanto ao tempo, pode ser classificada em aguda, crônica ou “*breakthrough*” (LOONEY, 2010).

A dor aguda no câncer ocorre de forma previsível durante procedimentos, diagnósticos e terapêuticos, porém é raro a manifestação em estágios iniciais da doença. A dor aguda se manifesta em pós-operatórios, associadas a biópsia, radiação, mucosite ou infusões citotóxicas (LOONEY, 2010).

Em pacientes com câncer, a dor crônica pode ter origem ósseas por metástases, metástases à distância, necrose da medula óssea pelos agentes quimioterápicos, artrites, neuropatias e inclusive sensibilização central por tratamento inadequado pós-operatório para dor aguda (LOONEY, 2010).

Dor “*breakthrough*” consiste em momentos de dor mais intensa que necessita protocolo de tratamento para intervenção rápida e imediata além do tratamento convencional da dor crônica (MATHEWS, 2008).

Estudos reportam que um número significativo de pacientes, em boa parte, vivem sem alívio adequado da dor, por dificuldade de avaliação objetiva da mesma (GAYNOR e LESTER 2000).

Segundo o consenso de dor oncológica brasileiro em humanos, feito em 2014, deve haver um esforço por parte do médico em definir a terapia (multimodal) mais adequada para o paciente a partir da fisiopatologia dolorosa predominante. Como é do conhecimento, a dor oncológica pode ter componentes tanto neuropáticos quanto nociceptivos (viscerais, somáticos) na maioria dos casos, mas deve-se buscar qual deles prevalece no paciente. Além de considerar a severidade da dor, deve-se basear o protocolo terapêutico na fisiopatologia individual, e considerar a dor predominante. Logo, as dosagens serão personalizadas para uma assistência melhor à dor oncológica de cada paciente em cada fase da doença.

3 TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

Para o controle e tratamento da dor, deve-se inicialmente tratar a anorexia, os distúrbios gastrointestinais, os distúrbios do sono, os distúrbios de defecação e micção, os problemas dermatológicos, as neuropatias periféricas e a sanidade mental (LOONEY, 2010).

Para a maioria dos animais diagnosticados com câncer, a dor se estabelece no início do curso da doença e se intensifica rapidamente durante a progressão do câncer. Como tal, as estratégias farmacológicas são frequentemente usadas para o gerenciamento da dor crônica. A intenção da intervenção é minimizar as consequências clínicas periféricas e a sensibilização central, bem como para manter a qualidade de vida do paciente oncológico (FAN, 2014).

No manejo dos pacientes oncológicos, deve-se tratar a neoplasia primária com cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. Após, utilizar métodos farmacológicos, não farmacológicos e modalidades intervencionistas para alterar a transdução, transmissão e percepção e sensação dolorosa. Finalmente, deve-se diminuir o componente sofrimento da dor, permitindo cuidados de saúde global e cuidados paliativos (LOONEY, 2010).

Cada tumor possui um padrão de destruição tecidual e ativação de nociceptores, porém em diversos tipos de tumores ocorre um conjunto evolutivo de eventos neuronais do sistema nervoso periférico para o sistema nervoso central. Este padrão em parte explica porque terapias multimodais ou rotacionais são necessárias para o alívio da dor oncológica (LOONEY, 2010).

No tratamento da dor oncológica podem ser necessárias múltiplas modalidades de fármacos, porém deve-se iniciar o tratamento com terapias mais simples do que as agressivas. O ideal é iniciar o tratamento seguindo a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) que apresenta três etapas (Tabela 4) (GAYNOR e MUIR III, 2009).

Tabela 4 – Escala segundo a OMS para o controle da dor oncológica

Etapa	Grau da dor	Terapia
Primeira	Leve	Não opioide com auxílio de adjuvantes, se necessário
Segunda	Moderada	Combinação de baixas doses de opioides com não opioides, com adjuvantes se necessário
Terceira	Severa	Opioides com adjuvantes, se necessário

Fonte: Gaynor e Muir III, 2009.

Dentro de uma mesma categoria os fármacos possuem diferentes áreas de ação e diferentes efeitos. Por isso recomenda-se que antes de trocar a categoria deve-se substituir por fármacos da mesma categoria (GAYNOR e MUIR III, 2009).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os opioides são os agentes farmacológicos mais utilizados no tratamento da dor oncológica (GARCIA *et al*, 2009). Deve-se iniciar o tratamento com o uso de AINEs, com ou sem associação de adjuvantes para tratamento da dor de pequena a média intensidade. Se a dor é moderada, utilizar opioides fracos, associados ou não aos AINEs e adjuvantes. No tratamento da dor moderada a severa, os opioides são os mais efetivos (GAYNOR, 2008).

