

DOR CRÔNICA EM CÃES E GATOS: COMO SE DESENVOLVE E QUAIS OS PRINCIPAIS TRATAMENTOS

Janaina Maria Xavier Corrêa¹, Brenda Amaral Costa², Mário Sérgio Lima de Lavor³

¹Médica Veterinária, doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brasil
(janainaxaviercorrea@gmail.com)

²Acadêmica em Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brasil

³Professor Doutor de Anestesiologia Veterinária, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brasil

Recebido em: 08/04/2017 – Aprovado em: 10/06/2017 – Publicado em: 20/06/2017
DOI: 10.18677/EnciBio_2017A163

RESUMO

A dor é a percepção de um estímulo nocivo sobre o organismo animal, que pode ser mecânico, químico ou térmico. O estímulo nocivo é transduzido em impulso elétrico pelos nociceptores, transmitido através de fibras sensitivas até o corno dorsal da medula espinhal, onde ocorre a modulação da informação nociceptiva e projetado para áreas supraespinhais em que há a percepção da dor. A dor crônica ocorre quando a dor aguda não é tratada de forma adequada ou quando há lesão em nervo ou é resultante de doenças crônicas. Esse tipo de dor é considerada uma síndrome debilitante que prejudica a qualidade de vida do paciente e de seus proprietários. A dor crônica em cães e gatos precisa ser identificada, avaliada e tratada de acordo a sua origem e intensidade. Os medicamentos mais utilizados na dor aguda são anti-inflamatórios não esteroidais e opioides, no entanto, na dor crônica esses fármacos são ineficazes e necessitam de outras alternativas terapêuticas como o uso de anticonvulsivantes, antidepressivos, antagonista do receptor NMDA e terapias não farmacológicas. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre a fisiopatologia da dor crônica e demonstrar os tratamentos utilizados atualmente em cães e gatos.

PALAVRAS-CHAVE: fisiopatologia da dor, nocicepção, neuropatia

CHRONIC PAIN IN DOGS AND CATS: HOW IT DEVELOPS AND WHAT ARE THE MAIN TREATMENTS

ABSTRACT

Pain is the perception of a harmful stimulus on the animal organism, which can be mechanical, chemical or thermal. The noxious stimulus is transduced in electrical impulses by nociceptors, transmitted through sensory fibers to spinal dorsal horn, where nociceptive information is modulated and projected to supraspinal areas where there is pain perception. Chronic pain occurs when acute pain is not treated properly or when there is nerve damage or is a result of chronic diseases. This type of pain is considered a debilitating syndrome that impairs the quality of life of the patient and its owners. Chronic pain in dogs and cats needs to be identified,

evaluated and treated according to their origin and intensity. The most commonly used drugs for acute pain are nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids; however, in chronic pain these drugs are ineffective and require other therapeutic alternatives such as anticonvulsant, antidepressant, NMDA receptor antagonists and non-pharmacological therapies. The objective of this work is to review the pathophysiology of chronic pain and to demonstrate the treatments currently used in dogs and cats.

KEYWORDS: physiopathology of pain, nociception, neuropathy.

INTRODUÇÃO

A dor é uma sensação resultante de estímulos nocivos sobre os tecidos/órgãos que gera sofrimento e resulta em uma condição clinicamente importante que afeta a qualidade de vida dos animais. A sensação algica pode se manifestar para proteger a integridade do órgão resultando em resposta de retirada devido a um estímulo transitório (dor fisiológica) ou por estímulos persistentes devido à inflamação tecidual ou lesão nervosa (dor patológica) (KLAUMANN et al., 2008; MEINTJES, 2012).

Os processos fisiológicos caracterizados como dor aguda quando tratados de forma inadequados podem produzir efeitos negativos nos sistemas imunológico, gastrointestinal, neuroendócrino e cardiovascular. As alterações dos eventos hemodinâmicos, aumento dos níveis plasmáticos de catecolaminas, cortisol, insulina e glucagon agravam o quadro clínico de enfermidades pré-existentes ou contribuem para recuperação tardia em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (SRITHUNYARANT et al., 2017).

A dor crônica é descrita como aquela que persiste por longo período após a cicatrização tecidual ou acontece na ausência de lesão aparente. O tratamento para essa condição consiste na analgesia multimodal que utiliza a associação de analgésicos e outras classes farmacológicas e também de tratamentos não farmacológicos (EPSTEIN et al., 2015).

Os estudos envolvendo a fisiopatologia da dor crônica têm se tornado cada vez mais frequentes, pois há modificações nos processos sinaptogênicos e alguns tratamentos clássicos como anti-inflamatórios não-esteroidias e opioides são ineficazes, e dessa forma, necessitam múltiplos métodos terapêuticos. Clinicamente, há um grande interesse na utilização de fármacos alternativos (anticonvulsivantes, antidepressivos, antivirais) capazes de prevenir a evolução de dores agudas para crônicas ou de modular os eventos neurológicos e, com isso, promover tratamentos efetivos. Neste contexto, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre a fisiopatologia da dor crônica e demonstrar os tratamentos utilizados atualmente em cães e gatos.

FISIOPATOLOGIA DA DOR

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, 2011), a dor é definida como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão potencial ou real”. Os estímulos nocivos ao organismo podem ser químicos, mecânicos, elétricos e térmicos que são identificados e transformados em impulsos elétricos pelos nociceptores, que são terminações nervosas livres das fibras sensoriais alfa δ e C, responsáveis pela percepção desses estímulos. As fibras alfa δ e C transmitem os impulsos elétricos para as lâminas do corno dorsal da medula espinhal, onde ocorre a modulação. No corno dorsal da

medula espinhal, a sinalização da informação de dor entre os neurônios é feita pela liberação de neurotransmissores excitatórios, como N-metil-D-aspartato (NMDA) e substância P (SP) e inibitórios, como a glicina e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Após a modulação na medula espinhal, a transmissão por meio de neurônios ascendentes para as áreas supra espinhal gera a percepção da dor (MEINTJES, 2012; BABOS et al., 2013).

