ROBERTA CRISTINA CAMPOS FIGUEIREDO

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA AÇÃO DA GABAPENTINA OU DA AMITRIPTILINA NO CONTROLE DA DOR NEUROPÁTICA DE ORIGEM NÃO-ONCOLÓGICA ESOBRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 (IL-6) E TNF- α EM CÃES

ROBERTA CRISTINA CAMPOS FIGUEIREDO

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA AÇÃO DA GABAPENTINA OU DA AMITRIPTILINANO CONTROLE DA DOR NEUROPÁTICA DE ORIGEM NÃO-ONCOLÓGICA E SOBRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 (IL-6) E TNF- α EM CÃES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Denise TabacchiFantoni

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.



DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.2716 FMVZ Figueiredo, Roberta Cristina Campos

- Avaliação comparativa da ação da gabapentina ou amitriptilina sobre o controle da dor neuropática de origem não-oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF-α em cães / Roberta Cristina Campos Figueiredo. -- 2012.

93 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2012.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Gabapentina. 2. Amitriptilina. 3. Cães. 4. Analgesia. 5. Dor. I. Título.

FIGUEIREDO, R. C. C. Avaliação comparativa da ação da gabapentina ou amitriptilina sobre o controle dador neuropática	
de origem não-oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF- α em cães 2012. 100 f. Dissertação	

ERRATA

(IV	lestrado em	Ciencias) – Fa	culdade de Medicina Veterinaria e Zootecnia	, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.	
	Página	Parágrafo	Onde se lê	Leia-se	

Página	Parágrafo	Onde se lê	Leia-se
Resumo	19	100 f.	93 f.

ragilia	raiagiaio	Office se le	Leia-se
Resumo	19	100 f.	93 f.

Resumo	19	100 f.	93 f.
Abstract	19	100 f.	93 f.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO





FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) antes e após o emprego da amitriptilina ou gabapentina em cães portadores de dor crônica", protocolado sob o nº 2367/2011, utilizando 24 (vinte e quatro) cães, sob a responsabilidade do(a) Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 17/8/2011.

We certify that the Research "Evaluation of serum interleukin-6 (IL-6) before and after treatment with amitriptilina or gabapentina in dogs with chronic pain", protocol number 2367/2011, utilizing 24 (twenty-four) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 8/17/2011.

São Paulo, 18 de agosto de 2011.

Profa. Dra. Alice Maria Melville Paiva Della Libera

Vice-Presidente

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Prof. Dr._____

Instituição:______Julgamento_____

DEDICATÓRIA

Dedico o presente estudo aos meus pais, Célia e Cláudio, pelo amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo dom da vida, e por ter me cercado de pessoas maravilhosas durante essa jornada.

À querida orientadora Denise Fantoni, por ser fonte de inspiração para todos, pela amizade, orientação, ensinamentos, e por ter me dado a honra de fazer parte da sua equipe.

Á Karina Velloso Braga Yazbek, pelo incentivo em tornar-me membro do Ambulatório de Dor.

Às amigas do Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos Flôr e Teresinha, pela parceria e incentivo.

Às amigas que me acompanharam nessa jornada Jaqueline França, Daniella Godói, Larissa Cardoso, Marcinha Kahvegian, Carla Holms, Teresa Souto, Aline Ambrósio e Lara Mott pelos incontáveis momentos de alegria compartilhados. .

Às amigas de todos os momentos Esther, Késia, Vanessa, Paula, Maisa, Carol, Fernanda pela valiosa amizade.

Ao Flávio, Regiane e, principalmente Matheuzinho pela alegria.

À Maira Formenton e Rafael Costa Jorge pelo apoio.

Ao professor Joaquim e Denise Otsuki, pela realização da estatística e pelos conselhos valiosos para incrementar este estudo.

Á LudmillaMoroz, pela realização dos testes laboratoriais.

Aos funcionários e residentes do Departamento de Cirurgia de pequenos animais, principalmente à Fernanda Devito e Ana Marmita pela ajuda prestada

RESUMO

FIGUEIREDO, R. C. C. Avaliação comparativa da ação da gabapentina ou amitriptilina sobre o controle dador neuropática de origem não-oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF-α em cães.[Comparative evaluation of the effects of gabapentin and amitriptyline on pain control of neuropathic non-oncologic origin pain on serum levels of interleukin-6 (IL-6) and TNF-α in dogs]. 2012. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

A utilização de adjuvantes como gabapentina e amitriptilina por via sistêmica é uma ótima opção no tratamento analgésico de síndromes dolorosas crônicas que culminam com hiperalgesia e alodinia, com baixa incidência de efeitos colaterais. Entretanto, os efeitos do emprego destes fármacos em cães ainda são pouco conhecidos, bem como sua real aplicação, pois faltam estudos clínicos nesta espécie. Portanto, este estudo teve o intuito de avaliar a ação analgésica da administração de isolada de gabapentina ou amitriptilina em cães portadores de dor crônica de qualquer etiologia que não oncollógica. Avaliou-se o efeito analgésico através da escala numérica verbal (ENV), questionário de qualidade de vida e testes para verificação de alodinia. Foram também avaliados os valores do hemograma completo, funções hepática e renal dos animais incluídos no estudo antes e após o tratamento, afim de que a segurança dos fármacos seja verificada. Foram dosados níveis séricos de TNF-α e IL-6 para comparação dos valores antes e após a terapia. Animais que necessitaram de resgate analgésico receberam dipirina 25 mg/kg. Foram utilizados 18 animais provenientes do Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos do Hospital Veterinário da Universidade de São Paulo. Estes animais foram distribuídos em 2grupos de forma aleatória, com 9 animais em cada grupo. Os animais participantes do presente estudo receberagabapentina na dose de 10 mg/kg a cada 12 horas, ou amitriptilina 1 mg/kga cada 24 horas pela via oral.Os retornos

foram realizados semanalmente, avaliando-se valores da ENV, qualidade de vida e

alodinia. Os resultados foram analisados estatisticamente pelo teste de Wilcoxon

para dados não paramétricos. Com base nos resultados obtidos, pôde-se concluir

que o uso isolado da gabapentina e da amitriptilina promovemelhora na qualidade de

vida e redução dos escores na ENV em cães portadores de dor crônica neuropática,

apesar de demonstrarem resultados ainda melhores como parte de um protocolo de

analgesiamultimodal. A amitriptilina demonstrou-se superior, pois os componentes

de seu grupo não necessitaram de resgate e obtiveram maior redução de escores de

dor na ENV e alodinia e melhores índices de qualidade de vida. Os animais

pertencentes ao grupo da gabapentina não apresentaram melhora significativa nos

parâmetros observados. Não foram observados efeitos adversos relacionados

durante o período do estudo.

Palavras-chave: Gabapentina. Amitriptilina. Cães. Analgesia.Dor.

ABSTRACT

FIGUEIREDO, R. C. C. Comparative evaluation of the effects of gabapentin and amitriptyline on pain control of neuropathic non-oncologic origin pain on serum levels of interleukin-6 (IL-6) and TNF-α in dogs. [Avaliação comparativa da ação da gabapentina ou amitriptilina sobre o controle da dor neuropática de origem não-oncológica sobre os níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) e TNF-α em cães]. 2012. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

The use of adjuvants such as amitriptyline and gabapentin systemically is a great option in analgesic treatment of chronic pain syndromes that culminate with hyperalgesia and allodynia, with a low incidence of side effects.

However, the employment effects of these drugs in dogs are still poorly understood, and their actual implementation, because clinical trials are lacking in this species.

Therefore, this study aimed to evaluate the analgesic effect of single administration of gabapentin or amitriptyline in dogs with chronic pain of any etiology but cancer.