Outras terapias farmacológicas podem contribuir favoravelmente para o tratamento do câncer e da dor, como o emprego de suplementos de ômega-3, fitoterápicos, antioxidantes como vitamina C e E e dietas alimentares, que também podem interferir na resposta inflamatória e imunológica e no metabolismo do paciente. Há a necessidade de novos estudos que demonstrem a melhor efetividade e a segurança do seu emprego em animais (KHANNA, 2005).

4 FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA DOR ONCOLÓGICA

4.1 Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs)

Os AINEs são os fármacos mais utilizados no controle da dor nociceptiva em animais de companhia e o mecanismo de ação é através da inibição das cicloxigenases (COXs) (FAN, 2014). Incluem medicamentos como carprofeno, etodolaco, deracoxibe, meloxicam, tepoxalina, firocoxibe, aspirina, carprofeno, cetoprofeno e acetaminofeno (ou paracetamol) (BUDSBERG, 2002).

São os fármacos de primeira linha no tratamento da dor e inflamação provocados pelo câncer, principalmente o que acomete os ossos. Deve-se atentar para a dose, período de administração e recomendação para a espécie em tratamento (BELL *et al*, 2014; LOONEY, 2010).

Dor leve a moderada, especialmente aquela decorrente de massas intratorácicas e intraabdominais, tumores e metástases ósseas, podem ser aliviados com AINEs. Quando a dor aumenta, os AINEs associados têm um efeito poupador de opioides, de modo que melhora a analgesia que pode ser alcançada com doses mais baixas de opioides. Os AINEs têm ação analgésica central e efeitos anti-inflamatórios periféricos mediados por inibição da cicloxigenase (COX). A escolha do AINEs depende, em última análise, da informação disponível sobre espécies, resposta clínica e tolerância de efeitos colaterais (GAYNOR, 2008).

A maioria dos AINEs foram estudados apenas em cães, deixando informações imprecisas para uso em gatos, embora exista boa informação sobre o uso de meloxicam nesta espécie (LASCELLES *et al*, 2007). Em gatos que necessitam de uso prolongado, deve-se administrar uma dose de 0,05 mg/kg por VO SID de meloxicam para uso crônico na dor secundária da osteoartrose, desde que os efeitos adversos sejam monitorados por exames clínicos, bioquímicos e hematológicos (SPARKES *et al*, 2010). Os AINEs aprovados para uso em cães têm baixa incidência de efeitos colaterais, mais comumente, vômitos, diarreia e inapetência. Outros efeitos menos comuns incluem insuficiência renal e disfunção hepática (MACPHAIL *et al*, 1998).

A inibição da biossíntese das prostaglandinas inflamatórias, pela inibição das enzimas COX-1 e COX-2 é o principal mecanismo de ação responsável pelos efeitos analgésicos, anti-inflamatório e adversos dos AINEs (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

Os AINEs podem ser classificados em três sub-categorias de acordo com particularidades no seu mecanismo de ação: os que agem sobre COX-1 e COX-2 (piroxicam) e também sobre a lipo-oxigenase (cetoprofeno e tepoxalina); os que agem preferencialmente sobre a COX-2 (carprofeno e meloxicam); e os que agem seletivamente sobre a COX-2 (firocoxibe, mavacoxibe e deracoxibe) (CHANDRASEKHARAN *et al*, 2002).

Para o tratamento de pacientes com dor oncológica, a COX-2 é o alvo seletivo da inibição, devido a sua função na dor inflamatória, que é gerada como consequência da produção de prostaglandina E2. As prostaglandinas desempenham um papel importante na sensibilização periférica levando a um estado de hiperalgesia ou alodinia, e também regulam a sensibilidade dos receptores polimodais, que não podem ser facilmente ativados por estímulos fisiológicos (NEUGEBAUER *et al*, 1995).

Os AINEs, que são mais seletivos para a inibição da COX-2 são os que parecem ter menos efeitos adversos gastrointestinais e renais, como o carprofeno, meloxicam, deracoxibe, mavacoxibe, firocoxibe e o inibidor dual tepoxalina, os quais devem ser considerados prioritários em pacientes com câncer (GAYNOR, 2008; GOLDEN e ABRAMSON, 1999; RUBIN, 1999).

Um exame bioquímico de sangue deve ser realizado antes de iniciar a terapia com AINEs, para descartar doença hepática ou renal e deve-se também evitar desidratação ou hipotensão antes de iniciar a terapia. Se a eficácia clínica não for alcançada, deve-se interromper o tratamento e iniciar outro após 7 dias de intervalo para evitar efeitos sinérgicos ou inibitórios de COX (GAYNOR, 2008).