Em seguida neurônios de projeção transmitem a informação sensorial para centros supra-espinhais como mesencéfalo, diencefalo e córtex cerebral onde ocorre a percepção e formulação de uma resposta (BASBAUM et al., 2009). Após a lesão em um tecido, há presença de várias células inflamatórias, como basófilos, mastócitos, plaquetas, macrófagos, neutrófilos dentre outras que liberam mediadores químicos como histamina, bradicinina e interleucinas. Também são liberados citocinas, substância P, glutamato, fator de necrose tumoral α , fator de crescimento neural, prostaglandinas e serotonina. Essas substâncias atuam de maneira sinérgica e constituem o que é chamado de sopa sensibilizadora. Isso faz com que o limiar de ativação dos nociceptores diminua e as fibras nervosas aferentes se tornam excitadas levando ao quadro de hiperalgesia primária, que é a dor no local da lesão. Esse processo é conhecido como sensibilização periférica, e ativa nociceptores silenciosos de alto limiar das fibras aferentes primárias (LAMONT et al., 2000; BASBAUM et al., 2009).

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

A dor pode ser denominada fisiológica quando desempenha função de proteção e impede que ocorra uma lesão mais grave. A dor patológica ocorre quando o estímulo nocivo persiste gerando lesão em órgãos, tecidos ou nervos. A dor ainda pode ser classificada com relação ao tempo de duração em aguda e crônica (MEINTJES, 2012).

A dor aguda ocorre após trauma ou inflamação, por exemplo, após um procedimento cirúrgico e possui uma função fisiológica para proteção do local lesado propiciando melhor cicatrização. É caracterizada pela hiperalgesia primária e hiperalgesia secundária (BABOS et al., 2013).

DOR CRÔNICA

A dor crônica é definida como uma dor que persiste por mais de três meses, sem origem definida ou causada por um estímulo externo, comumente associada a doença crônicas (MATHEWS et al., 2014). A dor crônica é caracterizada por mudanças no sistema nervoso periférico e central que detectam, modulam e gera uma resposta ao estímulo nocivo (VOSCOPOULOS & LEMA, 2010). Esta dor não tem função fisiológica e passa a ter um caráter debilitante diminuindo a qualidade de vida do paciente, seja ele humano ou animal, constituindo um desafio para o

tratamento por não responder de maneira adequada aos tratamentos (LAMONT et al., 2000; MAINTJES, 2012).

Vários fatores influenciam o desenvolvimento da dor crônica como a sensibilização periférica e central com a diminuição do limiar dos nociceptores e maior liberação de neurotransmissores excitatórios no sistema nervoso central (GREENE, 2010). A ativação constante de neurônios e grande quantidade de neurotransmissores excitatórios geram plasticidade neuronal e os neurotransmissores inibitórios como GABA e glicina são inibidos, ocorrem mudanças neuroquímicas do receptor NMDA, neurocininas e morte de interneurônios e remodelamento. Células que não participavam do processo nociceptivo passam a transmitir informação algica, como as fibras do tipo alfa β (HELLYER et al., 2012).

Várias condições clínicas em cães podem gerar dor crônica, como amputação de membro, osteoartrite, diabetes, neoplasia, reparo de hérnia inguinal, pancreatite, tratamentos quimioterápicos, terapias analgésicas inadequadas e infecções (MATHEWS, 2008). Em gatos as principais causas de dor crônica são doença articular degenerativa felina, cistite, neoplasia, doenças na cavidade bucal, queimaduras e neuropatia diabética. A dor crônica nessa espécie também pode ocorrer após cirurgias e quimioterapia (ROBERTISON & ASCELLES, 2010; GRUEN et al., 2014).

Os proprietários de cães e gatos podem perceber diferenças comportamentais em seus animais que indicam debilidade e perda da qualidade de vida como intolerância a exercício físico, dificuldade de subir escadas, de pular, em gatos diminuição do ato de se limpar e lambar o pelo e alterações de apetite, micção e defecação (EPSTEIN et al., 2015).

Para a avaliação dos animais de companhia os veterinários devem estar atentos as alterações comportamentais relatadas pelos proprietários e utilizar instrumentos de avaliação clínica para dor crônica, como: Índice de Dor Crônica de Helsinki; Inventário Canino de Dor Breve; Índice de Incapacidade Ortopédica de Cincinnati; Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde; Liverpool Osteoartrite em Cães e Índice Felino de Dor Musculoesquelética (MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015).

DOR NEUROPÁTICA

A dor neuropática é resultante de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial (TREEDE et al., 2008). Pacientes humanos relatam sensações de parestesia, hiperestésias e disestesias. O desenvolvimento da dor neuropática é caracterizado por sensibilização central, desequilíbrio entre as ações inibitórias e excitatórias do sistema nervoso central e alteração das fibras alfa β que passam a liberar substância P e transmitir informação de dor (MOORE, 2016).

A dor neuropática difere de outros tipos de dor crônica porque neste caso há uma lesão real no sistema nervoso enquanto que em outros casos ocorre apenas plasticidade do sistema nervoso central que gera a dor crônica. Cães e gatos com dor neuropática podem apresentar desconforto intermitente, que pode não ser percebido durante o exame físico, muitos proprietários relatam que o animal enquanto brinca grita ou lambe um membro e continua a brincar. Muitas vezes os animais também sentem dor com um simples toque (alodinia) ou sentem muita dor com um estímulo doloroso leve (hipersensibilidade). A dor neuropática também pode estar associada a outros processos dolorosos que não respondem completamente a tratamentos convencionais (GRUBB, 2010a).