The analgesic effect was evaluadted by the verbal numeric scale (VNS), quality of life questionnaire and tests to check allodynia. Was also evaluated the values of blood count, liver and renal function of animals included in the study before and after treatment, in order to verify the safety of the drugs. Serum levels of TNF-α and IL-6 were measured for comparison of values before and after therapy. Animals who required analgesic rescued recevied 25 mg/kg of dipyrone or it combined with 2 mg/kg of tramadol. Eighteen animals provenient from the Clinic of Pain and Palliative Care of the Veterinary Hospital of the University of São Paulo were used for this study. There animals were radomly divided into two groups with nine animals per group. The animals in the present study received orally 10 mg/kg of gabapentin every 12 hours. The animals retorned everyweek in order to evaluate the VNS values

quality of life and allodynia. The results were statistically analyzed by the Wilcoxon

test for nonparametric data and ANOVA for parametric data. In the VNS avaliation,

no statistical significance between times or between groups were observed. There

was a significant decrease in values of quality of life in two groups, between moment

one and four, with p < 0.05, but not between the two groups. Regarding the

assessment of allodynia, only the amitriptyline group showed statistical significance,

with p < 0.05. Significance was not observed when comparing the two groups with

regard to allodynia. There were no significant changes in parameters related to blood

count, renal and hepatic function when compared to the data obtained before and

after treatment with the study drugs. Based on these results, we concluded that

adjuvant drugs used on this study promoted good analgesia for dogs with chronic

non-oncologic pain, amitriptyline at a dose of 1 mg / kg demonstrated analgesic

efficacy slightly superior to gabapentin at a dose of 10 mg / kg. No adverse effects

related to physiological parameters were observed during the study period.

Keywords: Gabapentin. Amitriptyline.Dogs.Analgesia.Pain.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Sexo, peso, idade e patologias apresentadas pelos 9 cães tratados	
	com gabapentina	48
Quadro 2-	Sexo, peso, idade e patologias apresentadas pelos 9 cães tratados	
	com amitriptilina	49
Quadro 3-	Alterações comportamentais apresentadas pelos 18 animais na	
	primeira consulta	49
Quadro 4-	Alterações comportamentais antes e após tratamento com	
	gabapentina	50
Quadro 5-	Alterações comportamentais apresentadas antes e após	
	tratamento com amitriptilina	51
Quadro 6-	Valores do eritrograma dos animais pertencentes ao grupo	
	gabapentina nos momentos 1 e 4	52
Quadro 7-	Valores do leucograma dos animais pertencentes ao grupo	
	gabapentina nos momentos 1 e 4	52
Quadro 8-	Valores da função renal dos animais pertencentes ao grupo	
	gabapentina nos momentos 1 e 4	53
Quadro 9-	Valores da função hepática dos animais pertencentes ao grupo	
	gabapentina nos momentos 1 e 4	53
Quadro 10-	Valores do eritrograma dos animais pertencentes ao grupo	
	amitriptilina nos momentos 1 e 4	54
Quadro 11-	Valores do leucograma dos animais pertencentes ao grupo	
	amitriptilina nos momentos 1 e 4	54
Quadro 12-	Valores da função renal dos animais pertencentes ao grupo	
	amitriptilina nos momentos 1 e 4	54
Quadro 13-	Valores da função hepática dos animais pertencentes ao grupo	
	amitriptilina nos momentos 1 e 4	55
Quadro 14-	Valores atribuídos no questionário de Q/V para animais do grupo	
	gabapentina	58
Quadro 15-	Valores atribuídos no questionário de Q/V para animais do grupo	
	amitriptilina	58

Quadro 16-	Resultado da avaliação da alodinia expressos em + para animais	
	do grupo gabapentina	59
Quadro 17-	Resultado da avaliação da alodinia expressos em + para animais	
	do grupo amitriptilina	60
Quadro 18-	Valores séricos do TNF-α antes e após tratamento com	
	gabapentina	62
Quadro 19-	Valores séricos do TNF-α antes e após tratamento com	
	amitriptilina	62
Quadro 20-	Valores séricos da IL-6 antes e após tratamento com gabapentina	
		63
Quadro 21-	Valores séricos da IL-6 antes e após tratamento com amitriptilina .	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Fibras aferentes primárias	88
Figura 2-	Mecanismos neurofisiológicos da sensibilização central	89
Figura 3-	Participação das citocinas na resposta inflamatória mediante à	
	lesão tissular	90

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Média dos escores de dor demonstrados na ENV durante o	
	tratamento com gabapentina e amitriptilina nos momentos 1 e 4	57
Gráfico 2-	Média dos valores da Q/V apresentadas durante o tratamento com gabapentina e amitriptilina nos momentos 1 e 4	59
Gráfico 3-	Média dos escores de alodinia apresentados nas avaliações durante tratamento com gabapentina e amitriptilina nos momentos 1 e 4	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Valores da ENV referidos durante os 4 momentos de tratamento com
	gabapentina 56
Tabela 2-	Valores da ENV referidos durante os 4 momentos de tratamento com
	amitriptilina

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

IL-6 Interleucina-6

NMDA Receptor N-Metil-D-Aspartaro

NO Óxido Nítrico

Q/V Qualidade de Vida

SNC Sistema Nervoso Central

SNP Sistema Nervoso Periférico

SNS Sistema Nervoso Simpático

TNF- α Fator de Necrose Tumoral-alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	DOR CRÔNICA EM ANIMAIS DE COMPANHIA	21
2.1.1	Causas de dor crônica não-oncológica em cães	22
2.1.2	Importância do alívio da dor	23
2.2	FISIOPATOLOGIA DA DOR CRÔNICA	24
2.2.1	Mecanismos periféricos	24
2.2.2	Descargas ectópicas	26
2.2.3	Alterações no sistema nervoso simpático	27
2.3	ALTERAÇÕES CENTRAIS	27
2.3.1	Sensibilização central	27
2.3.2	Neuroplasticidade	29
2.3.3	Alterações na modulação	29
2.4	ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS CAUSADAS PELA DOR CRÔNICA	30
2.5	ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS CAUSADAS PELA DOR	
	CRÔNICA	31
2.6	AVALIAÇÃO DA DOR CRÔNICA	32
2.6.1	Interleucinas e a dor crônica	34
2.7	ADJUVANTES EM CÃES	35
2.7.1	Gabapentina	36
2.7.2	Amitriptilina	37
3	OBJETIVOS	40
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	40
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	40
4	MÉTODOS	42
4.1	ANIMAIS	42
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO	42
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA ANÁLISE DA TERAPÊUTICA	42

4.4	DELINEAMENTO DO ESTUDO	43
4.4.1	Avaliação da dor e da qualidade de vida (Q/V)	44
4.4.1.	1 ENV	44
4.4.1.	2 Alodinia	44
4.4.1.	3 Avaliação da Q/V	45
4.4.1.	4 Alterações comportamentais	46
4.5	AVALIAÇÃO LABORATORIAL	46
4.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5	RESULTADOS	48
5.1	ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS	49
5.2	AVALIAÇÕES LABORATORIAIS	51
5.3	EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA	55
5.4	AVALIAÇÃO DA DOR	55
5.4.1	ENV	55
5.4.2	Questionário de Q/V	57
5.4.3	Avaliação da alodinia	59
5.4.4	Resgate analgésico	61
5.5	CITOCINAS	61
5.5.1	TNF- α	62
5.5.2	IL-6	63
6	DISCUSSÃO	66
7	CONCLUSÃO	74
8	REFERÊNCIAS	77
9	APÊNDICES	88

INTRODUÇÃO

1INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade o homem vem alimentando a crença de que os animais são incapazes de sentir dor, não necessitando de analgesia ao serem submetidos à vivissecção. Esse pensamento perdurou até o século passado e, atualmente, apesar dos avanços ocorridos, os animais ainda não recebem analgesia adequada. Muitos médicos veterinários acreditam que a dor faça parte do processo de cura, sendo então natural que o paciente submetido a um procedimento cirúrgico ou portador de uma doença crônica causadora de dor a sinta. Muitos fatores contribuem para esta triste situação, entre eles o desconhecimento dos efeitos deletéreos da dor sobre os diferentes sistemas, o medo dos efeitos adversos da administração de fármacos potentes, aliados à total desinformação por parte de alguns profissionais e até mesmo a falta de preocupação com o bem-estar animal tornam os animais suscetíveis à essas assombrosas situações (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010).

