

CAROLINE BEZERRA LIMA

DOR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

SÃO PAULO

2019



DOR EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo como exigência parcial para conclusão do Programa de Residência Programa de Residência em Área Profissional em Medicina Veterinária (MEC) - Clínicas Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais.

Residente: Caroline Bezerra Lima

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Aline Adriana Bolzan

SÃO PAULO

2019

ENCAMINHAMENTO

Encaminhamos a presente monografia para que a banca avaliadora tome as providências cabíveis.

Residente

Caroline Bezerra Lima

Orientadora

Prof^a. Dr^a. Aline Adriana Bolzan

SÃO PAULO

2019

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO	6
3. REVISÃO DE LITERATURA	7
3.1 DEFINIÇÕES	7
3.2 FISIOPATOLOGIA DA DOR	8
3.3 CAUSAS DE DOR NO PACIENTE ONCOLÓGICO.....	10
3.4 AVALIAÇÃO DA DOR ONCOLÓGICA.....	10
3.5 TRATAMENTO	12
3.5.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	13
3.5.1.1 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIOS	13
3.5.1.2 ANTIINFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIOS.....	16
3.5.1.3 FÁRMACOS OPIOIDES	16
3.5.1.4 ANTAGONISTAS DE RECEPTORES N-methyl-D-aspartato	19
3.5.1.5 ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS	20
3.5.1.6 ANTICONVULSIVANTES	21
3.5.1.7 BISFOSFONATOS	21
3.6 OUTRAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS	23
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
5. REFERÊNCIAS.....	26

RESUMO

O câncer tem se tornado uma realidade nos lares brasileiros. Seres humanos e animais caminham a cada dia com mais longevidade, o que acarreta no aparecimento de doenças características de final de vida, como o câncer. Apesar de sabermos do mau prognóstico dessa doença, é fundamental que nossos pacientes, na Medicina Veterinária, tenham o conforto e a atenção merecidos, ainda mais quando se trata de uma alteração que pode cursar com muita dor e reduzir drasticamente a qualidade de vida desses animais. Em seres humanos, a dor do câncer pode ser bem manejada em cerca de 90% dos casos, porém, mesmo assim o número de pacientes que morrem sem adequado controle analgésico é grande, podendo-se deduzir que na Veterinária não seja muito diferente. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da dor nos pacientes oncológicos são diversos, por isso, é importante haver uma abordagem multimodal para alcançar o controle álgico adequado nesses animais. Atualmente, existem várias categorias de tratamento farmacológico e não farmacológico que podem ser utilizados, como o uso de antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais, fármacos opioides, antidepressivos tricíclicos, fisioterapia, acupuntura e outras abordagens que podem ser muito benéficas.

Palavras-chave: dor oncológica, cuidados paliativos, fisiopatogenia da dor.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de câncer tem se tornado uma grande preocupação nos pacientes veterinários, já que se estima que um em cada quatro cães com mais de 2 anos de idade irão morrer de câncer. A morte devido ao câncer está entre as causas mais comum de óbito nos animais de companhia mais idosos. Em gatos, o câncer é uma das causas mais frequentes de óbito, assim como, a doença renal crônica e as doenças infecciosas. Em humanos, estima-se que aproximadamente 4 milhões de pacientes morrem por ano sem terem sido tratados adequadamente para as dores relacionadas com o câncer. Considerando-se as similaridades anatomo-fisiológicas das vias sensoriais e da carcinogênese entre as espécies humana, felina e canina, é bastante provável que a ocorrência e a intensidade da dor sejam semelhantes entre essas espécies (DALECK, 2016; FAN, 2014).

A dor acarreta perda de qualidade de vida e altera diversas funções fisiológicas do paciente, sendo assim, é de suma importância que seja tratada precoce e adequadamente nos pacientes oncológicos. É preciso atenção e treinamento de veterinários e tutores, já que o reconhecimento da dor em cães e gatos é um desafio e exige prática e conhecimento da individualidade de cada paciente (FAN, 2014).

Desta forma, o objetivo desta revisão foi reunir as principais informações para o entendimento da dor oncológica e como manejar adequadamente os pacientes que sofram dela.

2. OBJETIVO

O objetivo da presente revisão bibliográfica foi compilar informações sobre a etiopatogenia da dor oncológica, alterações mais frequentes e terapia aplicada ao controle da dor oncológica em cães e gatos através de pesquisa científica nos bancos de dados PUBMED, LILACS/BVS, Google Acadêmico, Science Direct e livros de referência, utilizando-se os seguintes descritores: dor oncológica; manejo da dor oncológica; cuidados paliativos e patofisiologia da dor.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DEFINIÇÕES

A dor é um mecanismo de defesa importante dos organismos e é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*) como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada à uma lesão real ou potencial em tecidos. Uma outra definição para dor foi a descrita por Kitchell (1987): “A dor em animais é uma experiência emocional e sensorial aversiva (uma percepção), que elícita ações motoras protetoras, resulta em abstinência aprendida e pode modificar as características da espécie, inclusive o comportamento social”. Ela é subjetiva, de modo que cada um tem uma percepção diferente e aprende sobre ela através de experiências pregressas (KLAUMANN, 2008).

A dor pode ser classificada como dor fisiológica e dor patológica. A dor fisiológica é aquela que acarreta respostas protetoras, como o reflexo de retirada, com o objetivo de interromper a exposição ao estímulo nocivo (sinal típico da dor aguda). Quando a dor é mantida por um período maior, pode resultar em um estado de depressão com os estímulos dolorosos prolongados estimulando persistentemente os aferentes nociceptivos e induzindo alterações que aumentam os efeitos deletérios da dor crônica. Estes mecanismos introduzem, então, o conceito de dor patológica. Podemos dizer que a dor aguda é um sintoma de alguma doença, enquanto a dor crônica é por si só uma doença, sendo nociva e independente do estímulo que a gerou. A dor patológica pode ser subdividida de acordo com sua origem em nociceptiva e neuropática. A dor nociceptiva resulta de lesão direta dos nociceptores da pele ou de outros tecidos, acompanhada de inflamação; já a dor neuropática resulta de lesões de nervos periféricos ou do próprio sistema nervoso central (FANTONI, 2002; KLAUMANN, 2008).

Tabela 1. Definições associadas a dor

Alodínia	Dor causada por um estímulo que normalmente não resultaria em dor.
Dor neuropática	Estado de dor que resulta de dano ao sistema nervoso periférico ou sistema nervoso central.
Hiperalgésia	Dor exacerbada após estímulo doloroso.