Para o diagnóstico de dor neuropática em pacientes humanos são considerados pelo menos 5 dos seguintes sinais clínicos: a) lesão no nervo; b) presença de dor em uma área do corpo com deficiência sensorial, mas não necessariamente restrita a ela; c) dor sem que haja lesão tecidual; d) dor espontânea; e) sensação de formigamento, vibração, entorpecimento; f) alodinia, hipersensibilidade secundária, hiperpatia; g) alterações autonômicas (MATHEWS 2008). O diagnóstico em cães e gatos deve ser baseado no histórico que envolve alterações comportamentais como agressividade, exame físico e também avaliação da integridade de nervos como, por exemplo, com a utilização de eletromiografia (MATHEWS; 2008; CASHMORE, 2009).

Existem medicamentos para o tratamento da dor neuropática, porém muitas vezes não são eficazes ou tem efeitos adversos que prejudicam a qualidade de vida (LAMONT et al., 2000). Os principais medicamentos utilizados para o tratamento da dor neuropática são gabapentina, pregabalina, amitriptilina e amantadina (MOORE, 2016; ZILLIOX, 2017).

Na Medicina Veterinária foi relatado três casos em cães em que havia mecanoalodinia, hiperalgesia, disestesia e hiperestesia. Nos três casos apenas um apresentava lesão em nervo, mas apresentavam os sinais clínicos compatíveis com dor neuropática em humanos, também eram refratários aos tratamentos feitos com analgésicos convencionais e foi obtida melhora com o tratamento para dor neuropática (CASHMORE et al., 2009).

DOR EM ANIMAIS COM NEOPLASIA

A dor provocada pela neoplasia pode ser aguda, crônica e intermitente, variando de leve a excruciante e a localização pode ser somática, visceral e neuropática. A dor nessa condição vai depender da infiltração de células neoplásicas nos diversos tecidos e da inflamação (FAN, 2014). Além dos fatores relativos ao câncer, os procedimentos para o diagnóstico, tratamento e doenças concomitantes também influenciam na intensidade da dor (LESTER & GAYNOR, 2000).

O reconhecimento da dor em cães e gatos com câncer depende de mudanças comportamentais e de personalidade observadas pelos seus proprietários. Pacientes com dor tem perda de apetite, mudança na postura, locomoção, na defecação e micção e também apresentam automutilação e vocalização (FAN, 2014).

TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA

O conhecimento da patofisiologia da dor crônica e suas conseqüências para o organismo animal são necessários para o seu tratamento, bem como a sua avaliação, para determinar a sua intensidade e a terapêutica. Ainda há um grande descaso em relação a dor crônica em pequenos animais, porque muitos veterinários não sabem reconhecê-la ou tratá-la (FIGUEIREDO & FLÔR, 2012).

O tratamento da dor crônica em animais pode ser realizado com fármacos (GREENE, 2010) e também com métodos não farmacológicos como a acupuntura (CANTWELL, 2010), fisioterapia e cirurgia paliativa (HESBACH, 2014). A analgesia multimodal emprega fármacos analgésicos, que possuem mecanismos de ação diferentes pode ser utilizada no tratamento das síndromes de dor crônica. Um exemplo é a associação de AINES e opióides (KLAUMANN et al., 2008).

A Organização Mundial de Saúde estabeleceu um guia para o tratamento da dor de acordo com sua intensidade. Dor crônica leve o tratamento deve ser feito com fármacos não opióides e associação de medicamentos adjuvantes, na dor crônica moderada deve ser administrado opióide associado à AINES e também podem ser

inseridos adjuvantes e a dor crônica severa deve ser tratada com opióide forte associada a AINES e fármacos adjuvantes (GREENE, 2010). Durante o tratamento de pacientes com dor crônica, deve ser feitas reavaliações a cada três meses, ou sempre que o proprietário notar alterações (HELLYER, 2012)

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES)

Os anti-inflamatórios não esteroidais agem inibindo a enzima cicloxigenase (COX) e conseqüentemente a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos (KHAN & MCLEAN, 2012). Existem dois tipos de COX que possuem funções fisiológicas no organismo a COX-1 e COX-2 (BORGES et al., 2013). Os AINES mais utilizados para tratamento de dor crônica em cães e gatos são o carprofeno, deracoxibe, meloxicam, firocoxibe (GRUBB, 2010b).

Os AINES são utilizados para o tratamento da dor em cães e gatos com câncer e osteoartrite (LEONEY, 2010; BENNETT et al., 2012; MACFARLANE et al., 2014). Para o tratamento da osteoartrite em gatos o meloxicam (0.025 e 0.05 mg/kg) tem sido administrado com sucesso durante quatro semanas com melhora da atividade física e alívio da dor nesses animais (GUILLOT et al., 2013).

OS AINES são comumente utilizados para tratar dor e inflamação em cães e gatos no pós-operatório, porém os seus efeitos adversos e contra indicações limitam a utilização principalmente por períodos prolongados como os requeridos para dores crônicas. Os efeitos colaterais dos AINES incluem lesões gastrointestinais, lesões renais e hepáticas (KUKANICH, 2012).

Os efeitos gastrointestinais podem ocorrer por que os AINES geralmente são ácidos e irritam diretamente a mucosa e também pela inibição da ciclooxigenase (KUKANICH, 2013). A toxicidade renal causada por AINES está relacionada a altas doses e a outros fatores pré-existentes que contra indicam a administração de AINES, como doença renal, hipotensão durante a anestesia e desidratação (KUKANICH, 2013). Quando há toxicidade renal ocorre diminuição da função tubular e da perfusão renal (BORGES et al., 2013).

Toxicidade hepática em cães e gatos pode ser dose dependente ou seja o paciente ingere uma grande quantidade ou independente da dose em que o animal desenvolve hepatite com qualquer dose de AINES (KUKANICH, 2013). Antes de iniciar um tratamento com AINES em cães e gatos é essencial a verificação de lesão e função hepática e renal, e no decorrer do tratamento essa avaliação deve acontecer periodicamente (KHAN & MCLEAN, 2012).