Felizmente, nas últimas décadas, o tratamento da dor ganhou um novo enfoque. Hoje, a eutanásia é cada vez menos aceita pelos proprietários que encontram-se dispostos a tentar métodos e tratamentos para prolongar a vida do animal de estimação. Sendo assim, o profissional deve estar preparado para oferecer alívio da dor apresentada por seu paciente ao invés da realização da eutanásia precoce (YAZBEK, 2005).

Ultimamente, os animais de estimação têm-se tornado membros da família, beneficiando-se de melhores manejos nutricionais e profiláticos, culminando com maior expectativa de vida, o que aumenta o índice de doenças degenerativas como a hérnia de disco e artroses, causando dor crônica.

O tratamento da dor crônica é difícil, pois os mecanismos exatos para o seu desenvolvimento em um organismo possuem fisiopatologia parcialmente desconhecida. As modificações que ocorrem no Sistema Nervoso Central (SNC) em conseqüência de uma dor persistente são, na maior parte das vezes, o principal obstáculo para a eficácia do tratamento. Durante o curso de algias crônicas, o SNC encontra-se envolvido em uma série de transformações substanciais, imprimindo características particulares tanto para a dor quanto para sua abordagem terapêutica. Além disso, o alívio da dor crônica quase nunca acontece permanentemente apenas com analgésicos convencionais, sendo necessário o emprego de fármacos

classificados como adjuvantes, tais como os antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes, entre outros (OTERO, 2005).

A gabapentina é classificada como anticonvulsivante e a amitriptilina, um antidepressivo tricíclico. Os fármacos são bastante utilizados como adjuvante analgésico em seres humanos no tratamento de estados álgicos crônicos, sobretudo de origem neuropática. Na veterinária, são escassos os estudos clínicos a respeito da administração dos fármacos adjuvantes em animais de companhia.

Assim sendo, os objetivos do presente estudo foram avaliar a possibilidade de manutenção da qualidade de vida (Q/V) em cães portadores de dor crônica neuropática e não-neuropática, de diversas etiologias não-oncológicas através do controle da dor e, avaliar a eficácia e segurança de fármacos considerados adjuvantes analgésicos, como a gabapentina e amitriptilina.

2REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOR CRÔNICA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

Devido aos avanços no diagnóstico e tratamento de doenças, adequada nutrição e vacinação, a expectativa de vida em animais tem aumentado e consequentemente a prevalência de doenças relacionadas à idade avançada (WITROW, 2001), como as degenerações ósseas e o câncer, causando dor crônica e consequentemente diminuição da qualidade de vida.

Em 1998, o Colégio Americano dos Anestesiologistas Veterinários (ACVA) posicionou-se a respeito do tratamento da dor em animais, determinando que a dor é uma condição clínica importante que prejudica a qualidade de vida do paciente, devendo obrigatoriamente ser prevenida e tratada a fim de que o animal mantenha suas atividades diárias normais como sono, lazer, alimentação e higiene adequadas e também interação com o proporietário. Além disso, foi citado que todo o estímulo considerado doloroso para o homem também deve ser considerado em animais e que a inabilidade de comunicação verbal não impossibilita a expressão da sensação álgica (ACVA, 1998).

O tratamento da dor ganhou, nas últimas décadas, um novo enfoque. As novas descobertas técnico-científicas, aliadas a uma maior preocupação ética em

relação aos cuidados com os animais, fizeram com que a dor recebesse atenção especial, alcançando o posto de quinto sinal vital (FANTONI, 2011).

Atualmente, é inaceitável imaginar que qualquer animal que apresente processos álgicos não receba tratamento adequado, uma vez que diversos são os fármacos disponíveis, de fácil acesso aos proprietários e poucos efeitos adversos, e estudos apontando de forma categórica os efeitos catastróficos da dor no organismo e na qualidade de vida do indivíduo (FANTONI, 2011).

A dor crônica é aquela que persiste além do curso normal de uma afecção aguda, ou além de um período razoável exigido para que a lesão cicatrize, podendo persistir mesmo após o desaparecimento de todos os sinais de lesão tecidual. O padecimento de uma dor crônica pode ser o resultado de traumas, procedimentos cirúrgicos em que houve lesão de tecidos envolvidos na transmissão nervosa ou doenças crônicas que causam dor, como osteoartroses, câncer e otites (TRANQUILLI et al, 2005; OTERO, 2005).

Em relação à dor crônica, pouco se conhece sobre seu tratamento. Em 2002, a American PainSociety (Sociedade Americana de Dor) publicou um guia de manejo multidisciplinar para abordagem da dor crônica causada por artrose. Este documento preconiza o uso de múltiplas classes de fármacos e a integração de tratamentos com e sem agentes farmacológicos, caracterizando a analgesia multimodal (APS, 2002).

2.1.1Causas de dor crônica não-oncológica em cães

As doenças articulares estão entre as causas mais freqüentes de alterações do sistema locomotor em cães, sendo responsáveis por grande parte das queixas de dor crônica em clínicas veterinárias, envolvendo geralmente displasias de quadril e cotovelo e presença de osteófitos articulares. A doença osteoartrósica é a forma mais comum de dor crônica identificada em caninos, ocorrendo aproximadamente em 20% da população canina em qualquer etapa da vida (LASCELLES, 2005).

A doença do disco intervertebral é outra condição extremamente comum em cães e, geralmente associa-se à degeneração do disco e seu prolapso, comumente culminando com compressão medular e neuropatias (DENNY; BUTTERWORTH, 2006).

A dor crônica pós-operatória tem-se tornado freqüente em ambulatórios de dor na Medicina Veterinária. Qualquer procedimento realizado, onde a dor é negligenciada pode culminar com desenvolvimento e instalação de dor crônica, principalmente em casos onde a dor já fazia-se presente. Laparotomias, mastectomias, ablação de conduto auditivo e amputação de membros estão entre os procedimentos que mais causam dor, necessitando de estratégias analgésicas no pós-operatório a fim de que a dor seja erradicada (FANTONI; MARTINS, 2011).

2.1.2Importância do alívio da dor

O alívio do sofrimento talvez seja o principal objetivo da Medicina desde o início da sua prática e, sua abordagem com respeito e seriedade certamente favorecem não somente o animal, mas a família a qual ele pertence, fazendo-nos melhores a nós e a sociedade em que vivemos (OTERO, 2005)

Entretando, a dor deve ser prevenida ou tratada por razões que vão muito além das questões éticas, pois seu controle contribui para melhora do estado geral do paciente. Sabe-se que o doente que não é beneficiado com um tratamento antiálgico adequado frente a um quadro de dor, tem sua recuperação prejudicada e retardada de forma significativa, sendo alvo de estresse, sofrimento, ansiedade e redução da qualidade de vida (Mc MILLAN, 2003), uma vez que a dor causa efeitos deletéreos nos sistemas cardiovascular, gastrintestinal, neuroendócrino e imunológico (LESTER; GAYNOR, 2000).