Hiperestesia	Aumento da sensibilidade à sensação.
Nociceptor	Receptor periférico que responde a estímulos nocivos.
Modulação	Alteração ou adaptação de acordo com as circunstâncias
Nocicepção	Componente fisiológico da dor
Analgesia multimodal	Uso de mais de um tipo de fármaco com diferentes ações produzir uma analgesia mais eficaz
Disforia	Estado de ansiedade ou inquietação, geralmente, acompanhado por vocalização

3.2 FISIOPATOLOGIA DA DOR

A dor é originada através da transformação de estímulos ambientais em potenciais de ação que são transmitidos pelas fibras nervosas periféricas para o sistema nervoso central. Os nociceptores são representados por terminações nervosas livres presentes em fibras mielínicas A δ (velocidade de condução intermediária) e fibras C amielinizadas (velocidade de condução lenta). Essas fibras estão presentes em diversos tecidos como pele, vísceras, vasos sanguíneos e fibras do músculo esquelético. A atividade desses receptores é modulada por substâncias denominadas algogênicas (prostaglandina, histamina, serotonina, bradicinina, leucotrieno, substância P, tromboxano, acetilcolina, fator de ativação plaquetária e íons potássio) que são liberadas em detrimento de algum processo inflamatório. O impulso gerado por esses nociceptores é processado em várias lâminas da medula espinhal, sendo os aspectos físicos da dor atribuídos às vias aferentes talâmicas que chegam ao córtex cerebral e às vias aferentes ao sistema límbico relacionadas aos componentes emocionais da dor. Os dois sistemas de modulação nociceptiva mais importantes são mediados por receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato) e opioides, distribuídos por todo o sistema nervoso central (KLAUMANN, 2008; FANTONI, 2002).

O componente fisiológico da dor é denominado nocicepção e compreende desde a detecção dos estímulos nocivos até a percepção deste pelo córtex cerebral. Para que esse processo ocorra são necessárias quatro etapas, transdução, transmissão, modulação e integração (KLAUMANN, 2008; DALECK, 2016).

No processo de transdução, há a transformação do estímulo nocivo em potencial elétrico através da ativação de receptores ligados aos canais iônicos

específicos para o sódio; esse estímulo é carreado através das fibras C ou as fibras A δ . (KLAUMANN, 2008; DALECK, 2016).

Na transmissão, as fibras aferentes nociceptivas A δ e C passam pelos nervos periféricos e adentram através do corno dorsal da medula, que é um centro de processamento de informação vindas da periferia. Neste ponto, as fibras aferentes nociceptivas adentram as lâminas mais superficiais (lâminas I e II), de onde dirigem-se ao corno ventral contralateral da medula e ascendem em direção ao tálamo, formando os tratos espinais. O trato espinotalâmico tem o papel mais importante na transmissão da informação nociceptiva (KLAUMANN, 2008; DALECK, 2016).

O ponto de entrada para o estímulo nociceptivo no sistema nervoso central é no corno dorsal da medula. Este estímulo pode ser amplificado ou minimizado (modulação) através da atividade de interneurônios excitatórios ou inibitórios, antes mesmo de ser transmitido aos centros supraespinais. Sendo assim, a informação que chega à medula espinal pode transitar por sinapses excitatórias ou inibitórias. Os principais aminoácidos excitatórios são o glutamato e o aspartato, mas, também existem outras substâncias que fazem esse papel, como a substância P, neurotensina, peptídeo intestinal vasoativo, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e colecistocinina. A exposição continuada ao estímulo, associada à lesão tecidual, como no caso de tumores, causa um aumento na atividade dos neurônios excitatórios que leva à diminuição do limiar de excitabilidade e, consequentemente, ao aumento da percepção dolorosa a estímulos inócuos. A este fenômeno dá-se o nome de sensibilização central que é mediada por receptores para aminoácidos excitatórios do tipo NMDA. Os tratos espinais descendentes tem grande influência na atividade dos neurônios do corno dorsal da medula, sendo capazes de produzir analgesia profunda (modulação inibitória) e aumentar o limiar nociceptivo. Estão relacionadas as vias descendentes as opioidérgicas, noradrenérgicas (receptores alfa-2) e serotoninérgicas (KLAUMANN, 2008; DALECK, 2016).

A última etapa é a integração, na qual os tratos que conduzem a informação nociceptiva avançam pela medula espinal e adentram a formação reticular e os núcleos talâmicos onde haverá o processamento da informação nociceptiva. Essas estruturas provavelmente estão relacionadas com a forma com que cada indivíduo percebe a dor e responde a ela (KLAUMANN, 2008; DALECK, 2016).

3.3 CAUSAS DE DOR NO PACIENTE ONCOLÓGICO

A dor oncológica geralmente se inicia como uma dor aguda e vai progredindo até se tornar crônica, podendo variar de leve a severa. A dor aguda pode ser autolimitante e responder bem a analgésicos; geralmente, está associada a infiltração tumoral direta, síndromes paraneoplásicas, cirurgias e procedimentos diagnósticos variados. A dor crônica é mais complicada para se tratar e é definida como aquela que persiste por mais de três meses e tem início indefinido. A intensidade dessa dor aumenta conforme a evolução tumoral progride e diminui quando o tumor regide (GAYNOR 2008; DALECK, 2016).

Outra forma de classificarmos a dor oncológica é de acordo com sua etiologia: decorrente do desenvolvimento tumoral propriamente dito (invasão tumoral, compressão de estruturas, infiltração nervosa ou envolvimento extenso de vísceras); devido ao tratamento antitumoral (como dor fantasma pós amputação, dor por uso de quimioterápicos, necroses e fibroses pelo uso de radioterapia) e dores não necessariamente advindas da neoplasia, mas aquelas que o paciente já sentia antes, como as dores advindas de processos degenerativos articulares (GAYNOR, 2008; DALECK, 2016).

3.4 AVALIAÇÃO DA DOR ONCOLÓGICA

A avaliação da dor nos pacientes veterinários é difícil, tanto para identificar quanto para quantificar, pois, a dor é uma experiência individual e subjetiva que é influenciada por fatores comportamentais. Dentre os fatores comportamentais nos pacientes que estão experimentando dor, podemos observar mudanças no apetite e ingestão de água, alterações na micção, agressividade, submissão, medo, agitação, vocalização, letargia, automutilação, distúrbio do sono e alteração no comportamento social. Outros indicativos que podem ajudar na identificação da dor nos pacientes veterinários são algumas alterações fisiológicas, como taquicardia, taquipenia, hipertermia e hipertensão arterial sistêmica. Uma outra opção seria assumir que os pacientes felinos e caninos experimentam a mesma dor de um paciente humano em condições similares. Para facilitar a avaliação e poder quantificar a dor em cães e gatos, foram criados diversos métodos como: escala visual analógica; escalas

numéricas; escalas simples descritivas e escalas multifatoriais (ANTUNES, 2008; DALECK, 2016).