Como regra geral os AINEs são contraindicados em pacientes nefropatas, hepatopatas, trombocitopênicos, portadores de hipertensão arterial, cardiopatas com insuficiência cardíaca congestiva e que estejam sendo medicados com fármacos que possam causar nefrotoxicidade e disfunção plaquetária (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

Os AINEs, além de aliviar a dor, apresentam um outro benefício adicional no tratamento de pacientes com tumores que expressam COX-2, que incluem as reduções na sobrevivência, proliferação e angiogênese das células cancerígenas (FAN, 2014).

O carprofeno utilizado na dor crônica em cães na dose de 2 a 7 mg/kg por até um ano foram bem tolerados com baixa taxa de reação adversa. As complicações que mais ocorreram foram distúrbios gastrointestinais, hepáticos e renais (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

O piroxicam pode ser utilizado em cães como coadjuvante no tratamento de tumores como no carcinoma maligno de bexiga ou carcinoma mamário inflamatório. Deve-se

administrar conjuntamente protetores da mucosa gástrica devido à alta incidência de efeitos indesejados como toxicidade gástrica (úlceras gástricas) e toxicidade renal especialmente em animais propensos à desidratação ou com a função renal comprometida. (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

A dipirona é utilizada no tratamento da dor aguda pós-operatória e como auxiliar na terapia analgésica em pacientes com câncer. A dose recomendada para cães é 25 mg/kg TID VO, IM ou IV, e para gatos 12,5 mg/kg SID em pacientes com dor crônica (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

O firocoxibe pode ser utilizado em cães na dose de 5 mg/kg por VO, sendo uma opção viável para o uso em período determinado e possui uma grande seletividade para a inibição da COX-2. Deve-se monitorar o animal, pois poderão ocorrer reações adversas como vômito e diarreia (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

Em cães com degeneração articular pode-se administrar mavacoxibe na dose de 2 mg/kg por VO por até seis meses, sendo administrado no primeiro mês no 14º e 30º dia, e após somente uma vez ao mês. Apesar de não existir informações a respeito de uso em pacientes oncológicos, pode ser utilizado em cães com neoplasias ósseas (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

4.2 Opioides

Há mais de 2000 anos os opioides são utilizados para promover analgesia e agem em receptores específicos mu (μ), kappa (κ) e delta (δ), sendo os fármacos mais eficientes no controle da dor oncológica moderada e severa. A interação dos opioides com os receptores envolvem três fatores: seletividade, atividade intrínseca e afinidade (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

Os receptores opioides estão localizados dentro do sistema nervoso central, principalmente na superfície do corno dorsal da medula espinhal dentro das lâminas I a II. Dentro do corno dorsal, a maioria dos receptores opioides estão localizados no terminal pré-sináptico de fibras aferentes. Porém, densidades mais baixas de receptores de opioides também são encontradas em terminais pós-sinápticos e interneurônios. O mecanismo da analgesia ocorre através da redução da liberação do neurotransmissor de fibras nociceptivas C e inibição pós-sináptica de neurônios que transportam informações da medula espinhal aos centros superiores do cérebro. Ligação de opioides aos receptores inibitórios pré-sinápticos

bloqueia a liberação de glutamato, substância P e outros neurotransmissores, enquanto que a ligação ao receptor pós-sináptico inibe ainda mais a despolarização neuronal (FAN, 2014).

Para a escolha correta do opioide, da dose e dos intervalos de administração, deve ser considerada a espécie, a condição do paciente, bem como a qualidade e intensidade da dor (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

Os opioides, principalmente os agonistas μ , podem causar depressão respiratória por diminuírem a resposta do Sistema Nervoso Central ao aumento das concentrações de CO_2 . A interação com os receptores μ e κ pode ocasionar inibição do centro da tosse, sendo esta a origem das propriedades antitussígenas de substâncias como codeína, butorfanol e morfina, usadas em pacientes com neoplasias torácicas, cardiopatas e com tosse (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

O opioide de referência e de escolha para o tratamento da dor grave é a morfina, que não possui efeito teto, ou seja, o aumento da dose incrementa o efeito analgésico e os efeitos adversos. A morfina é biotransformada pelo fígado e sua meia-vida e seu período de ação são maiores no gato do que no cão. A morfina não compromete a função motora sendo útil para fornecer analgesia pós-operatória por períodos longos. Em cães e gatos, para o controle da dor aguda pós-operatória, administrar pela via IM e peridural e geralmente não é administrada pela via IV devido a liberação de histamina. (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