Ademais, quando a dor fisiológica não é adequadamente tratada, ocorre persistência da ativação das vias envolvidas na mediação dolorosa, podendo sobrevir a dor crônica (GEHA et al, 2008; POSSO; ASHMAWI, 2011).

A dor crônica é de difícil tratamento, e geralmente não responde de forma adequada aos fármacos utilizados para alívio da dor aguda. O paciente portador de dor crônica causada por doença incurável geralmente necessitará de tratamento *ad eternum*, a fim de que sua qualidade de vida seja mantida e a integridade dos órgãos preservada (FIGUEIREDO; FLÔR, 2011).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA DOR CRÔNICA

O processamento de informação da dor crônica neuropática ou nãoneuropática sofre modificações importantes em comparação com o da dor inflamatória (SAKATA; ISSY, 2004).

Enquanto a dor inflamatória origina-se na estimulação de nociceptores periféricos, a dor crônica exibe uma série de alterações moleculares, bioquímicas ou estruturais no próprio axônio, neurônio primário e no SNC, podendo ocasionar alguns fenômenos como dor espontânea contínua ou intermitente, alodinia (dor frente a estímulo inócuo), hiperalgesia (aumento da resposta dolorosa a um estímulo nocivo) ou disestesia (sensação desagradável anormal, espontânea ou evocada) (SAKATA, 2004; PISERA, 2005; DRUMMOND, 2006; GEHA et al, 2008).

Drummond (2006) classifica os mecanismos responsáveis pela dor crônica em periféricos e centrais. Segundo o mesmo autor, os mecanismos periféricos são os principais responsáveis pela sensibilização de nociceptores, atividade elétrica dos neuromas- no caso da dor neuropática- modificações de canais iônicos e interações axonais, e os mecanismos centrais, cujos mais importantes são fenômeno Wind-up e ativação de receptores N-Metil-D-aspartato (NMDA).

2.2.1 Mecanismos periféricos

Embora modificações no SNC contribuam para o desenvolvimento de sintomas da dor crônica, há várias evidências de que alterações na excitabilidade dos nociceptores aferentes primários sejam um fator importante na geração e manutenção da dor crônica. Essa modalidade de dor pode manifestar-se de modo estímulo-independente ou estímulo-induzida (LUZIO, 1969).

A lesão tissular provoca formação e liberação de substâncias que sensibilizam e ativam os nociceptores. No indivíduo hígido, encontramos os nociceptores silenciosos ou latentes que normalmente não respondem a estímulo intenso, mas passam a exibir atividade espontânea na presença de mediadores inflamatórios gerados por lesões de vasos, tecidos, de células imunológicas, de nervos sensoriais e nervos provenientes do sistema nervoso simpático (SNS). Dentre esses mediadores estão a bradicinina, serotonina, prostaglandinas,

adenosina, substância P, interleucinas e óxido nítrico (DRUMMOND, 2006; PISERA, 2005; SAKATA; ISSY, 2004).

A bradicinina participa de processos inflamatórios e transmissão da informação nociceptiva. Se expressa em muitos tecidos, principalmente no SNC e SNP. Gerada imediatamente após a lesão tecidual, modula a maioria dos eventos observados durante a inflamação, como vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, extravasamento plasmático, migração celular, dor e hiperalgesia (PISERA, 2005).

A ativação das prostaglandinas favorece o processo inflamatório e a instalação de hiperalgesia. Além disso, altos níveis tissulares induzem a liberação de neuropeptídeos a partir dos terminais das fibras C, contribuindo para a modulação da atividade neuronal, sensibilizando os neurônios sensoriais a estímulos nociceptivos (SAKATA; ISSY, 2004). Em estudos sobre neuropatia por secção parcial do nervo ciático, demonstrou-se a importância da prostaglandina E no desenvolvimento de hiperalgesia e alodinia (REIS; ROCHA, 2006).

Altos níveis de adenosina ativam nociceptores de forma patológica, favorecendo a nocicepção por estimulação direta de fibras periféricas (PISERA, 2005).

A substância P atua como neurotransmissor em neurônios aferentes primários, participando da sinalização de estímulos nociceptivos na medula espinhal. A liberação dessa substância parece estar implicada a fenômenos de vasodilatação antidrômica e inflamação neurogênica (SAKATA; ISSY, 2004; PISERA, 2005).

As interleucinas mais estudadas até o momento são a interleucina6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), que são produzidos principalmente em resposta a estímulos inflamatórios, podendo ser encontrados na membrana celular, facilitando a transmissão nociceptiva (PISERA, 2005). Em um modelo de dor neuropática causada por constrição do nervo ciático, houve aumento de níveis locais de TNF-α a partir do primeiro dia pos-cirirgico. No segmento distal ü lesγo nervosa, ocorreu aumento significativo e de longa duranyo dos nvveis de interleucina-1 e 10, provavelmente mediados por receptores NMDA (REIS; ROCHA, 2006).

Hα evidκncias da participaηγο do σxido nvtrico (NO) na dor neuropαtica, uma vez que o NO poderia desempenhar um papel no processo de facilitaηγο espinhal pro-nociceptiva, contribuindo com a geraηγο e manutenηγο da hiperalgesia nos casos de dor neuropαtica. No mesmo trabalho citado no paragrafo anterior,

observou-se perifericamente aumento na svntese de NO nas fibras distais ΰ lesγo e no neuroma, podendo-se concluir que sua svntese estaria ligada ΰ nocicepηγο. Apesar desses fatos observados, a participaηγο do NO em processos nociceptivos ainda nyo estα elucidada (REIS; ROCHA, 2006).

Outra modificaŋγo importante que contribui para a instalaŋγo da dor neurogκnica ι o "brotamento" de fibras A-β que são calibrosas, mielinizadas e de baixo limiar que em condições normais transmitem informação tátil ou sensações de vibração (Figura 1). Após estimulação constante, essas fibras passam a captar estímulos de receptores mecânicos de baixo limiar, interpretando-os como um sinal nociceptivo (PISERA, 2005; DRUMMOND, 2006).

2.2.2 Descargas ectópicas

Num primeiro momento, a lesão de nervos periféricos induz descargas rápidas e intensas de potenciais de ação na ausência de estímulos e mesmo após a indução de processos inflamatórios, alguns mecanismos desencadeantes da dor neurogênica ainda são comuns aos da dor nociceptiva (LUZIO, 1969).

Após o trauma, as extremidades do nervo lesado "aderem-se" como uma tentativa de regeneração, formando uma estrutura de crescimento irregular denominada neuroma. O neuroma é uma "massa" nodular de axônios em regeneração e células de Schwan que não conseguiram atingir seu órgão terminal (SAKATA, 2004).

Após lesão nervosa periférica observa-se, no local da injúria, aumento do nível de disparos fazendo com que haja hipersensibilidade a estímulos mecânicos devido a alterações na permeabilidade dos canais de cálcio e sódio. Algumas dessas descargas são atribuídas a hiperexitabilidade de membranas, desregulação da síntese e da distribuição dos canais de sódio, interações axonais, alterações em células cujos axônios periféricos foram atingidos e principalmente à atividade elétrica espontânea dos neuromas (DRUMMOND, 2006). Essas estruturas são sensíveis a mediadores inflamatórios, estímulos nóxicos e influxo simpático (SAKATA, 2004; DRUMMOND, 2006).

2.2.3 Alterações no sistema nervoso simpático

Na dor crônica, a disfunção do sistema simpático sempre faz-se presente e está relacionada a diminuição de mobilidade da área afetada e alterações da atividade simpática e microcirculação. Além disso, a lesão de um nervo periférico provoca atrofia do corpo celular e de fibras pós-ganglionares do SNS, com diminuição da síntese de catecolaminas e aumento da resposta vasoconstritora (SAKATA, 2004).