Na escala visual analógica (EVA), há uma linha horizontal de 10 cm com as extremidades indicando “ausência de dor” e “a pior dor imaginável”. Na EVA, para se obter o escore da dor, utiliza-se uma régua e mede-se a distância entre a marcação do avaliador do animal e o extremo inferior (“ausência de dor”), em uma escala em centímetros. A escala numérica (EN) tem o mesmo princípio, porém a linha traçada já tem os números (1 - 10). Outra opção para mensurar a dor nos animais é a escala simples descritiva (ESD), na qual se tem quatro ou cinco expressões para descrever os possíveis graus de dor (por exemplo, ausência de dor, dor leve, dor moderada, dor acentuada, dor grave), sendo cada uma designada com um número que será o escore de dor registrado para o paciente (BOTTEGA, 2010).

As escalas multifatoriais são formadas por várias escalas simples descritivas relacionadas com parâmetros subjetivos (atitude, postura, vocalização) e objetivos (frequência cardíaca, frequência respiratória, dilatação da pupila), nas quais a somatória dessas diferentes variáveis determinam a intensidade da dor. Um exemplo desse tipo de escala é a Escala Composta de Dor de Glasgow (ECDG) que avalia dor aguda em cães, baseada no protótipo desenvolvido por Holton et al. (2001). Houve o desenvolvimento de versões modificadas, como a Escala de Dor de Glasgow Modificada (EDGM), que é baseada em questionário, o qual é preenchido por um observador a partir de uma sequência padrão, que se inicia com a avaliação do comportamento seguida de interação com o animal. Sugere-se que essa escala seja sensível o suficiente para distinguir a gravidade da dor (QUARTERONE, 2014).

Yazbek e Fantoni em 2005 desenvolveram uma escala de qualidade de vida, na qual a dor oncológica afeta negativamente a qualidade de vida em cães (assim como no ser humano), levando a mudanças no comportamento, estado físico e relacionamento com os proprietários. Nesta escala, há 12 questões, todas com quatro alternativas possíveis de resposta. Cada questão vale de 0 a 3, podendo-se alcançar um total de 36 pontos, sendo zero considerado a pior qualidade de vida e 36 a melhor. Nestas questões, é possível obter informações sobre comportamento, interação com proprietário, dor, apetite, cansaço, distúrbios do sono, alterações gastrintestinais, defecação e micção. A utilização desta escala fornece informações importantes e que podem guiar na eficácia do tratamento analgésico em uso nesses pacientes.

Contudo, mesmo com essas escalas, é de suma importância a realização de uma boa anamnese e do exame físico. A anamnese fornece uma ideia clara e, muitas vezes, o diagnóstico pode ser estabelecido pela sintomatologia, mesmo antes de serem realizados exames físicos, neurológicos ou laboratoriais. O exame físico também é parte primordial na avaliação de um paciente oncológico e deve incluir um exame físico geral e do local da cirurgia ou do tumor (com cautela à palpação profunda e evitando a manipulação agressiva de tecidos), avaliação dermatológica, possibilidade de dor referida, análise da marcha e movimentos, exame neurológico e musculoesquelético completo, avaliação do padrão respiratório e do comportamento geral. É importante identificar o tipo de dor, se aguda ou crônica, e, se crônica, se é resultado do câncer ou de processo patológico benigno, já que as estratégias de tratamento, com frequência, são diferentes.

3.5 TRATAMENTO

Fármacos, técnicas ou métodos usados para prevenir e controlar a dor devem ser adaptados individualmente para cada paciente e baseados nos graus de lesão tecidual, comportamento individual, nível de dor e estado geral de saúde. O manejo da dor oncológica pode ser dividido em três grandes categorias. A primeira categoria seria tentando controlar o crescimento e a invasão tumoral propriamente ditos, utilizando-se métodos como cirurgias, radiação e quimioterapia. A segunda consiste em abordagens para alterar a transdução, transmissão, percepção e sensação de dor que incluem abordagens farmacológicas e não farmacológicas. A terceira abordagem seria voltada a um tratamento global do paciente seguindo os princípios dos cuidados paliativos (LOONEY, 2010).

Para o tratamento da dor oncológica, o objetivo principal geralmente não é o alívio total da dor, mas sim, a manutenção da qualidade de vida. Para tanto, pode-se basear o tratamento na escada analgésica foi desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde, em 1996, na qual se tem três degraus baseados na intensidade da dor sofrida pelo paciente. No primeiro degrau, a dor é de baixa intensidade, podendo ser tratada com um fármaco não opioide (como AINEs) e terapia adjuvante (como antidepressivos, anticonvulsivantes e corticosteroides). No segundo degrau, considera-se a dor com intensidade moderada, adicionando-se um opioide fraco ao protocolo. Por fim, no terceiro e último degrau, tem-se uma dor grave, para a qual o opioide fraco

pode ser substituído por um forte. Nos casos de dor incontrolável, quando não se obtém analgesia adequada, mesmo após a adoção das medidas terapêuticas dos degraus 1, 2 e 3, podem ser utilizadas técnicas especiais, como a infusão epidural ou intratecal de opioides, anestesia regional ou neurocirurgia (DALECK, 2016).

Fármacos, técnicas ou métodos usados para prevenir e controlar a dor devem ser adaptados individualmente para cada animal, devendo ser baseados em graus de dor e trauma tecidual, características do comportamento individual e estado de saúde (DALECK, 2016).

3.5.1 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Na dor clínica, existem mecanismos periféricos e centrais e diversas vias nervosas e neurotransmissores envolvidos, por isso, é improvável que uma só classe de medicamentos seja suficiente para abranger todos os mecanismos causadores da dor. Sendo assim, tem-se o conceito de “analgesia multimodal”, na qual são utilizadas diferentes classes de fármacos que vão atuar em pontos distintos do sistema nociceptivo. Como exemplo, opioides atuam centralmente alterando a percepção da dor e a entrada de estímulos; em contrapartida, os AINEs levam à redução do processo inflamatório e diminuem a liberação de substâncias sensibilizantes da medula espinal. Quando utilizados em conjunto, tem-se uma abordagem mais completa quanto à dor e menos efeitos adversos dessas medicações, que podem ser utilizadas em doses menores (DALECK, 2016).