OPIOIDES

A utilização de opioides no tratamento de dor crônica é controverso por que o uso prolongado pode causar efeitos adversos como constipação e sedação (MOORE, 2016). Além disso, os opioides com a utilização prolongada podem estar relacionados com o desenvolvimento de sensibilidade anormal a dor (hiperalgesia induzida por opióide) e tolerância (BALLANTYNE & JIANREN, 2003; MOORE, 2016).

Opioides como a morfina e fentanil são excelentes para o tratamento de dor aguda e crônica moderada e severa, porém os efeitos adversos prejudicam a utilização desses medicamentos. Os receptores opioides são alvos de estudos para produzir analgesia com mínimos efeitos adversos (OLSON, 2017). Apesar da utilização de opioides para tratar dor crônica, a eficácia é variável (KANDIL et al., 2017).

Um fator importante no desenvolvimento da dor crônica é a manutenção de um processo inflamatório inadequado com liberação de citocinas inflamatórias que atuam na sensibilização periférica e central e geram potenciais de ação espontâneos em neurônios sensoriais. A administração de opioides por um período prolongado, como o necessário para tratar dores crônicas, aumenta os níveis de citocinas inflamatórias (interleucina 6, interleucina 1B, fator de necrose tumoral) circulantes no organismo. A maior quantidade circulante de citocinas gera hiperalgesia, hiperestesia e aumento da intensidade da dor, e a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais desencadeia efeitos adversos (KANDIL et al., 2017). Os efeitos adversos dos opióides no tratamento de dor crônica podem ser reduzidos com a associação de medicamentos de outras classes farmacológicas (KANDIL et al., 2017).

TRAMADOL

O tramadol tem ação agonistas em receptor opioide e também inibe a recaptação de serotonina e norepinefrina e é indicado para o tratamento de dor aguda e crônica em seres humanos (MIOTTO et al., 2017). Em humanos o tramadol é indicado para uma terapia inicial da dor neuropática (JAY & BARKIN, 2014). O tramadol foi utilizado sozinho ou associado a anti-inflamatórios não esteroidais para o tratamento de dor crônica moderada e severa em cães com câncer e foi efetivo associado ou não (FLÔR et al., 2013).

LIDOCAÍNA

A lidocaína tem ação bloqueando canais de sódio. Para dor neuropática periférica, pode ser usado adesivo de lidocaína (BABOS et al., 2013). A infusão contínua de lidocaína é usada para dor aguda e crônica no homem (KANDIL et al., 2017). Em cães a infusão contínua de lidocaína tem sido utilizada principalmente durante o procedimento cirúrgico (ALVES et al., 2014). Para a dor crônica não foram encontrado relatos da utilização de lidocaína intravenosa em cães e gatos.

Na dor neuropática ocorre plasticidade no sistema nervoso inclusive alteração na expressão de canais de sódio. O mecanismo de ação da lidocaína nesses casos consiste no bloqueio destes canais e conseqüente diminuição da sensibilização periférica e hiperexcitabilidade no sistema nervo central. Indivíduos com dor neuropática que receberam lidocaína intravenosa apresentaram redução da dor espontânea e hiperalgesia mecânica (KANDIL et al., 2017). A lidocaína ainda apresenta outro mecanismo de ação, com a sua utilização por via intravenosa foi observada redução das citocinas inflamatórias (GIRALDES et al., 2016; KANDIL et al., 2017).

ANTAGONISTAS DE NMDA

AMANTADINA

A amantadina é um medicamento antiviral para o homem e também é utilizado para o tratamento da doença de Parkinson (MACFARLANE et al., 2014). É um antagonista de receptor NMDA, que diminui a sensibilização central utilizado para tratamento de dor crônica em humanos (MOORE, 2016). Para cães e gatos a dose recomendada de amantadina é de 3-5 mg/kg a cada 24 horas (GRUBB, 2010b) ou a cada 12 horas de acordo com um estudo feito em cães Greyhound (NORKUS et al., 2014). Cães com osteoartrite refratária ao tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais quando feita a adição de amantadina ao tratamento a atividade física

desses animais foi melhorada indicando diminuição da dor (LASCELLES, et al., 2008).

CETAMINA

A cetamina é um antagonista de receptor NMDA utilizados em doses baixas para tratamento da dor aguda principalmente no período transcirúrgico. Doses subanestésicas de cetamina em infusão contínua reduzem a sensibilização central e diminui hiperalgesia e alodinia em cães e gatos (EPSTEIN et al., 2015).

Em seres humanos a utilização de cetamina oral para o tratamento da dor neuropática demonstrou redução de alodinia (RIGO et al., 2017). Em cães a cetamina é utilizada principalmente associada a lidocaína e/ou um opioide em infusão contínua para prevenção da sensibilização central (KAKA et al., 2016), prevenindo a dor crônica no pós operatório (MATHEWS et al., 2014).

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) são a primeira linha de escolha para tratamento da dor neuropática em humanos. O mecanismo de ação envolve a inibição da recaptção de norepinefrina e serotonina no sistema simpático, melhorando as vias inibitórias descendentes. A amitriptilina ainda atua bloqueando canais de cálcio e sódio, ativação de receptores opioides μ e δ , diminuição de prostaglandinas e fator de necrose tumoral alfa e antagonista de receptores NMDA (DHARMSHAKTU et al., 2012).

Na medicina veterinária há relato do tratamento em um cão com dor neuropática com amitriptilina (1,3 mg/kg) que obteve melhora clínica (CASHMORE et al., 2009). As doses recomendadas para cães são de 3-4 mg/kg a cada 12 horas (KUKES et al., 2009). Não há relato da utilização de antidepressivos tricíclicos em gatos na literatura consultada.