A metadona é um opioide sintético agonista μ , κ e δ . Outros mecanismos de ação propostos são inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina e inibição não competitiva dos receptores NMDA. Provoca menos vômito e pode ter efeito mais prolongado que a morfina. Vem sendo utilizada em cães e gatos com dor grave de caráter neuropático e no período pós-operatório pelas vias IM ou IV. Cães submetidos a cirurgias oncológicas extensas, que cursam com dor de difícil controle no pós-operatório, podem se beneficiar com o uso de metadona (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

O butorfanol é mais eficiente no controle da dor visceral, sendo indicado unicamente para dor leve a moderada com período de ação curto e seu efeito sedativo é acentuado, podendo ser um fator de interferência na avaliação da efetividade da analgesia (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

O tramadol é um agonista μ sintético de baixíssima potência, biotransformado no fígado e eliminado pela urina e inibe a recaptação das catecolaminas e modula as vias serotoninérgicas e noradrenérgicas. Em pacientes oncológicos, o seu uso é recomendado para o controle da dor leve a moderada e pode ser utilizado por períodos prolongados, não causando depressão respiratória (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

A morfina para analgesia epidural no cão e no gato é o fármaco mais utilizado, sendo que sua dose de 0,1 mg/kg é recomendada tanto para o cão como para o gato, e isto, devido a sua alta potência analgésica associada ao seu longo período de ação, podendo durar de 16 a 24 horas no cão e 8 a 24 horas no gato. (JONES, 2001)

Segundo o consenso de dor oncológica brasileiro lançado em 2014, a oxicodona é uma medicação de primeira linha no tratamento de dor oncológica humana. Além de ser um fármaco que oferece segurança e tolerância pelo paciente humano, pode-se aumentar a dose conforme o progresso da dor do câncer.

A farmacocinética da oxicodona oral foi determinada em cães foi feita por um autor (WEISTEIN e GAYLORD, 1979). Este estudo anterior indicou baixa biodisponibilidade oral e concentração plasmática, sugerindo que não tem efeito clínico consistente em cães. Não se encontrou estudo sobre a farmacocinética da oxicodona em felinos. Parece não haver estudos experimentais nem clínicos publicados sobre a oxicodona em animais com câncer (KUKANICH, 2013).

Adesivos Transdérmicos de Fentanil podem ser considerados uma boa opção no controle da dor intensa, porém deve-se levar em conta que foram fabricados para seres humanos. Podem sofrer alteração na absorção e na ação analgésica em algumas espécies, devido às condições diferentes de espessura e temperatura da pele dos animais. Os adesivos transdérmicos também podem ser uma opção para serem utilizados em pacientes refratários a opioides orais (EGGER *et al*, 2007).

4.3 Antagonistas N-Metil D-Aspartato (NMDA)

Os receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) desempenham um papel fundamental na sensibilização central dentro do corno dorsal da medula espinhal após o lançamento de transmissores nos terminais nociceptores. Durante a sensibilização central, os receptores NMDA ativados com glutamato são submetidos a fosforilação pós-transdução, o que aumenta sua distribuição sináptica e a capacidade de resposta ao glutamato, resultando em hiperexcitabilidade normalmente sub-limite a estímulos nocivos. Assim, antagonistas de NMDA incluindo cetamina, tiletamina, amantadina e dextrometorfano têm um papel no tratamento da dor crônica do câncer quando a sensibilização central for estabelecida (FAN, 2014).

A cetamina tem sido usada por muitos anos como agente de indução para anestesia geral em pacientes normais e comprometidos. Como antagonista do receptor NMDA, a cetamina utilizada com doses muito menores do que aquelas para anestesia, reduz a dor pós-operatória e o uso de opióides (FU, MIGUEL e SCHARF, 1997). Essas doses de cetamina induzem um efeito analgésico indireto, permitindo essencialmente que outros analgésicos possam trabalhar de forma mais eficaz (WAGNER, 2002). O uso de cetamina intraoperatório parece ter efeitos benéficos em procedimentos oncológicos, incluindo a amputação de membros. Efeitos psicomiméticos, principalmente em cães, limitam o seu uso em altas doses, porém doses reduzidas podem ser empregadas em protocolos de anestesia balanceada (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

Outro fármaco utilizado é a amantadina com a finalidade de evitar picos de dor, e deverá ser administrada 3 mg/kg por via oral uma vez ao dia. A amantadina apresentou analgesia adjuvante em cães com osteoartrite (LASCELLES *et al*, 2008), sendo também utilizada em pacientes oncológicos no tratamento da dor crônica quando a sensibilização central for estabelecida (FAN, 2014), e também como parte do tratamento anterior à intervenção em pacientes com osteossarcoma (PUD *et al*, 1998).