3.5.1.1. ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIAS (AINEs)

A secreção local de prostaglandinas é um dos mecanismos envolvidos no aparecimento de dor oncológica, sendo o uso de AINEs comprovadamente eficaz no manejo da dor ocasionada por alguns tipos de tumores (como tumores ósseos, câncer somático e visceral), e causada por procedimentos cirúrgicos, artrite e invasão tumoral, fatores presentes em grande parte dos pacientes oncológicos. Os AINEs têm efeito maior sobre a dor somática do que sobre a dor visceral e são eficazes somente se há presença de prostaglandinas decorrentes de processos inflamatórios (SPINOSA, 2011; DALECK, 2016).

Os AINEs mais comumente utilizados são carprofeno, meloxicam, firocoxib, cetoprofeno, paracetamol e dipirona, sendo esses dois últimos não considerados AINEs clássicos. Os AINEs têm diversas ações terapêuticas que podem ser de caráter periférico como as antiinflamatórias, analgésicas, antitrombóticas e antiendotóxicas ou podem atuar centralmente promovendo ação antipirética e também analgésica. Essas ações são decorrentes da ação inibitória sobre as enzimas que degradam o ácido araquidônico, a COX (ciclooxygenase 1,2 e 3) e a LO (lipooxygenase). A COX-1, dita como constitutiva, auxilia na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, homeostase vascular, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal, em contrapartida, a COX-2 é uma enzima de indução, geralmente indetectável na maioria dos tecidos, tendo sua expressão aumentada em processos inflamatórios. Recentemente foi descoberta uma variante do gene da COX-1, descrita como COX-3, que parece ser expressa em altos níveis no sistema nervoso central e pode ser encontrada também no coração e na aorta. Essa enzima é seletivamente inibida por fármacos analgésicos e antipiréticas, como paracetamol e dipirona, e é potencialmente inibida por alguns AINEs. Essa inibição pode representar um mecanismo primário central pelo qual esses fármacos diminuem a dor e possivelmente a febre. Grande parte dos AINEs inibem a COX-1 e a COX-2 igualmente, porém existem alguns que tem ação predominantemente sobre a COX-2 e outros que tem ação seletiva sobre a COX-2 (coxibs) (SPINOSA, 2011).

Nos pacientes oncológicos, na maioria dos casos, os AINEs serão utilizados por um longo período, por isso, deve-se optar por aqueles que causem menores efeitos colaterais (como ulceração da mucosa gastrintestinal, insuficiência renal aguda e injúria hepática). Os pacientes devem ser monitorados adequadamente quanto aos exames de rotina (como hemograma e bioquímica sérica). Além disso, essa classe de fármacos é contraindicada em pacientes nefropatas, hepatopatas, hipertensos arteriais, portadores de insuficiência cardíaca congestiva, desidratados e trombocitopênicos (DALECK, 2016).

O paracetamol e a dipirona têm mecanismo de funcionamento diferente dos demais AINEs. A dipirona é muito mais comumente usada no Brasil, na medicina veterinária, do que o paracetamol, sendo o contrário realidade nos Estados Unidos da América, já que lá a dipirona não tem seu uso autorizado pelo FDA (*Food and Drug Administration*). A dipirona tem ação analgésica potente, é muito usada para o tratamento de dor aguda e está sendo amplamente utilizada em medicina humana para

o tratamento da dor oncológica. A dipirona, um medicamento classificado como anti-inflamatório não esteroidal mesmo não tendo efeito anti-inflamatório, é muito utilizada no tratamento de dor aguda pós-operatória, devido à sua ação analgésica, e como auxiliar no controle da dor oncológica, já que provoca efeitos colaterais gastrintestinais e renais discretos, sendo indicada para controle da dor leve e como antipirético. A dose preconizada para cães é de 25 mg/kg, a cada 6 a 8 horas, e 12,5mg/kg, uma vez ao dia, para gatos (FLOR, 2006).

São muitos os AINEs utilizados no mercado veterinário, porém, somente alguns são indicados para uso em dor crônica, por serem mais seguros para o uso a longo prazo. O carprofeno causa menos efeitos colaterais gastrintestinais após 90 dias de administração contínua quando comparado a outros AINEs (flunixin meglumine, etodolaco, cetoprofeno e meloxicam), por isso, é considerado uma das melhores escolhas para os pacientes oncológico caninos. O carprofeno pode ser administrado em cães nas doses de 2,2 mg/kg duas vezes ao dia ou 4,4 mg/kg uma vez ao dia. Em contrapartida, com o uso de meloxicam nessa mesma espécie, foram observadas lesões gastrintestinais moderadas, através de endoscopia, após 16 dias de uso em dose terapêutica (0,2 mg/kg) (LUNA et al, 2007). Para uso prolongado do meloxicam em gatos com dor crônica, recomenda-se a dose de 0,05 mg/kg uma vez ao dia, desde que sejam monitorados diariamente por manifestações clínicas e mensalmente por exames bioquímicos e hematológicos (SPARKES et al., 2010). Tanto com o uso de carprofeno para os cães, quanto para o uso de meloxicam nos gatos, é recomendado o uso de protetores de mucosa gástrica, como por exemplo, omeprazol 1 mg/kg duas vezes ao dia, para prevenção de gastrite (DALECK, 2016, SPARKES et al, 2010).

Quanto aos AINEs com seletividade para inibição de COX-2, há duas opções mais utilizadas no Brasil. A primeira é o firocoxib, que pode ser uma opção viável para uso prolongado em cães; porém, mesmo apresentando seletividade para COX-2, pode causar efeitos adversos como êmese e diarreia. A segunda opção disponível recentemente no mercado brasileiro é o mavacoxib, que tem a molécula com meia vida mais longa e pode ser administrado somente uma vez ao mês em pacientes com osteoartrose. Apesar de ainda não haver estudos em pacientes oncológicos, este fármaco pode ser uma opção para o tratamento da dor, principalmente naqueles com neoplasias ósseas (DALECK, 2016).