Drummond (2006) cita em um estudo com um grupo de seres humanos portadores de dor crônica neuropática, que a dor depende da atividade do SNS e, a interrupção do influxo nervoso simpático à região afetada tem sido usada como tratamento de certas patologias como a dor causada pela compressão da medula nas doenças de disco intervertebral.

Após dano nervoso periférico, foram observadas alterações no SNS como intensificação da inervação simpática no axônio lesado, grande sensibilidade à catecolaminas e aparecimento de bulbos nos axônios simpáticos noradrenérgicos perivasculares, demonstrando que o SNS desempenha uma função moduladora e não geradora de dor (LUZIO, 1969).

2.3 ALTERAÇÕES CENTRAIS

Modelos experimentais demonstraram que o dano nervoso inicia uma cascata de eventos os quais resultam em modificações neuroquímicas e de biologia molecular nos axônios periféricos, no corno dorsal da medula espinhal e em níveis supra-segmentares no SNC, resultando componentes interativos e sinérgicos. Podese sistematizar os diversos mecanismos centrais de modo didático, analisando-o sob três aspectos diferentes que são a sensibilização central, neuroplasticidade e alterações na modulação (DRUMMOND, 2006).

2.3.1Sensibilização central

O surgimento de alodinia mecânica, hiperalgesia secundária (hiperalgesia em áreas que circundam a lesão) e a dor referida (difusa, freqüentemente projetada

para estruturas vizinhas a área lesada ou para a pele que recobre a lesão) deve-se a mudanças centrais deflagradas por eventos periféricos originados em fibras A-β, A-δ e C (ROHBOTHAM; FIELDS, 1996; TIMO-IARIA, 1969).

Essas modificações incluem fenômenos de sensibilização neuronal no corno dorsal (sensibilização central) com aumento de excitabilidade de neurônios de projeção em relação a estímulos provenientes de fibras A-β e C. A ativação de receptores NMDA desempenha um papel fundamental na indução e manutenção da sensibilização central (PISERA, 2005).

Neurônios sensibilizados possuem características particulares. Um estímulo transitório provoca uma resposta de maior duração e intensidade e, neurônios de áreas vizinhas à lesão que antes apenas enviavam mensagens subliminares, agora enviam descargas efetivas, favorecendo o processo álgico (PISERA, 2005; FINNERUP et al, 2005).

Após a sensibilização, a sensação não-nociceptiva será percebida como dolorosa (alodinia) e o estímulo nociceptivo como mais doloroso (hiperalgesia) (SAKATA; ISSY, 2004; GEHA et al, 2008).

Um mecanismo relevante na sensibilização central que aumenta a transmissão de impulsos sem necessitar de alteração na barragem da aferência é o fenômeno Wind-up, que consiste no aumento da resposta de certos neurônios nociceptivos de maneira súbita e marcante, tanto em intensidade quanto em duração da atividade, mesmo quando o estímulo periférico permanece o mesmo, contribuindo para uma condição plena de sensibilização central. Designa portanto, o aumento progressivo no potencial de descarga em neurônios, como conseqüência da estimulação repetitiva de fibras C aferentes. A ativação de receptores NMDA também é necessária para que ocorra o fenômeno. O início do processo depende de despolarização prolongada e lenta estando presente, portanto, nos casos de dor crônica (MATHEWS, 2005).

Sakamoto (1995) cita alguns estudos experimentais demonstrando a ocorrência de alterações morfológicas, fisiológicas e neuroquímicas no corno dorsal da medula espinhal após lesão de um nervo periférico, incluindo atrofia do terminal aferente primário com perda de vários peptídeos, alteração na despolarização do aferente primário, inibição e expansão do território receptor periférico. Todas essas alterações fazem com que os neurônios do corno dorsal da medula espinhal que

tenham perdido sua capacidade de transmitir impulsos aferentes comecem a responder aos neurônios aferentes próximos que estão intactos (Figura 2).

2.3.2 Neuroplasticidade

Neuroplasticidade é a capacidade de mudança do SNC, ou seja, especificamente em situações álgicas onde as alterações prolongadas na periferia dos neurônios, em resposta a estímulos nociceptivos intensos e demorados, nem sempre sendo favorável à regeneração nervosa, uma vez que as alterações neuronais raramente restauram as funções perdidas, desempenhando papel patológico. Assim, tais alterações resultantes da interação entre terminações nervosas e neurotransmissores vão gerar ou manter sensações nociceptivas mesmo na ausência do estímulo inicial (DRUMMOND, 2006; GEHA et al, 2008).

2.3.3 Alterações na modulação

Os mecanismos modulatórios ocorrem em vários estágios do processo nociceptivo envolvendo circuitos nervosos e substâncias bioquímicas com seus receptores. As vias neurais, por onde ocorre a modulação da nocicepção, pode ser classificada em dois grupos, os interneurônios medulares (excitatórios e inibitórios) e o controle supramedular descendente, sendo os interneurônios inibitórios os de maior importância, apesar de que processos inibitórios e excitatórios são ativos e interdependentes (BONICA, 1959).

A inibição é um processo que resulta da atividade nervosa e suprime ou interrompe a ação de informações nociceptivas (BONICA, 1959), tendo como neurotransmissores a serotonina e a noradrenalina e supostamente a adenosina e análogos, o ácido gama-aminobutírico, a neurotensina, a somatostatina, a vasopressina, a glicina e possivelmente a dopamina. Os neurotransmissores que podem ter atividade excitatória sobre neurônios do corno dorsal da medula espinhal são a calcitonina, substância P (atividade excitatória e inibitória), colecistoquinina e noradrenalina (atividade excitatória e inibitória) (CORRÊA, 1997).

Em condições de lesão axonal, o papel inibitório diminui e as conseqüências sobre a transmissão mediada por fibras A-δ e C causam hiperalgesia e alodinia.

Esses neurônios que sofrem alterações neuroquímicas podem vir a óbito, contribuindo com a dor neuropática por processo de desinibição (PISERA, 2005).

Aparentemente em estados de dor crônica são estabelecidos e mantidos por vias nervosas originárias de lâmina I que se projetam no tronco cerebral e prosencéfalo. Essas áreas citadas são as que modulam a atividade de vias descendentes excitatórias e inibitórias (DRUMMOND, 2006; GEHA et al, 2008).

Em seres humanos e animais, o sistema modulador parece atuar apenas na supressão da dor de longa duração. A supressão do mecanismo de modulação resulta em aumento aparente da intensidade do estímulo (CORRÊA, 1997).

Apesar de a dor poder ser gerada por excesso de estímulos nociceptivos ou por hipoatividade do sistema supressor, Corrêa (1997) cita o estresse, o medo e a ansiedade como relevantes na modulação do processo álgico, talvez por esses fatores interagirem diretamente com mecanismos inibitórios e facilitatórios, ativando vias noradrenérgicas e serotoninérgicas.

2.4 ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS CAUSADAS PELA DOR CRÔNICA

Assim como qualquer doença crônica, a dor apresenta sinais de forma branda, podendo ser observadas pequenas alterações como hiporexia, intolerância ao exercício e apatia (BONAFINE, 2005). A caquexia comumente está presente devido à alterações no catabolismo, ocasionando degradação de proteínas (GAYNOR, 2001). 0 musculares е lipólise aumento de hormônios adrenocorticotrópico (ACTH) e antidiurético (ADH), aldosterona, angiotensina II, favorecem a retenção de água e sódio e excreção de potássio, resultando em hipertensão arterial e hipoperfusão renal. A estimulação simpática persistente pode aumentar o consumo de oxigênio pelo miocárdio, desviar o fluxo sanguíneo do sistema gastrintestinal, prejudicando a motilidade e reduzindo a integridade da mucosa, ocasionando absorção deficiente de alimentos, translocação bacteriana e sepse em casos extremos (FANTONI; MASTROCINQUE,2010).