ANTICONVULSIVANTES

A gabapentina e a pregabalina são medicamentos comumente utilizados para tratamento de crises epiléticas e distúrbios de ansiedade (TAYLOR, 2009). Esses medicamentos têm sido utilizados para o tratamento de dor crônica principalmente dor neuropática (GUY et al., 2014). O mecanismo de ação consiste no bloqueio dos canais de cálcio pré-sinápticos no corno dorsal da medula, reduzindo a liberação de neurotransmissores e diminuindo a sensibilização central (TAYLOR, 2009; GUY et al., 2014).

As doses recomendadas para cães são de 10-20 mg/kg a cada 8 horas (KUKANICH & COHEN, 2011). Em estudo em que a cagapentina foi associada ao carprofeno foi observado melhora na qualidade de vida quando comparada com a utilização de carprofeno isolado em cães com dor neuropática (PLEASSAS et al., 2015). Em gatos está descrita a utilização de 6, 10 e 18 mg/kg, essas doses foram efetivas para tratar alodinia, hiperalgesia e dor neuropática (LORENZ et al., 2012; STEAGALL & MOTENTEIRO-STEAGALL, 2013). A dose da pragabalina recomendada para cães é 4 mg/kg a cada 12 horas (SALAZAR et al., 2009), mas o seu emprego não é corriqueiro na medicina veterinária (MOORE, 2016), não há relatos da utilização em gatos.

TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS

A utilização de tratamentos não farmacológicos é importante porque cães e gatos com dor crônica podem não responder de maneira adequada a tratamentos

apenas farmacológicos. Os tratamentos não farmacológicos não excluem a aplicação de medicamentos, pelo contrario podem ser associados, resultando em alívio da dor e redução de efeitos adversos causados pelos fármacos (CORTI, 2014b). São exemplos a perda de peso, a acupuntura, fisioterapia e o plasma rico em plaquetas.

PERDA DE PESO

Animais com dor crônica principalmente em membros como a osteoartrite e displasia se beneficiam da perda de peso gerando redução nos escores de dor (MACFARLANE et al. 2014). O tecido adiposo secreta diversas substâncias como citocinas inflamatórias que contribuem com manutenção do processo algico e hipersensibilização. É essencial para o tratamento de dor crônica que seja feita mudança na alimentação e redução do peso (EPSTEIN et al., 2015).

ACUPUNTURA

A acupuntura tem sido estudada e utilizada para o tratamento de dor aguda e crônica em animais e no homem, porque inibe o processo de transmissão nociceptiva. Acredita-se que o qi (energia vital) circula por todo o corpo através de meridianos, os pontos onde a acupuntura é aplicada são encontrados ao redor dos meridianos. A estimulação que as agulhas promovem estimulação das fibras alfa β e contribui para a inibição da nocicepção porque estimula a os interneurônios inibitórios e a liberação de endorfinas e estimulação das vias inibitórias descendentes serotoninérgicas (FRY et al., 2014).

Em um estudo ao comparar o tratamento de dor crônica em animais tratados com acupuntura, carprofeno e placebo não foi observada diferença estatística mas notaram redução dos escores de dor nos cães tratados com acupuntura (TEIXEIRA et al., 2016). A acupuntura também pode ser associada a outras técnicas para tratamento de dor, a associação de acupuntura com terapia manual (massagem) no tratamento de cães com dor musculoesquelética há melhora na mobilidade e conforto nos animais (LANE & HILL, 2016).

FISIOTERAPIA

A fisioterapia envolve terapia manual e exercícios em animais para promover reabilitação física. É indicada para o tratamento de doenças articulares, como osteoartrite, após cirurgias ortopédicas e câncer, alivia e diminui a resposta a dor em pacientes com alodinia e hipersensibilidade (HESBACH, 2014). Reduz a ansiedade, o estresse e a utilização de analgésicos (CORTI, 2014a).

Com a realização de fisioterapia em cães e gatos espera-se restaurar a função musculoesquelética e redução da dor. As principais técnicas utilizadas são exercícios e manipulação manual, como a mobilização neural, massagem, estimulação transcutânea dos nervos (EPSTEIN et al., 2015).

Quando os tecidos estão inflamados ou com fibrose, por exemplo, os neurônios podem ser afetados e até mesmo gerar dor espontaneamente. A mobilização neural tem o objetivo de restaurar a função de neurônios, quando usada para tratar dores crônicas reduz a hipersensibilidade (HESBACH, 2014).

A massagem consiste na manipulação de tecidos moles do corpo e promove efeitos fisiológicos, mecânicos e psicológicos. Alguns efeitos esperados são melhora na circulação sanguínea e linfática, cicatrização e alívio da dor. O mecanismo de ação envolve a diminuição da dor devido a ativação das vias inibitórias descendentes (MACFARLANE et al., 2014).

PLASMA RICO EM PLAQUETAS

O plasma rico em plaquetas é utilizado em humanos para promover cicatrização e também tratamento de dor crônica, a justificativa para esse tratamento é de que são ofertados fatores de crescimento diretamente no local em que há dor ou lesão (CORTI, 2014). Em cães com osteoartrite o plasma rico em plaquetas pode ser aplicado intraarticular, em um estudo foi observado redução da claudicação e também dos escores de dor de cães com osteoartrite (FAHIE et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os mecanismos que geram dor crônica são desencadeados por diversas modificações no sistema sensorial geradas por um dano direto ou indireto a neurônios. Atualmente, têm se buscado tratamentos efetivos para essa síndrome que promovam alívio da dor, conforto e bem estar aos cães e gatos. Portanto, o conhecimento da fisiopatologia aliado ao reconhecimento e utilização adequada dos recursos terapêuticos é importante para que o Médico Veterinário previna e alivie o sofrimento dos animais de companhia e seus proprietários. A supressão da dor animal é uma consideração ética e traz comprovados benefícios com uso de terapias multimodais, reduzindo liberação de substâncias deletérias ao organismo e estresse, facilitando recuperação precoce do paciente, reduzindo mortalidade e morbidade dos animais e tornando o custo total do tratamento menos oneroso.