3.5.1.2. ANTIINFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIAS (AIEs)

Os corticosteróides possuem propriedades antiinflamatórias (interditando a via da fosfolipase), podem diminuir a percepção da dor, potencializar a eficácia dos opioides e aumentar o apetite, levando a um ganho de peso, o que os torna bastante interessantes para os pacientes oncológicos, já que a caquexia geralmente está associada a neoplasias. A dexametasona e a prednisolona são utilizadas no tratamento da dor associada a lesões traumáticas, inflamatórias e neoplásicas dos sistemas nervosos central e periférico e a dor associada à doenças inflamatórias e neoplásicas sistêmicas com presença de metástase óssea. São também bastante eficazes no tratamento da dor causada por tumores ósseos. Promovem estabilização da membrana neural, tem ação antiinflamatória, reduzem os níveis dos mediadores que ativam e sensibilizam os nociceptores, reduzem atividade ectópica em locais de lesão neural, reduzem o edema, causam euforia, bem-estar e estimulam o apetite. Deve-se usar a mínima dose eficaz ou uso em dias alternados para evitar seus efeitos colaterais. O uso combinado com antiinflamatórios não esteroidais deve ser evitado, pois pode aumentar o risco de efeitos adversos gastrintestinais (FLOR, Patrícia B., 2006; ANTUNES, 2008).

3.5.1.3. FÁRMACOS OPIOIDES

Os opioides são um pilar no tratamento de pacientes oncológicos humanos com dor moderada a severa, já que o seu principal efeito é a analgesia. O uso dessa terapia requer uma avaliação adequada e abrangente caracterizando a dor de forma individualizada, tentando-se utilizar a menor dose efetiva possível. Os opioides atuam em receptores específicos denominados mu (μ), kappa (K) e delta (δ). O receptor mu tem numerosos subtipos por causa da variação genética individual, o que pode explicar as diferentes respostas a esse tipo de fármaco entre os indivíduos. A maioria dos opioides são mu agonistas e eles podem ser divididas em agonistas puros (codeína, morfina, fentanil, hidrocodona, hidromorfina, meperidina e metadona), agonistas-antagonistas mistos (butorfanol e nalbufina) e agonistas parciais (buprenorfina). Existem também fármacos antagonistas puros, que são usados para reverter a ação dos opioides (naloxona) (PORTENOY, 2014).

Os receptores opioides estão acoplados à enzima adenilato ciclase por meio de proteínas guanina-trifosfato (GTP). Ao serem ativados, os receptores levam à inibição da adenilato ciclase, dos canais de cálcio voltagem dependentes (via proteína G), induzem hiperpolarização da membrana por aumentarem a condutância ao potássio (via proteína G) e mobilizam cálcio desde os estoques intracelulares (ativação de fosfolipase C). Esses fármacos bloqueiam a transmissão de estímulos nociceptivos para os centros supraespinhais, em receptores pré e pós-sinápticos das fibras sensitivas que chegam ao corno dorsal medular. Agem também nos centros superiores bloqueando a transmissão da informação nociceptiva, aumentando a atividade inibitória descendente (sistema catecolaminérgico) e mudando a percepção, por diminuírem o estresse psicológico associado a dor. Existem também receptores opioides periféricos que são expressos no local de inflamação (DALECK, 2016).

O sucesso da terapia com opioides requer a individualização da dose através do processo de titulação, no qual são feitos aumentos crescentes na dose até a identificação de uma dose analgésica eficaz e com menores efeitos adversos possíveis. Além disso, com o decorrer do tempo, provavelmente, o paciente oncológico terá aumento na dor, havendo necessidade de readequar a dose a ser utilizada por esse paciente. Não há uma dose teto relativa aos opioides mu agonistas, podendo a dose ser aumentada até se obter analgesia aceitável ou quando o paciente apresentar efeitos adversos insuportáveis. Opioides são fármacos relativamente seguros, mas podem acarretar efeitos adversos como alterações comportamentais (sedação, excitação, mania), depressão respiratória, bradicardia, hipotensão, liberação de histamina, redução do peristaltismo (constipação intestinal ao longo prazo), náusea e êmese (PORTENOY, 2014; DALECK, 2016).

A morfina é o fármaco de escolha para o tratamento da dor grave. Ela não tem efeito teto como os agonistas parciais e os agonistas-antagonistas, ou seja, o aumento da dose incrementa o efeito analgésico e os efeitos adversos. É biotransformada no fígado e suas principais vias de administração são a intramuscular e a intravenosa (a administração intravenosa deve ser feita de forma lenta, devido ao risco de liberação de histamina e, consequentemente, a ocorrência de hipotensão e broncoespasmo). Também pode ser usada pela via epidural, na qual a analgesia tem duração de cerca de 24 horas. O uso de morfina por via oral não é tão eficiente já que a biodisponibilidade em cães é baixa por esta via (cerca de 15-20% por via oral e 100% por via parenteral) (DALECK, 2016).

A meperidina é um opioide sintético menos potente do que a morfina e apresenta período de ação muito curto (2 a 4 horas), não sendo recomendado seu uso para controle da dor em pacientes oncológicos. Além disso, o uso crônico de meperidina leva ao acumulo de metabólitos com potencial irritante (normeperidina). A normeperidina tem meia-vida entre 14 e 21h, possui duas vezes mais efeitos estimulantes e potencialmente tóxicos no sistema nervoso central e tem apenas metade das propriedades analgésicas da meperidina. Depois da administração da meperidina, devido a seu curto tempo de ação, a sensação dolorosa reaparece e a solicitação de nova dose é necessária. A normeperidina produzida a partir da primeira dose se somará àquela da segunda dose, e assim sucessivamente, devido ao seu efeito cumulativo e meia-vida plasmática longa, o metabólito poderá atingir níveis perigosamente tóxicos. Assim como a morfina, tem seu uso é contraindicado em cães com mastocitoma pois pode levar à liberação de histamina (DALECK, 2016; BOTAN, 2015).

Outra opção de opioide que pode ser utilizada é a metadona que tem menor efeito sedativo, maior tempo de duração e provoca vômito com menor frequência quando comparada à morfina. Esse fármaco não produz metabólitos ativos como a meperidina, pode inibir a receptação de serotonina e noradrenalina e também pode atuar como inibidor não competitivo dos receptores NMDA. Por isso, vem sendo utilizado em cães e gatos com dor grave de caráter neuropático e no período pós-operatório, pelas vias intramuscular ou intravenosa. Cães submetidos a cirurgias oncológicas extensas, que cursam com dor de difícil controle no pós-operatório, podem se beneficiar com o uso de metadona. Seu uso não é recomendado por via oral, pois apresenta baixa biodisponibilidade por esta via (DALECK, 2016).

O fentanil é um potente mu agonista puro, porém, tem período de ação curto (15-20 minutos), o que o exclui para tratamento a longo prazo. Uma opção para a utilização deste medicamento em pacientes oncológicos que apresentem dor intensa a moderada é em forma de adesivos transdérmicos de liberação lenta, que podem manter analgesia por até 3 dias. Apesar de parecer uma boa opção, devido ao longo tempo de duração do adesivo, existem algumas ressalvas com o uso dessa forma de administração, podendo haver diferença de absorção entre os indivíduos, alterações na absorção de acordo com a temperatura ambiente, variações na espessura da pele e o grau de vasodilatação ou vasoconstrição do local de aplicação do adesivo. Sendo

assim, as concentrações plasmáticas podem variar desde aquelas que são ineficazes até as que podem causar depressão respiratória e óbito (GILBERT, 2003).