4.4 Fármacos Anticonvulsivantes

Anticonvulsivantes são analgésicos adjuvantes úteis em pacientes com dor neuropática e dor crônica com sensibilização central. Em animais de companhia, gabapentina, um análogo estrutural do ácido γ -aminobutírico, atua no axônio do terminal pré-sináptico em canais de cálcio com tensão reduzida para reduzir a liberação do neurotransmissor. Além disso, a gabapentina também induz a inibição pós-sináptica através dos potenciais de inibição da hiperpolarização nos neurônios do corno dorsal através da abertura dos canais de potássio ou cloreto. Gabapentina é bem tolerada por VO e altamente biodisponível e rapidamente metabolizada nos cães (RADULOVIC *et al*, 1995). Estudos recentes sugerem que o uso adjuvante de gabapentina não melhora a analgesia no manejo da dor nociceptiva aguda em cães (AGHIGHI *et al*, 2012; WAGNER *et al*, 2010). Contudo, outros estudos sugerem a atividade da gabapentina no manejo da dor neuropática (CASHMORE *et al*, 2009).

Quando a gabapentina é adicionada ao uso de opióides, os pacientes apresentam uma melhor analgesia e menos alodinia. Embora a dosagem não tenha sido estabelecida em cães ou gatos, as doses iniciais para dor variam de 2,5 a 10 mg/kg administradas oralmente

duas ou três vezes por dia, mas pode ser aumentada até 50 mg/kg administrado oralmente duas a três vezes por dia, dependendo do efeito analgésico alcançado (GAYNOR, 2008).

4.5 Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos como amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e imipramina são mecanicamente utilizados como primeira linha na terapia co-analgésica para dor crônica oncológica, especialmente nas dores de origem neuropática, que podem ser sequelas da compressão do nervo local pela expansão das células cancerosas, da formação de neuroma após cirurgia de transecção, da fibrose induzida por radiação ou neurite e de danos no nervo periférico sistêmico causados por agentes quimioterapêuticos específicos. A analgesia é atribuída às suas ações na dor endógena monoaminérgica em sistemas de modulação, pois estes fármacos inibem a recaptação de várias monoaminas como serotonina e noradrenalina, permitindo que essas biomoléculas permaneçam presentes e atuem de forma centralizada sobre o caminho dos inibidores descendentes serotoninérgicos e noradrenérgicos que modulam a transmissão da dor ao nível da medula espinhal (FAN, 2014).

A amitriptilina é o antidepressivo mais utilizado em pacientes com dor crônica principalmente de origem neoplásica com componente neuropático, e a dose recomendada para cães e gatos é de 0,5 a 2 mg/kg VO SID (MORENO, VALADÃO e YAZBEC, 2016).

4.6 Tranquilizantes

Uma preocupação que surge com o gerenciamento da dor é a tranquilização e a sedação dos pacientes. Os opioides têm potencial de produzir disforia em vez de sedação principalmente em felinos e caninos com alta ansiedade. Os pacientes disfóricos podem, às vezes, ser tratados simplesmente com afago, acalmado e mudando o paciente de posição. Embora a acepromazina não trate a dor poderá ser administrada para cães na dose de 0,025 - 0,1 mg/kg por vias IM, IV ou SC e para gatos na dose de 0,05 – 0,1 mg/kg por via IV, que irá acalmar os pacientes ansiosos. Para pacientes em que a acepromazina está contra-indicada, como aqueles com distúrbios hemorrágicos, os benzodiazepínicos diazepam e midazolam geralmente acalmam os pacientes (GAYNOR, 2008).

4.7 Aminobifosfonatos

No osso, a maior densidade de nociceptores aferentes responsáveis pela geração de impulsos de dor são encontrados na superfície periosteal e na cavidade medular. Por isso, perturbações malignas afetando esses compartimentos anatômicos ósseos estão associados com intensa dor (CLOHISY e MANTYH, 2003; GOBLIRSCH, ZWOLAK e CLOHISY, 2006). Em cães, a geração de dor de câncer ósseo é atribuída, em primeiro lugar, ao crescimento invasivo de osteoblastos malignos no osso, onde o microambiente resulta na liberação de mediadores químicos por células de estroma não neoplásico que, por sua vez, estimulam os nociceptores e levam à geração de sensações dolorosas. Em segundo lugar, a gênese, a manutenção e a exacerbação da dor do câncer ósseo são diretamente atribuídas à desregulação e reabsorção óssea osteoclástica patológica (CLOHISY e MANTYH, 2003; GOBLIRSCH, ZWOLAK e CLOHISY, 2006). Baseado nestes mecanismos de geração de dor em câncer ósseo, o mais efetivo gerenciamento da dor osteolítica maligna combina a erradicação do crescimento das células tumorais malignas e a inibição da reabsorção óssea do tumor osteoclástico induzido (FAN, 2014).