REFERÊNCIAS:

ALVES, I.P.G.; NICÁCIO, G.M.; DINIZ, M.S.; ROCHA, T.L.A.; KANASHIRO, G.P.; CASSU, R.N. Analgesic comparison of systemic lidocaine, morphine or lidocaine plus morphine infusion in dogs undergoing fracture repair. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 29, n.4, p. 241-251, 2014. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/acb/v29n4/0102-8650-acb-29-04-00245.pdf>>. doi: 10.1590/S0102-86502014000400005

BABOS, M.B.; GRADY, B.; WISNOFF, W.; MCGHEE, C. Pathophysiology of pain. **Disease-a-Month**, v. 59, p.330-358, 2013. Disponível em: <[http://www.diseaseamonth.com/article/S0011-5029\(13\)00100-4/abstract](http://www.diseaseamonth.com/article/S0011-5029(13)00100-4/abstract)>. doi: 10.1016/j.disamonth.2013.05.003

BASBAUM, A.I.; BAUTISTA, D.M.; SCHERRER, G.; LULIUS, D. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, n. 139, p.267-284, 2009. Disponível em:< [http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(09\)01243-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867409012434%3Fshowall%3Dtrue](http://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(09)01243-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867409012434%3Fshowall%3Dtrue)>. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028

BALLANTYNE, J.C.; JIANREN, M. Opioid therapy for chronic pain. **The new England Journal of Medicine**, v. 349, p. 1943-1953, 2003. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra025411>>. doi: 10.1056/NEJMra025411

BENNETT, D.; ARIFFIN, S.M.Z.; JOHNSTON, P. Osteoarthritis in the cat: 2. How should it be managed and treated? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, p. 76-84, 2012. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X11432829>>. doi: 10.1177/1098612X11432829

BORGES, M., FILHO, R.M., LAPOSY, C.B., GUIMARÃES-OKAMOTO, P.T.C., CHAVES, P., VIEIRA, A.N.L.S., MELCHERT, A. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy: Changes on renal function of healthy dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.28, n.12, p. 842-847, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502013001200006&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. doi:10.1590/S0102-86502013001200006

CANTWELL, S.L. Traditional Chinese veterinary medicine: The mechanism and management of acupuncture for chronic pain. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n.1, p.53-57, 2010. Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(09\)00082-8/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(09)00082-8/abstract)>. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.006>

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

CORTI, L. Massage therapy for dogs and cats, **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 29, p. 54-57, 2014. a Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(14\)00003-8/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(14)00003-8/abstract)>. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2014.02.001>

CORTI, L. Nonpharmaceutical approaches to pain management. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 29, p. 24-28, 2014. b Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(14\)00006-3/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(14)00006-3/abstract)>. doi:10.1053/j.tcam.2014.04.001

DHARMSHAKTU, P.; TAYAL, V.; KALRA, B.S. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. **Journal of Clinical Pharmacology**, n.52, p.6-17, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0091270010394852/abstract;jsessionid=C8581F3362178292739C45EC0E65201F.f04t03>>. doi: 10.1177/0091270010394852

EPSTEIN, M.; RODAN, I.; GRIFFENHAGE, G.; KADRLIK, J.; PETTY, M.; ROBERTSON, S.; SIMPSON, W. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, V. 51, p.67-84, 2015. Disponível em: <<http://jaaha.org/doi/10.5326/JAAHA-MS-7331?code=amah-site>>. doi:10.5326/JAAHA-MS-7331

FAHIE, M.A.; ORTOLANO, G.A.; GUERCIO, B.S.V.; SCHAFFER, J.A.; JOHNSTON, G.; AU, J.; HETTLICH, B.A.; PHILLIPS, T.; ALLEN, M.J.; BERTONE, A.L. A randomized controlled trial of the efficacy of autologous platelet therapy for the treatment of osteoarthritis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 9, p. 1291-1297, 2013. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.243.9.1291>>. doi: 10.2460/javma.243.9.1291

FAN, T.M. Pain management in veterinary patients with cancer. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, n.44, p. 989-1001, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561614000837>>. doi: 10.1016/j.cvsm.2014.05.005

FIGUEIREDO, R. C. C.; FLÔR, P. B. Tratamento da Dor Crônica. In: FANTONI, D. T. **Tratamento Da Dor Na Clínica De Pequenos Animais**. São Paulo: Elsevier, 2012, cap. 30, p. 361-382.

FRY, L.M.; NEARY, S.M.; SHARROCK, J.; RYCHEL, J.K. Acupuncture fo analgesia in veterinary Medicine. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.29, p.35-42, 2014. Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(14\)00005-1/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(14)00005-1/abstract)>. doi:10.1053/j.tcam.2014.03.001

FLÔR, P.B.; YAZBECK, K.V.B.; IDA, K.K.; FANTONI, D.T. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 316-327, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716302380>>. doi:10.1111/vaa.12023

GIRALDES, A.L.A.; SALOMÃO, R.; LEAL, P.C.; BRUNIALTI, M.K.C.; SAKATA, R.K. Effect of intravenous lidocaine combined with amitriptyline on pain intensity, clinical manifestations and the concentrations of IL-1, IL-6 and IL-8 in patients with fibromyalgia: A randomized double-blind study. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v.19, p. 946-953, 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12904/abstract;jsessionid=917729699A854342D6F27D6ABF03D4B8.f03t04>> doi: 10.1111/1756-185X.12904

GRUBB, T. Chronic neuropathic pain in veterinary patients. **Topics In Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 1, p.45-52, 2010. a Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(09\)00083-X/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(09)00083-X/abstract)>. doi: 10.1053/j.tcam.2009.10.007