As alterações fisiológicas também acontecem no SNP e SNC em estados patológicos causados por dor persistente. Conforme citado anteriormente, a sensibilização se autoperpetua, podendo levar à mudanças irreversíveis na organização neuronal, levando ao aparecimento de hipersensibilidade e alodinia,

sendo responsável pela dificuldade no tratamento (YAMAMOTO et al, 2007; GEHA et al, 2008).

2.5 ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS CAUDAS PELA DOR CRÔNICA

A dor é uma experiência única e pessoal. Não há linguagem ou comportamento padrão capaz de descrever a dor do paciente, variando de um paciente para outro, mesmo tratando-se da mesma espécie e da mesma enfermidade. O fato de um animal não demonstrar um comportamento relacionado à dor, não significa que ele não a esteja sentindo, pois alguns indivíduos não demonstram sinais externos indicativos de dor na presença de seres humanos ou outros animais (BONAFINE, 2005; FLÔR et al, 2011).

Em contrapartida, um consenso entre pesquisadores é que na avaliação da dor crônica, as alterações comportamentais são indicadores muito importantes na avaliação dolorosa em animais. É de suma importância a participação do proprietário ou cuidador no auxílio do profissional a um entendimento claro das mudanças de comportamento apresentadas pelo paciente, uma vez que alterações de personalidade e comportamento podem estar associadas a quadros álgicos (FLÔR et al, 2011).

A princípio, deve ser realizada uma completa anamnese, pois as alterações comportamentais são demonstradas no habitat do animal. A anamnese deve investigar a ocorrência de vocalização, alteração postural e de expressão facial, salivação, enrijecimento ou fraqueza muscular, alteração no padrão do sono, alteração temperamental, nível de atividade, apetite e ocorrência de lambedura excessiva ou automultilação (FOSSUM, 2002).

As alterações comportamentais mais relatadas em cães com dor crônica são: agressividade ou vocalização, automultilação, timidez, carência, inquietude, alteração na aparência do pelame, alterações posturais, redução da mobilidade, alteração nos padrões do sono, hiporexia ou anorexia com conseqüente perda de peso, alteração facial (ACVA, 1998; LESTER; GAYNOR, 2000; BONAFINE, 2005; FLÔR et al, 2011).

Os episódios de vocalização podem resultar da palpação do local afetado ou ocorrerem de forma espontânea (HELLEBREKERS, 2002). Vale lembrar que os

neuromas realizam despolarizações espontâneas (DRUMMOND, 2006), podendo justificar esse comportamento.

Relatos de automultilação devem ser bastante relevantes para o profissional e decorrem de dor intensa. Em modelos de dor experimental, esse comportamento é considerado como o estágio mais cruel da dor, sendo uma etapa geralmente proibida por comitês de ética, sendo permitido que, nesses animais a dor evolua até causar claudicação e retirada do membro em resposta à estímulos térmicos ou mecânicos (HARDIE, 2002).

Alterações posturais e redução de mobilidade podem resultar da tentativa de proteger a área dolorida e evitar a dor ao movimento, resultando de alterações de marcha (HELLEBREKERS, 2002).

Alteração na expressão facial pode ser um dado útil no diagnóstico doloroso. O paciente pode apresentar orelhas caídas e olhar apático. Esgares (caretas) podem até ser observadas em alguns animais e a aproximação do proprietário pode até produzir mais estresse (HELLEBREKERS, 2002).

Em estudo sobre alterações comportamentais em cães com doença articular degenerativa, os proprietários de cães com dor crônica relatam que os animais apresentam redução da mobilidade, atividade, apetite, curiosidade, sociabilidade e desejo de brincar e um aumento da dependência, agressividade, ansiedade, comportamentos compulsivos, medo e vocalização (WISEMAN et al, 2001).

Yazbek (2005) refere como principais alterações comportamentais em cães com dor crônica oncológica a redução da mobilidade, da alegria, da disposição para brincadeiras, do apetite, de interesse e curiosidade, como também aumento da carência afetiva, fazendo com que o paciente solicite mais atenção do proprietário.

2.6 AVALIAÇÃO DA DOR CRÔNICA

Enquanto na Medicina Humana, o próprio paciente decide se está com dor sem a intervenção do médico, na Veterinária, o profissional é obrigado a elucidar a presença da dor e, qual a intensidade dessa sensação, sempre guiado pelos relatos do proprietário. Identificar e quantificar a dor experimentada por um animal costuma ser um desafio, principalmente se esta for crônica.

Durante a anamnese, é de suma importância a investigação de antecedentes mórbidos, já que fraturas antigas e traumas podem ser a causa de dor crônica.

Devem também ser pesquisados dados como padrão da dor (constante, intermitente ou breve), local de ocorrência, início e último episódio observado, alterações comportamentais em geral, resposta a tratamentos anteriores e possíveis efeitos adversos, exames diagnósticos realizados, intensidade da dor e interferência desta na qualidade de vida (MARTINS et al, 2011).

Com a finalidade de minimizar as diferenças entre observadores e tornar o processo de avaliação mais criterioso, foram propostas diversas escalas para o reconhecimento e avaliação da dor, muito utilizadas na avaliação da dor em pediatria. Vale lembrar que essas escalas foram elaboradas para avaliação da dor aguda (FLÔR et al, 2011) mas, na ausência de outros métodos, ao se deparar com um quadro de dor crônica, as escalas podem ser utilizadas. Devem ser respondidas pelo proprietário ou cuidador e pelo pesquisador.

A Escala Numérica Verbal (ENV) consiste em o proprietário ou cuidador sugerir uma nota entre 0 e 10 para representar a intensidade da dor, sendo que 0 significa ausência de dor e 10, a dor mais intensa possível (FLÔR et al, 2011).

A Escala Analógica Visual (EAV) é utilizada com sucesso em animais e, se apresenta como uma régua graduada de 0 a 100 mm, na qual 0 significa ausência total de dor e 100, a pior dor imaginável (PELLOSO, 2005; FANTONI; MASTROCINQUE, 2010).

A escala proposta por Lascelleset al (1994) leva em consideração a observação do comportamento frente a palpação do paciente.

As escalas de Melbourne e de Glasgow também baseiam-se em observação comportamental, permitindo ao avaliador atentar a aspectos que poderiam passar despercebidos e podem estar relacionados à dor (FLÔR et al, 2011).

Um questionário desenvolvido para avaliação da qualidade de vida em cães portadores de dor crônica oncológica, pode ser bastante útil em certos casos de dor crônica não-oncológica, oferecendo ao profissional uma ferramenta para determinar a qualidade de vida do paciente. O questionário é composto por 12 perguntas e, cada uma possui 4 opções de respostas, que devem ser respondidas pelo proprietário ou cuidador. A pontuação final varia de 0 a 36, conforme as opiniões do proprietário, onde 0 significa a pior qualidade de vida imaginável, e 36 pontos a melhor (YAZBEK; FANTONI, 2005).

Em caso de alodinia, podemos classificá-la em +, ++ ou +++, em ordem crescente conforme sua intensidade. Para diagnosticar alodinia térmica em um

animal, deve-se friccionar levemente um algodão embebido em álcool sobre o local da lesão e seu redor, observando a reação do paciente ao procedimento. Se o sintoma estiver presente, este estímulo inócuo pode ser insuportável. Na avaliação da hiperalgesia, uma leve pressão com o auxílio de uma agulha pode ser feita sobre a pele do animal e observar se o estímulo causa sofrimento (GEHA et al, 2008).