O tramadol é estruturalmente semelhante à codeína e morfina, tem ação central, com afinidade relativamente fraca ao receptor mu-opioide. Inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina, inibe a sensibilização de receptores N-metil-D aspartato (NMDA). O tramadol pode ser particularmente útil para pacientes mais sensíveis aos efeitos adversos dos opioides fortes, como sedação, fadiga e constipação. Garante boa analgesia quando associado a AINES e dipirona. Pode ser utilizado em casos de dor leve a moderada, por longo prazo, já que seus efeitos adversos são brandos (náusea, êmese e diarreia). Em felinos, pode ocorrer a Síndrome Serotoninérgica (agitação, alteração do estado mental, hiperreflexia, tremores, diarreia, disforia, incoordenação e febre), por isso, é importante adequar a dose ao paciente e ser mais cauteloso com essa espécie. Esse medicamento é de fácil acesso no mercado brasileiro, com apresentação em gotas, comprimidos, cápsulas e injetável, sendo um medicamento bastante útil para uso em pacientes oncológicos de pequeno porte (FLOR, 2006; INDRAWIRAWAN, 2014).

3.5.1.4. ANTAGONISTAS DE RECEPTOR N-METHYL-D-ASPARTATO (NMDA)

Os receptores de NMDA estão localizados no corno posterior da medula espinhal e após a sinapse são responsáveis por mediar a reação gerada pela descarga polissináptica das fibras aferentes primárias nociceptivas. A ativação dos receptores NMDA está relacionada com à transmissão do estímulo nociceptivo em fibras aferentes, possivelmente fibras A delta e C. Os receptores NMDA estão associados a processos de aprendizagem, memória, desenvolvimento e plasticidade neural, bem como com estados de dor aguda e crônica. Eles estão envolvidos no início e na manutenção da sensibilização central, associada a danos ou inflamação dos tecidos periféricos. O uso de medicamentos antagonistas de receptor NMDA visa diminuir o fenômeno de sensibilização central e melhorar a analgesia dos pacientes (DALECK, 2016; NEIRA, 2004).

A cetamina tem sido usada, por muitos anos, como um agente de indução para anestesia geral que produz analgesia somática razoável e pouca analgesia visceral. Seu efeito anti-hiperalgésico (mediado pelo antagonismo dos receptores NMDA) é

observado com doses subanestésicas. A cetamina reduz a dor pós-operatória e a dose cumulativa de opioides necessária para controlar a dor no ser humano, além de também reduzir a incidência de disforia induzida por opioides após a cirurgia. O uso intraoperatório de cetamina tem bons efeitos em pacientes oncológicos, principalmente aqueles que passam por amputação de membro. Nesses casos, pode-se administrar um bolus de 0,5 mg/kg por via intravenosa seguido de infusão contínua (10 ug/kg/min) antes e durante o estímulo cirúrgico. No pós-operatório imediato, a taxa de infusão é diminuída nas seguintes 24 (2 ug/kg/min) e 48 (1 ug/kg/min) horas. A via oral também é uma opção válida, além da intravenosa e subcutânea. Existem evidências que a cetamina pode ser útil na reversão de quadros de dor neuropática (por exemplo, dor fantasma após amputação de membro), na amenização de procedimentos dolorosos como a troca de bandagens e no manejo da tolerância durante o uso prolongado de opioides (DALECK, 2016; NEIRA, 2004).

A amantadina, um antiviral oral para o tratamento de influenza-A no homem, também tem efeito sobre os receptores NMDA, aparentemente estimulando os receptores NMDA para ocupar conformações fechadas. Suas interações com o receptor NMDA o tornam particularmente eficaz na inibição de respostas NMDA durante despolarizações prolongadas que acompanham doenças neurológicas e que podem ocorrer em dores crônicas. Em estudo realizado com cães, para o tratamento da dor crônica causada por osteoartrite refratária ao uso de AINEs, houve melhora na atividade física (melhoria da analgesia) administrando-se uma dose diária de 3 a 5 mg/kg por via oral, durante no mínimo 21 dias. Esse medicamento tem um bom potencial para uso em pacientes oncológicos com dor crônica e componente neuropático, principalmente em neoplasias ósseas, devendo ser administrado precocemente em pacientes com osteossarcoma (DALECK, 2016; LASCELLES et al, 2008).

3.5.1.5. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos têm importante papel na analgesia de pacientes com dor crônica, principalmente de origem neoplásica e componente neuropático, sendo a amitriptilina o mais utilizado nesses casos. Esses fármacos bloqueiam a recaptação de serotonina e noradrenalina no SNC e também tem efeito antihistamínico. Antidepressivos tricíclicos podem levar ao alívio da dor antes mesmo

de qualquer efeito antidepressivo e são excelentes medicamentos adjuvantes para se usar com opioides. A amitriptilina pode ser usada na dose de 0,5 a 2 mg/kg a cada 24 horas, por via oral de preferência à noite. Seus principais efeitos adversos são aumento da ingestão hídrica (a boca seca leva a essa manifestação), sedação nos primeiros dias de uso e aumento do apetite. É preciso esperar ao menos 3 semanas de uso antes de avaliar a analgesia e se é necessário aumentar a dose (DALECK, 2016; LOONEY, 2010).

3.5.1.6. ANTICONVULSIVANTES

Anticonvulsivantes são analgésicos adjuvantes úteis em pacientes com dor neuropática e dor crônica com sensibilização central. A 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. 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. A gabapentina é bem tolerada por via oral, altamente biodisponível e rapidamente metabolizada nos cães e gatos. Ela pode ser administrada na dose inicial de 5 a 10 mg/kg a cada 8 horas, em cães e gatos, e depois de 3 a 10 mg/kg a cada 8 horas, sem apresentar efeitos adversos importantes. Sua dose deve ser titulada de acordo com a evolução clínica, podendo chegar até 50 mg/kg. Seus principais efeitos adversos são sonolência, fadiga, ganho de peso e tontura (LOONEY, 2010; DALECK, 2016).