GRUBB, T. What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain? **Topics In Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 1, p.10-19, 2010. b Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(09\)00077-4/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(09)00077-4/abstract)>. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.001>

GREENE, S. A. Chronic Pain: Pathophysiology and Treatment Implications. *Topics in Companion Animal Medicine*, Elsevier Inc., v. 25, n. 1, p. 5-9, 2010. Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(09\)00102-0/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(09)00102-0/abstract)>doi:10.1053/j.tcam.2009.10.009

GRUEN, M.E.; GRIFFITH, E.; THOMSON, A.; SIMPSON, W.; LASCELLES, B.D.X. Detection of clinically relevant pain relief in cat with degenerative joint disease associated pain. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 346-350, 2014. Disponível em:

<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12312/abstract;jsessionid=C281EDE554CEB1D23B8E3E25BA65069.f04t03>>. doi: 10.1111/jvim.12312

GUILLOT, M.; MOREAU, M.; HEIT, M.; MARTEL-PELLETIER, J.; PELLETIER, J.P.; TRONCY, E. Characterization of osteoarthritis in cats and meloxicam efficacy using objective chronic pain evaluation tools. **The Veterinary Journal**, v. 196, p. 360-367, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109002331300018X>>. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.01.009

GUY, S.; MEHTA, S.; LEFF, L.; TEASELL, R.; LOH, E. Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. **Spinal Cord**, v.52, p.89-96, 2014. Disponível em: <<http://www.nature.com/sc/journal/v52/n2/full/sc2013146a.html>>. doi: 10.1038/sc.2013.146

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

HESBACH, A.L. Manual therapy in veterinary rehabilitation. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.29, p. 20-23, 2014. Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(14\)00004-X/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(14)00004-X/abstract)>. doi:10.1053/j.tcam.2014.02.002

JAY, G.W.; BARKIN, R.L. Neuropathic pain: Etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Disease-a-Month*, v.60, p.6-47, 2014. Disponível em: <[http://www.diseaseamonth.com/article/S0011-5029\(13\)00195-8/abstract](http://www.diseaseamonth.com/article/S0011-5029(13)00195-8/abstract)>. doi: 10.1016/j.disamonth.2013.12.001

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. Physiology of pain. **Management of pain**, v.30, n 4, p.703-728, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10932821>> PMID: 10932821

LANE, D.M.; HILL, S.A. Effectiveness of combined acupuncture and manual therapy relative to no treatment for canine musculoskeletal pain. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 57, p. 407-414, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790233/>>. PMID: PMC4790233

LASCELLES, B.D.X.; GAYNOR, J.S.; SMITH, E.S.; ROE, S.C.; MARCELLIN-LITTLE, D.J.; DAVIDSON, G.; BOLAND, E.; CARR, J. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p.53-59, 2008. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2007.0014.x/abstract>>. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.0014.x

LESTER, P.; GAYNOR, J.S. Management of cancer pain. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n.4, p. 951-966, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10932835>>. PMID: 10932835

LOONEY, A. Oncology pain in veterinary patients. **Topics In Companion Animal Medicine**, v. 25, n.1, 2010. Disponível em: <[http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736\(09\)00084-1/abstract](http://www.companimalmed.com/article/S1938-9736(09)00084-1/abstract)>. doi: 10.1053/j.tcam.2009.10.008

LORENZ, N.D.; COMERFORD, E.J.; IFF, I. Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n 6, p. 507-512, 2012. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X12470828>>. doi: 10.1177/1098612X12470828

KAKA, U.; SAIFULLAH, B.; ABUBAKAR, A.A.; GOH, Y.M.; FAKURAZI, S.; KAKA, A.; BEHAN, A.A.; EBRAHIMI, M.; CHEN, H.C. Serum concentration of ketamine and antinociceptive effects of ketamine and ketamine-lidocaine infusions in conscious dogs. **BMC Veterinary Research**, v 12, p.1-10, 2016. Disponível em: <<https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0815-4>>. doi: 10.1186/s12917-016-0815-4

KANDIL, E.; MELIKMAN, E.; ADINOFF, B. Lidocaine infusion: A promising therapeutic approach for chronic pain. **Journal Anaesthesia & Clinical Research**, v. 8, n.8, p. 1-29, 2017. Disponível em: < <https://www.omicsonline.org/open-access/lidocaine-infusion-a-promising-therapeutic-approach-for-chronic-pain-2155-6148-1000697.php?aid=84883>>. doi:10.4172/2155-6148.1000697

KHAN, S.A.; MCLEAN, M.K. Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. **Veterinary Clinics Small Animal**, v. 42, p. 289-306, 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381180> >. doi:10.1016/j.cvsm.2012.01.003

KLAUMANN, P. R.; WOUK, A. F. P. F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*, v.13, n.1, p. 1-12, 2008. Disponível em: < <http://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/11532>>. doi:10.5380/AVS.V13i1.11532

KUKANICH, B; COHEN, R. L. Pharmacokinetics of oral gabapentin in Greyhound dogs. **The Veterinary Journal**, v. 187, n.1, p. 133-135, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023309003876>>. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.09.022

KUKANICH, B.; BIDGOOD, T.; KNESL, O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, p. 69-90, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716303762>>. doi:10.1111/j.1467-2995.2011.00675.x

KUKANICH, B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: An evidence-based approach. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, p. 1109-1125, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561613001125>>. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.04.007>

KUKES, V.G.; KONDRATENKO, S.N.; SAVELYEVA, M.I.; STARODUBTSEV, A.K.; GNEUSHEV, E.T. Experimental and clinical pharmacokinetics of amitriptyline: comparative analysis. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v.147, n.4, p. 434-437, 2009. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10517-009-0520-4?LI=true>>. doi: 10.1007/s10517-009-0520-4