2.6.1 Interleucinas e a dor crônica

A correlação entre citocinas inflamatórias e a dor têm sido muito investigadas na Medicina Humana (SUMMER et al, 2008; WOLF et al, 2008; GABAY et al, 2011), podendo-se utilizar suas dosagens como parâmetro para mensuração da presença de estados álgicos (Figura 3).

Dosagens de citocinas pró-inflamatórias podem auxiliar na avaliação dolorosa, pois há uma correlação entre Sistema Nervoso e Imunológico, sendo essencial para instalação e manutenção da dor. Diversas citocinas têm sido investigadas e consideradas fundamentais para a perpetuação dolorosa, como a IL-6 e Fator de Necrose Tumoral Alfa- TNF-a (ANDRADE et al, 2011).

A IL-6 constitui uma citocina com diversas funções, incluindo modulação do SNP e SNC. Já foi comprovado o aumento da citocina na medula espinhal de ratos após lesão de nervos periféricos, causando alodinia térmica, mecânica e hiperalgesia em ratos e humanos (ARRUDA et al, 2000).

Lee et al (2009) referem a redução da alodinia mecânica após administração do reversor da IL-6 em ratos com dor neuropática. Em modelos sem dor prévia, a administração intratecal da IL-6 causou hipersensibilidade semelhante à encontrada em animais com constrição de nervos da coluna.

Outro estudo relacionando a IL-6 e a dor crônica comprovou o aumento da citocina em pacientes vítimas de queimaduras que apresentavam alodinia mecânica, e o antídoto da interleucina, reduziu seus valores e o sintoma de dor neuropática (SUMMER et al, 2008).

A citocina pró-inflamatória TNF-a é bastante citada como fator fundamental na sinalização nociceptiva em seres humanos (ANDRADE et al, 2012). O TNF-a é produzido por uma variedade de células do SNC, incluindo neurônios e células da glia. Através de sua interação com receptores, a citocina serve como gatilho para ativação de outras interleucinas em resposta à injúrias e desempenha papel

fundamental no desenvolvimento e manutenção de estados dolorosos. Descobertas sugerem que o TNF-a pode agir diretamente sobre neurônios aferentes primários, induzindo hipersensibilidade, sendo também facilitador da transmissão sináptica do glutamato (MARTUSCELLO et al, 2012). Sua ação no cérebro, especialmente no hipocampo está relacionada ao desenvolvimento de dor crônica (JIA et al, 2007).

Jia et al (2007) concluíram que a manifestação da dor crônica e neuropática estão diretamente relacionadas à altas taxas de TNF-a. Em seu estudo, a expressão do gene TNF foi infundida no hipocampo de ratos e os animais foram avaliados em relação á dor, demonstrando o desenvolvimento de hiperalgesia e alodinia térmica e mecânica.

2.7 ADJUVANTES EM CÃES

O uso de agentes não-opióides como analgésicos é cada vez mais freqüente. Fármacos que possuíam outras finalidades que não o alívio da dor vêm ganhando espaço nessa área, ao serem observadas por estudiosos semelhanças entre a fisiopatogenia de afecções como epilepsia e depressão com a dor crônica e crônica neuropática (SAKATA; ISSY, 2004; DRUMMOND; ALEXANDRE, 2006; ETTINGER; ARGOFF, 2007)

Conforme já citado anteriormente, a dor crônica e neuropática apresentam características que dificultam seu tratamento, sendo pobre a resposta frente à administração de analgésicos convencionais. Pacientes beneficiados com adjuvantes, em seu tratamento, mesmo em doses reduzidas, têm seu apetite, qualidade do sono melhorados e protocolo analgésico potencializado (CARDENAS, 2002).

Em consenso realizado pela Sociedade Canadense para o Estudo da Dor, foi postulado que os anticonvulsivantes e os antidepressivos devem constituir a primeira linha de tratamento no tratamento da dor crônica neuropática (MOULIN et al, 2007), corroborando com Finnerup et al (2005).

Os anticonvulsivantes mais utilizados atualmente em humanos para alívio da dor crônica neuropática e não-neuropática são a gabapentina e a pregabalina (FINNERUP et al, 2005).

2.7.1 Gabapentina

A gabapentina tem sido muito estudada em pacientes com dores crônicas, demonstrando-se eficaz no alívio de sintomas como hiperalgesia e alodinia, melhorando a qualidade de vida e do sono em humanos (FINNERUP et al, 2005).

O mecanismo pelo qual a gabapentina alivia a dor ainda não foi totalmente elucidado, porém, há indícios que eles interagem com receptores NMDA, antagonizando-os e também o faça com canais iônicos, modulando a permeabilidade da membrana a íons sódio (NA), cálcio (CA) e potássio (K), estabilizando a membrana neuronal e, reduzindo a transmissão sináptica nos gânglios da raiz dorsal da medula espinhal, potencializando a ação inibitória do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) e bloqueando a atividade anormal de fibras simpáticas pós-ganglionares (LEBRE et al, 1995; LASCELLES, 2005; FINNERUP et al, 2005; PELLOSO, 2005; ETTINGER, ARGOFF, 2007; SAKATA; VLAINICH, 2008). Seu efeito adverso mais observado em Medicina Veterinária é a sonolência.

Pelloso (2005) ressalta a segurança da gabapentina em humanos no tratamento da dor neuropática e a ausência de interação do fármaco com outros medicamentos, além de não oferecer ao paciente alterações hematológicas ou hepáticas. Em cães, o medicamento é metabolizado rapidamente via esterase hepática. Lascelles (2005) relata que seu uso oferece propriedades analgésicas quando administrado 2 ou 3 vezes ao dia.

A gabapentina foi introduzida na Medicina Veterinária como anticonvulsivante. No cão é metabolizada via esterase hepática e eliminada pelos rins (LASCELLES, 2005).

Estudos em cobaias comprovam que a gabapentina reduz consideravelmente os sintomas da dor neuropática como hiperalgesia e alodinia (MAO, 2000).

Em ratos, a gabapentina administrada pela via oral ou intratecal inibe a transmissão da dor inflamatória e reduz hiperalgesia causada por injúria nervosa periférica e queimadura (GAYNOR, 2009).

No Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos da Universidade de São Paulo (ADCP-USP), o fármaco foi introduzido na rotina desde 2004 como parte de protocolos para alívio da dor crônica de diversas etiologias, melhora da qualidade de

vida de pacientes, do apetite e sono, obtendo-se sucesso na grande maioria dos casos, raramente apresentando efeitos adversos (FLÔR et al, 2009).

A dose da gabapentina preconizada por Tranquilliet al (2005) para animais da espécie canina é de 5-10 mg/kg, em administrações a cada 12 horas.

2.7.2 Amitripltilina

O uso dos antidepressivos tricíclicos vem sendo extrapolado para pacientes que sofrem de síndromes dolorosas crônicas e neuropáticas, constituindo a primeira categoria de medicação a comprovar eficácia no alívio da dor crônica em experimentos contra o placebo (DWORKIN, 2003).

Classificados de acordo com a sua estrutura básica, os antidepressivos tricíclicos são semelhantes estruturalmente à outros fármacos adjuvantes, como a carbamazepina (SINDRUP, 2003).

Ultimamente, na Medicina Humana, seus representantes mais utilizados em casos de dor persistente são a amitriptilina e a nortriptilina (MARTINS; SOUTO, 2011).

Em seres humanos, a potência dos antidepressivos tricíclicos no bloqueio da recaptação da serotonina varia e a maioria apresenta alguma interferência no bloqueio da recaptação da dopamina (PELLOSO, 2005).