Aminobifosfonatos são análogos sintéticos de pirofosfato inorgânico inicialmente utilizados para fins de diagnóstico na verificação óssea, com base na sua capacidade para se adsorver preferencialmente nos locais de remodelação mineral óssea ativa (FAN, 2014).

Os aminobifosfonatos como o pamidronato e o zelodronato tem a capacidade de promover um grande benefício em animais com neoplasias ósseas, por se acumularem na superfície óssea e inibirem a reabsorção óssea induzida pelos osteoclastos, e assim, auxiliam no controle da dor nestes pacientes (GAYNOR, 2008).

Em cães com osteossarcoma, os fármacos podem reduzir a dor e aumentar a taxa de sobrevivência (FAN *et al*, 2007) e podem também ajudar no tratamento de hipercalcemia maligna e na inibição das metástases ósseas (HOSTUTLER *et al*, 2005).

Estudo realizado em cães portadores de osteossarcoma demonstrou que a associação de pamidronato à radioterapia paliativa proporcionou melhor qualidade de vida quando comparados aqueles submetidos somente à radioterapia, embora não tenha suprimido a dor nestes pacientes (FAN *et al*, 2007). O protocolo de recomendação de pamidronato para estes casos é de 1 a 2 mg/kg administrado IV em 2 horas, por 21 à 28 dias. Existem estudos dos efeitos do zoledronato, e estes tem demonstrado significativa inibição da atividade homeostática osteolítica associada com uma dose única de 0,25 mg/kg IV (FAN *et al*, 2008).

4.8 Anestésicos Locais

Anestésicos locais são substâncias que através do bloqueio da geração e propagação do potencial de ação em tecidos eletricamente excitáveis são capazes de causar a diminuição da sensibilidade, motricidade e função autônoma (BARASH, CULLEN e STOELTING, 2001).

A lidocaina e bupivacaína são agentes bloqueadores de canais de sódio dependentes de voltagem, e são utilizados na dor aguda para impedir que os impulsos nociceptivos alcancem o sistema nervoso central e possuem uma atividade anti-inflamatória, agindo na expressão de óxido nítrico e na subsequente liberação de citocinas pró-inflamatórias. A mistura desses fármacos à adrenalina reduz a absorção do anestésico local e prolonga a duração do seu efeito, reduzindo os efeitos colaterais sistêmicos (GAYNOR e MAMA, 2009).

Em pacientes oncológicos é utilizada para o controle da dor, com administração por infusão venosa, tópica e bloqueio do neuroeixo (DOWNING, ADAMS e MCCLENAGHAN, 2011; LOONEY, 2010).

O adesivo transdérmico de lidocaína é bastante efetivo em dor neuropática humana e é extensamente utilizado em dor herpética e pós cirúrgica em humanos (O'CONNOR e DWORKIN, 2009). Por isso, as grandes redes de farmácia do Brasil tem disponibilidade deste produto. No entanto, em medicina veterinária ainda é pouco utilizado.

Nas causas centrais de dor neuropática como lesões da medula espinhal ou dor central pós-AVC estes produtos não são efetivos. O uso eficaz de lidocaína tópica para dor neuropática crônica ainda não foi determinado em medicina veterinária. (GRUBB, 2010).

A mexiletina, que é um anestésico local que bloqueia os canais de sódio, é listada como um fármaco na IASP de terceira linha (é um medicamento de marca que não apresenta um equivalente genérico). Este medicamento pode ser útil em pacientes veterinários já que é administrado por VO. Contudo, não está listado nas diretrizes da IASP o uso de anestésicos locais injetáveis como parte de um protocolo multimodal para bloqueio neuraxial ou perineural para estados de dor crônica (GRUBB, 2010).

Conforme a posição internacional da Academia Veterinária de Gestão da Dor, por sua segurança e benefício significativo, os anestésicos locais devem ser utilizados, na medida do possível, em todos os procedimentos cirúrgicos (EPSTEIN *et al*, 2015).

Muitos bloqueios locorreionais que podem ser utilizados em cães e gatos são viáveis e acessíveis, e a maioria desses bloqueios pode ser prontamente aprendida pelos clínicos (EPSTEIN *et al*, 2015).

5. CONCLUSÃO

O conhecimento da fisiopatologia da dor é uma importante ferramenta para o entendimento dos mecanismos desencadeantes dos processos dolorosos. Com esse domínio, pode-se estabelecer uma terapia fármaco-analgésica multimodal e eficaz. A síndrome dolorosa pode alterar a homeostasia orgânica causando perda da qualidade de vida.