MACFARLANE, P.D.; TUTE, A.S.; ALDERSON, B. Therapeutic options for the treatment of chronic pain in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.55, p. 127-143, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.12176/abstract>>. doi: 10.1111/jsap.12176

MATHEWS, K.A. Neuropathic pain in dogs and cats: If only they could tell us if they hurt, *Vet Clin Small Anim*, v. 38, p. 1365-1414, 2008. MATHEWS, K.A. Neuropathic pain in dogs and cats: If only they could tell us if they hurt, **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 38, p. 1365-1414, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561608001551>>. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.09.001

MATHEWS, K.; KRONEN, P.W.; LASCELLES, D., NOLAN, A.; ROBERTSON, S.; STEAGALL, P.V.M.; WRIGHT, B.; YAMASSHITA, K. WSAVA: guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, p. 1-59, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsap.12200/abstract>>. doi:10.1111/jsap.12200

MEINTJES, R.A. An overview of the physiology of pain for the veterinarian. **The Veterinary Journal**, v. 193, p. 344-348, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.03.001>>. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.03.001

MIOTTO, K., CHO, A.K., BLANCO, K., SASAKI, J.D., RAWSON, R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesthesia & Analgesia*, v. 124, n.1, p.44-51, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861439> doi: 10.1213/ANE.0000000000001683

MOORE, S.A. Managing neuropathic pain in dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v.3, n.12, p. 1-8, 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2016.00012/full>>. doi: 10.3389/fvets.2016.00012

NORKUS, C.; RANKIN, D.; WARNER, M.; KUKANICH. Pharmacokinetics of oral amantadine in greyhound dogs, **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, p.305-308, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvp.12190/abstract;jsessionid=1C4C8BA6BB69889E1BFA97ED1337FAA8.f03t03>>. doi: 10.1111/jvp.12190

OLSON, K.M., LEI, W., KERESZTES, A., VIGNE, J.L., STREICHER, J.M. Novel Molecular Strategies and Targets for Opioid Drug Discovery for the Treatment of Chronic Pain. **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, p. 97-110. 2017.

Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5369049/pdf/yjbm_90_1_97.pdf.
PMCID: PMC5369049

PLESSAS, I.N.; VOLK, H.A.; RUSBRIDGE, C.; VANHAESEBROUCK, A.E.; JEFFERY, N.D. Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia. **Veterinary Record**, v.177, n. 11, 2015. Disponível em: <http://veterinaryrecord.bmj.com/content/177/11/288>.
doi:10.1136/vr.103234

RIGO, F.K.; TREVISAN, G.; GODOY, M.C.; ROSSONATO, M.F.; DALMOLIN, G.D.; SILVA, M.A.; MENEZES, M.S.; CAUMO, W.; FERREIRA, J. Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial. **Pain Physician**, v. 20, p.207-215, 2017. Disponível em: <http://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=1533-3159&vol=20&page=207>. ISSN 1533-3159

ROBERTSON, S.; LASCELLES, D. Long-term pain in cats. How much do we know about this important welfare issue? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, p. 188-199, 2010. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.jfms.2010.01.002>.
doi:10.1016/j.jfms.2010.01.002

SALAZAR, V.; DEWEY, C.W.; SCHWARK, W.; BADGLEY, B.L.; GLEED, R.D.; HORNE, W.; LUDDER, J.W. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v.36, n.6, p. 574-580, 2009. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1467298716307437>.
doi:10.1111/j.1467-2995.2009.00486.x

STEAGALL, P.V.M.; STEAGALL-MOTEIRO, B.P. Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n.8, p.737-743, 2013. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X13476033>.
doi:10.1177/1098612X13476033

SRITHUNYARANT, T.; HAGMAN, R.; HÖGLUND, O.V.; STRIDSBERG, M.; OLSSON, U.; HANSON, J.; NONTAKOTR, C.; LAGERTEDT, A.S.; PETTERSSON, A. Catestatin, vasostatin, cortisol, and pain assessments in dogs suffering from traumatic bone fractures. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, 2017. Disponível em: <https://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-017-2450-y>.
doi:10.1186/s13104-017-2450-y

TAYLOR, C.P. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin - Calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ [$\text{Ca}_v\ \alpha_2\text{-}\delta$] ligands. **Pain**, v. 142, p. 13-16, 2009. Disponível em: http://journals.lww.com/pain/Citation/2009/03000/Mechanisms_of_analgesia_by_gabapentin_and.7.aspx. doi: 10.1016/j.pain.2008.11.019

TEIXEIRA, L.R.; LUNA, S.P., MATSUBARA, L.M., CÁPUA, M.L.B., SANTOS, B.P.R., MESQUITA, L.R., FARIA, L.G., AGOSTINHO, F.S. HIELM-BJÖRKMAN. Owner

assessment of chronic pain intensity and results of gait analysis of dogs with hip dysplasia treated with acupuncture. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.249, n.9, p.1031-1039, 2016. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/10.2460/javma.249.9.1031>>. doi: 10.2460/javma.249.9.1031

TREEDE, R.D.; JESEN, T.S.; CAMPBELL, J.N.; CRUCCU, G.; DOSTROVSKY, J.O.; GRIFFIN, J.W.; HASSON, P.; HUGHES, R.; NURMIKKO, T.; SERRA, J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. **Neurology**, v.70, p.1630-1635, 2008. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/70/18/1630>> doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59

VOSCOPOULOS, C.; LEMA, M. When does acute pain become chronic? **British Journal of Anaesthesia**, v.105, p. 69-85, 2010. Disponível em: <<https://academic.oup.com/bja/article-lookup/doi/10.1093/bja/aeq323>>. doi:10.1093/bja/aeq323

ZILLIOX, L.A. Neuropathic pain. **Continuum: American Academy of Neurology**. V. 23, p. 512-532, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375916>>. doi: 10.1212/CON.0000000000000462