3.5.1.7. BISFOSFONATOS

A osteopatia neoplásica representa um espectro variado de problemas clínicos como dor óssea, fratura patológica e invasão medular. Os bisfosfonatos desempenham um papel especial em pacientes com tumores ósseos (primários ou metastáticos). A maioria dos tumores ósseos causa lesões osteolíticas e essa classe de medicamentos inibe a reabsorção induzida por osteoclastos e pode reduzir a dor nesses pacientes. O medicamento com uso aprovado para cães e gatos é o pamidronato, administrado por via intravenosa durante 2 a 4 horas, na dose de 1 a 2 mg/kg, em cães, e na dose de 1 a 1,5 mg/kg, em gatos. Sua aplicação é realizada a cada 3 a 5 semanas. Em um

estudo realizado em cães portadores de osteossarcoma, demonstrou-se que a associação de pamidronato à radioterapia paliativa proporcionou melhor qualidade de vida aos pacientes quando comparado aqueles submetidos somente à radioterapia (FAN, 2005; DOWNING, 2011).

Tabela 2. Principais fármacos e doses utilizados no controle do dor oncológica

Meloxicam	Cães 0,1 – 0,2 mg/kg a cada 24 horas via oral Gatos 0,025 – 0,2 mg/kg via oral a cada 24 horas
Carprofeno	Cães 2,2 mg/kg a cada 12 horas ou 4,4 mg/kg a cada 24 horas via oral
Dipirona	Cães 25 - 30 mg/kg a cada 8 horas via oral, subcutânea ou endovenosa Gatos 12,5 mg/kg a cada 12 horas ou 25 mg/kg a cada 24 horas via oral, subcutânea ou endovenosa
Prednisolona	Cães e gatos 0,25 – 2 mg/kg a cada 12 ou 24 horas via oral
Morfina	Cães 0,1 – 2 mg/kg a cada 4 - 6 horas via subcutânea, intramuscular ou endovenosa Gatos 0,05 – 0,5mg/kg a cada 4 - 6 horas via subcutânea, intramuscular ou endovenosa
Metadona	Cães 0,1 – 0,5 mg/kg a cada 6 - 8 horas via subcutânea, intramuscular ou endovenosa Gatos 0,05 – 0,3 mg/kg a cada 6 - 8 horas via subcutânea, intramuscular ou endovenosa
Tramadol	Cães 3 - 5 mg/kg a cada 6 -12 horas via oral, subcutânea, intramuscular ou endovenosa Gatos 1 - 4 mg/kg a cada 12 horas via oral, subcutânea, intramuscular ou endovenosa
Cetamina	Cães e gatos 0,1 – 1 mg/kg a cada 4 - 8 horas via oral, subcutânea, intramuscular ou endovenosa
Amantadina	Cães e gatos 3 – 5mg/kg a cada 24 horas via oral
Amitriptilina	Cães e gatos 0,5 – 2 mg/kg a cada 24 horas via oral
Gabapentina	Cães e gatos 5 – 10mg/kg via oral a cada 8 a 12 horas (a dose pode ser titulada até 50mg/kg)
Pamidronato	Cães 1 – 2 mg/kg via endovenosa por infusão em 2 – 4 horas a cada 3 a 5 semanas Gatos 1 – 1,5 mg/kg via endovenosa por infusão em 2 – 4 horas a cada 3 a 5 semanas

Plumbs, 2008

3.5.1 OUTRAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS

Além dos tratamentos farmacológicos supracitados existem outros tipos de tratamento que podem ajudar na analgesia do paciente oncológico, como acupuntura, modalidades de fisioterapia, radioterapia, uso de nutracêuticos e substâncias canabidiolídeas (LOONEY, 2010).

A acupuntura é uma modalidade de tratamento chinesa antiga utilizada para uma grande variedade de doenças, incluindo-se o câncer. Existem evidências de que a acupuntura pode ser efetiva no controle da dor lombar, dor dental aguda, dor de cabeça recorrente e na prevenção de náuseas e êmese associadas à quimioterapia, gravidez ou período pós-operatório no homem. O uso da acupuntura no manejo da dor, provavelmente, deve-se ao fato de que a manipulação das agulhas pode estimular a liberação de endorfinas e encefalinas. Além disso, é provável que essa técnica influencie na produção e distribuição de neurotransmissores e neuromoduladores. No paciente oncológico, a acupuntura é utilizada para alívio da dor aguda e crônica, tem efeito antiemético, leva à redução de linfaedema e inchaço cirúrgico, proporciona alívio da constipação e estimula o apetite. Os tipos mais utilizados de acupuntura são a inserção de agulhas, eletroacupuntura, terapia com laser e moxabustão. A maioria dos profissionais que fazem acupuntura usam também terapias com ervas ou alimentos (DALECK, 2016; LOONEY, 2010).

Os tipos de reabilitação física que podem ser empregadas em pacientes oncológicos incluem terapia de eletroestimulação (são usados eletrodos cutâneos que fazem uma estimulação de baixa voltagem para diminuir a transmissão central da dor ou eletrodos de alta voltagem para redução do edema e aumento do fluxo sanguíneo), massagem (aumenta o fluxo sanguíneo, diminui os espasmos musculares e melhora a circulação linfática) e drenagem linfática manual (essa técnica irá mobilizar o líquido linfático de uma área congesta até outra onde possa ser drenado) (LOONEY, 2010).

A terapia com radiação é uma técnica que envolve um custo alto aos proprietários, porém, tem o papel de aliviar a dor em pacientes oncológicos, principalmente aqueles com tumores ósseos. O princípio nessa técnica é levar à morte celular tumoral e, consequentemente, à diminuição do tumor. Porém, outros mecanismos também podem levar ao alívio da dor com essa técnica, como por exemplo, a inibição das células secretoras de prostaglandinas e até mesmo uma discreta melhora na cicatrização óssea (LOONEY, 2010).