Por sua vez, a mensuração da qualidade de vida dos animais de companhia é, cada vez mais, um aliado importante tanto para a escolha do tratamento, como para aferir a sua eficácia.

De acordo com o bem estar dos animais a dor não tratada é o maior estressor biológico e pode afetar muitos aspectos da saúde física.

Uma noção eficiente sobre os fármacos que estão à disposição para controlar a dor é condição preponderante para que o médico veterinário encontre o melhor tratamento, alcançando, assim, o melhor resultado para seu paciente.

REFERÊNCIAS

- AGHIGHI, S.A. *et al.* Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. Oxford, v. 39, n. 6. p 636–646. Nov. 2012.
- BARASH, P. G. ; CULLEN, B. F. ; STOELTING, R. K. Clinical anaesthesia. *In:* BARASH, P. G. **Local anaesthesia**. 4. ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, cap. 5, p. 449-469. 2001.
- BELL, A.; HELM, J.; REID, J. Veterinarians' attitudes to chronic pain in dogs. **The Veterinary Record**. London , v. 170, n.25, p. 653-654, June 2014.
- BUDSBERG, S.C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *In:* Gaynor, J.; Muir, W.W. editors. **Handbook of veterinary pain management**. St. Louis (MO): Mosby, p. 184–198, 2002.
- CASHMORE, R.G. *et al.* Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. **Australian Veterinary Journal**, Oxford, v.87, n.1, p.45–50, Jan.-Feb.2009.
- CHANDRASEKHARAN, N. V. *et al.* COX-3, a cyclooxygenase -1 variant in inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proceeding of the National Academy of Sciences**. v. 99, n.21, p. 13926-1393, 2002.
- CLOHISY, D.R.; MANTYH, P.W. Bone cancer pain, **Cancer**, New York, v. 1 , n. 97, supl 3, p 866–873, Feb. 2003.
- DALECK, C. R. ; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Grupogen, Roca, 2016. 746 p.
- DOWNING, R. ; ADAMS, V.H. ; MCCLENAGHAN, A.P. Comfort, hygiene, and safety in veterinary palliative care and hospice. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 41, n. 3, p. 619-634, Feb. 2011.
- EGGER, C. M. *et al.* Efficacy and cost- effectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post- operative pain in dogs after anterior cruciate ligament and pelvic limb repair. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 34, n. 3, p. 200-208, May 2007.
- EPSTEIN, M. E. *et al.* AAHA/AAFP Pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 17, p. 251-272, Mar. 2015.
- FAN, T. M. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice** Philadelphia, v. 44, n. 5, p. 989-1001, Sept. 2014.
- FAN, T.M. *et al.* Single-agent pamidronate for palliative therapy of canine appendicular osteosarcoma bone pain. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 431-439, May-June 2007.
- FAN, T. M. *et al.* The bone biologic effects of zoledronate in healthy dogs and cats with malignant osteolysis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia , v. 22, n. 2, p. 380-387, Mar. 2008 .
- FOX, S. M. Painful decisions for senior pets. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 42, n. 4, p. 727-748, Jul. 2012.

FREEMAN, L. M. *et al.* Developmet and initial validation of the Cat Health and Wellbeing (CHEW) Questionnaire: a generic health-related quality of life instrument for cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 18, n. 9,p. 689-701, Sept. 2016

FU, E.S.; MIGUEL, R. ; SCHARF, J. E. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. **Anaesthesia and Analgesia**, Cleveland ,v. 84, n. 5, p. 1086–1090, May 1997.

GARCIA, A. L. *et al.* **Cuidados Paliativos Em Oncologia Veterinária**. Viseu: 2009.

Disponível em:

<<http://repositorio.ipv.pt/bitstream/10400.19/327/1/Cuidados%20paliativos%20em%20oncologia%20veterin%C3%A1ria.pdf>>. Acesso em: 17 abr. 2017.

GAYNOR, J. S. ; MUIR III, W. W. **Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária**. 2 ed. São Paulo: MedVet, 2009. 643 p.

GAYNOR, J. S. ; LESTER, P. Management of cancer pain. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 30, n. 4, p. 951-966, Jul. 2000.

GAYNOR, J. S.; MAMA, K. R. Local and regional anesthetic techniques for alleviation of perioperative pain. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Handbook of veterinary pain management**. 2. ed. Missouri: Elsevier, 2009. cap. 15, p. 277-300

GAYNOR, J.S. Control of cancer pain in veterinary patients. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 6, p. 1429-1448, Nov. 2008.

GOBLIRSCH, M.J.; ZWOLAK, P.P.; CLOHISY, D.R. Biology of bone cancer pain. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 12, n. 20, p. 6231s–6235s, Oct. 2006.

GOLDEN, B.D.; ABRAMSON, S.B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 359–378, May 1999.

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

HOSTUTLER, R. A. *et al.* Uses and effectiveness of pamidronate disodium for treatment of dogs and cats with hypercalcemia. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia , v. 19, n. 1, p. 29-33, Jan.-Feb. 2005

JONES, R. S. Epidural analgesia in the dog and cat. **The Veterinary Journal**, London, v. 161,n. 2, p 123-131, Mar. 2001

KHANNA, C.; Novel treatment options for the veterinary cancer patient. *In: World Small Animal Veterinary Association Congress*. 2005.Mexico City.

KUKANICH, B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nosteroidalantiinflammatory drugs: An evidence –based approach. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 43, .n. 5, p. 1109- 1125, Sept. 2013.

LAMONT, L. A. ; GRIMM, K.A.; TRANQUILLI, W.J. **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Rocca,2005.

- LASCELLES, B. D. *et al* Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 22, n. 1, p. 53–59, Jan.-Feb. 2008.
- LASCELLES, B. D. *et al* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, Oxford, v. 34, n. 4, p. 228–250, Jul. 2007.
- LOONEY, A. Oncology pain in veterinary patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, New York, v. 25, n. 1, p. 32-44, Feb. 2010.
- MACPHAIL, C. M. *et al*. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 212, n. 12, p. 1895–1901, June 1998.
- MARTINS, T. L. Control of pain and palliative care in dogs and cats with cancer. Is it possible? **Clínica Veterinária**, São Paulo, n. 115, p. 76-91, mar. -abr. 2015.
- MATHEWS, K. A. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. **The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 38, n. 6, p. 1365-1414, Nov. 2008.
- MCKUNE, *et al*. In: LUMB ; JONES; **Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 5 Ed., Iowa: Blackwell Publishing, 2016. Cap 6. p.602.
- MORENO, J. C. D. ; VALADÃO, C. A. A. ; YAZBEK, K. V. B. Manejo da dor no paciente com câncer In: DALECK C. R. ; DE NARDI A. B. (ed.). **Oncologia em cães e gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Grupogen, Roca. 2016. cap 24. p. 305-324
- NEUGEBAUER, V. *et al*. Antinociceptive effects of R(-)- and S(1)-flurbiprofen on rat spinal dorsal horn neurons rendered hyperexcitable by an acute knee joint inflammation. **The Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 275, n. 2, p. 618–628, Nov. 1995.
- OBLAK, M. L. *et al*. The impact of pamidronate and chemotherapy on survival times in dogs with appendicular primary bone tumors treated with palliative radiation therapy. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 41, n. 3, p. 430–435, Apr. 2012.
- O'CONNOR, A. B.; DWORKIN, R. H. Treatment of Neuropathic Pain: an overview or recent guideline. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 122, n.10, p. 22-32, Oct. 2009.
- PUD, D. *et al*. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, random- ized, placebo controlled trial. **Pain**, Amsterdam, v. 75, n. 2-3, p. 349–354, Apr. 1998.
- RADULOVIC, L. L. *et al*. Disposition of gabapentin (neu- rontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. **Drug Metabolism and Disposition: The biological fate of chemicals**, Bethesda, v. 23, n. 4, p. 441–448, Apr. 1995.
- RUBIN, B. R. Specific cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. **The Journal of the American Osteopathic Association**, Chicago, v. 99, n. 6, p. 322–325, June 1999.
- SPARKES, A. H. *et al*. ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 12, n. 7, p. 521-538, Jul. 2010.

VILLALOBOS, A. Quality-of-life Assessment Techniques for Veterinarians. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 41, n. 3, p. 519-529, May 2011.

WAGNER, A. Opioids. *In*: Gaynor, J.; Muir, W.W., editors. **Handbook of veterinary pain management**. 2002. p. 164-183.

WAGNER, A. *et al.* Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 236, n. 7, p. 751–756, Apr. 2010.

WAGNER, A.E. *et al.* Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 221, n. 1, p. 72–75, Jul. 2002.

WEINSTEIN, S. H.; GAYLORD, J. C. Determination of oxycodone in plasma and identification of a major metabolite. **Journal Pharmaceutical Sciences**, Easton, v. 68, n. 4, p. 527-528, Apr. 1979

WIERMANN, E. G. *et al.* Consenso brasileiro sobre manejo da dor relacionada ao câncer. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, São Paulo, v. 10, n. 38, p. 132-143, out. 2014.

YAZBEK, K.V. B.; FANTONI, D.T. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Ithaca, v. 226, n. 8, p. 1354-1358, Apr. 2005.