Outra forma de auxiliar os pacientes com câncer é através da alimentação, pois, além do papel fundamental da dieta em suprir a necessidade de energia e dos nutrientes essenciais, existe a possibilidade desta promover a prevenção de doenças ou, até mesmo, auxiliar no seu tratamento com o uso de nutracêuticos. Os nutracêuticos podem ser definidos como “um alimento (ou parte de um alimento) que fornece benefícios médicos ou à saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de uma doença”. Um exemplo de nutracêutico bastante usado é o ômega 3 de óleo de peixe, que apresenta diversos benefícios como efeito cardioprotetor, ação sobre o desenvolvimento neurológico, estrutura e função da retina, modulação da resposta inflamatória, controle de proteinúria e progressão da doença renal, alívio da dor associada a artrites, controle da inflamação cutânea em processos alérgicos e câncer. As doses empregadas nos estudos são bastante variáveis, mas, a recomendação prática de fornecimento de óleo de peixe tem sido de 1 grama para cada 4,5 kg de peso corporal, pois para exercer efeito são necessários ao menos 50 a 60 mg de EPA (ácido eicosapentaenoico) mais DHA (ácido docosaeaxenoico) por quilograma de peso corporal. Além do ômega 3, os antioxidantes como as vitaminas C e E podem melhorar o sistema imune. A vitamina E é o maior antioxidante lipossolúvel no plasma, eritrócitos e demais tecidos, nos quais sua principal função é o sequestro de radicais livres para prevenir a oxidação dos ácidos graxos poliinsaturados das membranas celulares. Apresenta, ainda, funções na modulação da síntese de prostaglandinas, auxiliando nos processos inflamatórios dos pacientes oncológicos (ZAINÉ et al, 2014).

Há também a possibilidade de se utilizar derivados canabinoides como uma forma de terapia paliativa complementar da dor, em pacientes oncológicos. Muitos estudos têm chamado atenção para os derivados canabinoides, substâncias químicas obtidas a partir da Cannabis que atuam em receptores específicos, por seu potencial efeito terapêutico na modulação da dor e inflamação. As propriedades medicinais da Cannabis estão sendo relatadas há séculos, mas, só recentemente os produtos obtidos dessa planta começaram a ser prescritos para dor, após a descoberta de receptores canabinóides endógenos. Os receptores canabidinoides descobertos até o momento são o CB1 e CB2. Os receptores CB1 estão localizados em áreas do cerebelo, gânglios basais, hipocampo, córtex cerebral, medula espinhal, nervos periféricos e são responsáveis pelos efeitos psicotrópicos dos endocanabinóides. Em contraste, os receptores CB2 podem ser encontrados em células do sistema imunológico, células T, células B e baço e podem estar associados aos efeitos moduladores da dor e das

respostas inflamatórias. A estimulação dos receptores CB1 e CB2 pode reduzir a dor neuropática e inflamatória, além de reduzir crescimento tumoral e a angiogênese em alguns tipos de câncer. Os canabinoides podem também reduzir a liberação de neurotransmissores nos tratos nociceptivos. Apesar de ainda não termos muitos estudos sobre o uso desses compostos, possivelmente os pacientes oncológicos poderão se beneficiar com o uso dessas substâncias (REPETTI, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, o tratamento adequado da dor no final da vida e em face da limitação da vida pela doença é uma função do equilíbrio entre riscos e benefícios. O controle da dor nos cães e gatos com câncer é possível de ser alcançado, bastando adequar-se as opções de tratamento para cada paciente de acordo com suas necessidades e possibilidades terapêuticas. É necessário que tutores e veterinários estejam aliados na busca pelo bem-estar desses animais com doenças terminais, ainda mais naqueles com uma doença tão debilitante quanto o câncer. O uso de técnicas multidisciplinares e abrangentes visa proporcionar conforto ao paciente, mas, também aos proprietários que irão se sentir satisfeitos com o trabalho realizado por si mesmos e pela dedicação do veterinário em dar conforto ao seu animal.

REFERÊNCIAS

- Antunes, MIP; Moreno, K; Grumadas, CES. **Avaliação e manejo da dor em cães e gatos com câncer-revisão.** Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR;11(2), 2008
- Botan, AG; Lapena, SAB. **Meperidine: opioid not indicated for analgesia.** Revista Dor, 16.1: 67-70, 2015.
- Bottega, FH; Fontana, RT. **A dor como quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral.** Texto & contexto enfermagem, 19.2: 283-290, 2010.
- Daleck, RC.; De Nardi, AB. **Oncologia em cães e gatos.** 2^a edição, Grupo Gen-Editora Roca Ltda., 2016.
- Downing, R. **Pain management for veterinary palliative care and hospice patients.** Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 41.3: 531-550, 2011.
- Fan, TM. **Pain management in veterinary patients with cancer.** Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 44.5: 989-1001, 2014.
- Fantoni, DT; Cortopassi, SRG. **Anestesia em cães e gatos.** 1^a edição, Editora Roca Ltda, 2002.
- Flor, PB. **Avaliação da eficácia e segurança do emprego do tramadol para analgesia em cães portadores de dor oncológica.** PhD Thesis. Universidade de São Paulo, 2006.
- Gaynor, JS. **Control of cancer pain in veterinary patients.** Vet Clin Small Animal. v.38, p.1429–1448, 2008.
- Gilbert, DB.; Motzel, SL.; Das, SR. **Postoperative pain management using fentanyl patches in dogs.** Journal of the American Association for Laboratory Animal Science, 42.4: 21-26, 2003.
- Indrawirawan, Y; Mcalees, T. **Tramadol toxicity in a cat: case report and literature review of serotonin syndrome.** Journal of feline medicine and surgery, 16.7: 572-578, 2014.
- Klaumann, PR; WOUK, AFPF.; SILLAS, T. **Patofisiologia da dor.** Archives of veterinary science, 13.1., 2008.
- Lascelles, BDX., et al. **Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs.** Journal of Veterinary Internal Medicine, 22.1: 53-59, 2008.
- Looney, A. **Oncology pain in veterinary patients.** Topics in companion animal medicine, 25.1: 32-44, 2010.

Luna et al., **Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs.** American journal of veterinary research, 68.3: 258-264, 2007.

Neira, F.; Ortega, JL. **Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico.** Revista de la Sociedad Española del Dolor, 11.4: 48-60. 2004.

Portenoy, RK.; Ahmed, E. **Principles of opioid use in cancer pain.** Journal of Clinical Oncology, 32.16: 1662-1670, 2014.

Plumb, D. C; **Plumb's Veterinary Drug Handbook: Pocket.** John Wiley & Sons, 2008.

Quarterone, C. **Comparação da dor pós-operatória em cães versus gatos após orquiectomia versus ovariohisterectomia.** 2014.

Repetti et al., **Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients.** Ciência Rural, 49.2, 2019.

Sparkes et al. **ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats.** Journal of Feline Medicine & Surgery, 12.7: 521-538, 2010.

Spinosa, HS; Górnjak, SL; Bernardi, MM. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**, 5^a edição, Grupo Gen-Editora Roca Ltda., 2016.

Yazbek, KV; Fantoni DT. **Validity of a health related quality of life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer**, Apr 15;226(8):1354-8, 2005.

Zaine et al. **Nutraceuticos imunomoduladores com potencial uso clínico para cães e gatos.** Semina: Ciências Agrárias, 35.4: 2513-2529, 2014.