A amitriptilina tem como principal mecanismo de ação a inibição da recaptação de serotonina no corno dorsal da medula espinhal, onde se dá a primeira sinapse do neurônio aferente. Além disso, alteram a sensibilidade do receptor adrenérgico e possuem ações anticolinérgicas (LEBRE et al, 1995). Seu emprego significa portanto, uma redução da sobrecarga de informação que a via aferente conduzirá ao cérebro para posterior decodificação. Seus efeitos adversos são relacionados principalmente à ação colinérgica como sonolência, implicando seu emprego principalmente à noite (MACIEL, 2004) e bradicardia sinusal, mesmo em doses terapêuticas (LEBRE et al, 1995).

Em estudo comparando a amitriptilina à gabapentina, o antidepressivo demonstrou analgesia superior no controle da dor neuropática no maxilar de um cão (CASHMORE et al, 2009).

Utilizado no Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos da FMVZ-Universidade de São Paulo desde 2004 com grande aceitação, possui fácil acesso aos proprietários e baixo custo e fácil administração. Em estudo realizado com 27 cães em terapia com amitriptilina devido ao diagnóstico de dor moderada a intensa, com presença de alodinia e lambedura do local afetado, permitiu aos autores a conclusão de que o fármaco é eficaz como adjuvante analgésico, ocorrendo remissão dos sintomas clínicos da dor em 70,37% dos casos, verificado logo no primeiro retorno, apresentando após esse período alodinia de grau leve ou ausência do sintoma (FLÔR et al, 2009).

A dose da amitriptilina preconizada por Tranquilliet al (2005) para animais da espécie canina é de 0,5-2 mg/kg, um única administração diária, podendo ser extrapolada para administração a cada 12 horas.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a eficácia e segurança do uso da amitriptilina e dagabapentina no controle da dor causada por qualquer doença crônica não-oncológica que culmine com processo álgico em cães.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar se a administração dos fármacos analgésicos afeta a qualidade de vida dos animais;
- Analisar as principais alterações comportamentais relatadas pelos proprietários de cães com dor crônica neuropática não-oncológica e suas possíveis alteraçõesfrente ao emprego dos analgésicos propostos.

MATERIAL E MÉTODO

4 MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela comissão de ética no uso de animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, estando de acordo com os princípios éticos de experimentação animal (Apêndice D). Os proprietários foram previamente informados a cerca do objetivo do tratamento proposto, devendo assinar documento de consentimento livre e esclarecido, conforme modelo em anexo (apêndice E).

4.1 ANIMAIS

Foram estudados animais da espécie canina, machos ou fêmeas, de diferentes raças e idades encaminhados ao Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos do Serviço de Anestesia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, a partir de janeiro de 2011, até agosto de 2012.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO

- -Cães com dor crônica neuropática não-oncológica, baseado em resultados obtidos através do exame clínico:
- Cães portadores de grau leve a moderado de dor, classificados pela ENV até
 6 na opinião do pesquisador e presença de alodinia (ao menos +), avaliada
 pelo pesquisador.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA ANÁLISE DA TERAPÊUTICA

- -Cães agressivos que não permitiram avaliação do pesquisador;
- -Cães que não foram medicados corretamente pelo proprietário;
- -Cães de proprietários com impossibilidade em retornar ao Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos 30 dias após o início da terapia com o fármaco preconizado, com grau de escolaridade insuficiente para compreender a avaliação da dor e o questionário de qualidade de vida e que não estivessem familiarizados com os hábitos e comportamento do animal em estudo;

- -Cães previamente medicados com opióides prescritos pelo clínico responsável;
- -Cães que apresentaram efeitos colaterais mediante o emprego dos fármacos, necessitando de alteração no protocolo antiálgico;
- -Cães que apresentaramcontra-indicações ao uso dos fármacos propostos, tais como hepatopatias, nefropatias ou cardiopatias.
- -Uma vez que a via de administração preferencial é a via oral, cães que apresentarem vômito ou qualquer dificuldade de deglutição não serão incluídos no projeto;
- -Cães pertencentes a proprietários que não são capazes de avaliar a dor de seu animal:
- -Impossibilidade de custeio do tratamento por parte do proprietário.

4.4 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Após a realização da avaliação física, quantificação e localização do quadro álgico, os animais foram submetidos à coleta de sangue para avaliação laboratorial. Em seguida, foi instituído o tratamento proposto de acordo com sorteio prévio e que consistiu de amitriptilina (Grupo A) ou gabapentina (grupo G), nas doses de 1 mg/kg e 10 mg/kg respectivamente administrados pela via oral, durante 30 dias. Semanalmente os animais foram reavaliados até o tratamento completar 30 dias quando foi realizada nova avaliação laboratorial. Em todos os retornos foram avaliados escores de dor na ENV, exame físico, avaliando-se frequências cardíaca e respiratória, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas, grau de hidratação, qualidade do pulso femoral e temperatura retal. Palpação detalhada foi realizada na área lesionada e áreas próximas, até 20 centímetros da lesão, afim de quantificar a alodinia e sua possível remissão. Na anamnese, investigou-se à respeito de alterações comportamentais (item 5.1) e ocorrência de efeitos adversos tais como sonolência, êmese ou diarréia. Questionário de qualidade de vida também foi preenchido nos 4 momentos (Apêndice F).

Todos os proprietários foram informados que o principal objetivo do tratamento seria o alívio da dor e dos principais sintomas apresentados pelo

animal, tendo como meta a preservação da QV. Nos animais portadores de comorbidades, as demais medicações foram mantidas de acordo com o tratamento prescrito pelo clínico responsável pelo caso.

Todos os proprietários receberam um quadro com os horários dos medicamentos na intenção de proporcionar melhor compreensão da terapia proposta.

A não melhora no quadro da dor superior a 30% e permanência da alodinia foram critérios indicativos para inclusão de outro agente farmacológico, não excluindo o animal do estudo. O fármaco dipirona na dose de 25 mg/kg a cada 8 horas, até novas recomendações, pela via oral foi selecionado para o resgate e, introduzido somente após o sétimo dia de tratamento, respeitando o período de latência da gabapentina ou amitriptilina.

4.4.1 Avaliação da dor e da qualidade de vida

4.4.1.1 ENV

Para quantificar a dor, empregou-se a ENV onde o pesquisadoratribuiu uma nota de zero a dez, onde zero significa ausência de dor e dez a pior dor imaginável.

4.4.1.2Alodinia

A presença da alodinia foi considerada quando houvesse pelo menos 3 dos sintomas citados a seguir:

- -hiperalgesia local, avaliada por meio de estímulo promovido pelo leve toque de uma agulha 30x7 hipodérmica no local da lesão;
- -hiperalgesia em regiões secundárias à lesão (até 20 centímetros de distância do local da lesão);
- -alodinia térmica (determinada diante da reação do paciente ao leve contato de algodão embebido em álcool);
- -alodinia mecânica (diagnosticada observando-se a reação do animal frente à estímulos inócuos como o tato, realizados pelo avaliador);

-lambedura da região lesada ou próxima à ela e lesão localizada ao redor de plexos nervosos como a medula espinhal.

A intensidade da alodiniaé expressada em forma de "+", variando entre + a ++++, dependendo da reação observada e consistindo em quanto maior a reação dolorosa frente ao estímulo, maior o número de +. À medida em que o animal reage aos estímulos realizados pelo pesquisador, a alodinia é quantificada em:

- -+ em animais que apresentam discreta reação à manipulação da área lesada, como um reflexo de panículo;
- -++ para animais que apresentam moderada reação à manipulação da área lesada, reflexo de panículo presente;
- -+++ em casos de animais que demonstram incômodo excessivo frente à palpação realizada pelo pesquisador tais como meneios de cabeça, podendo ocasionalmente esquivar-se na tentativa de evitar a palpação;
- -+++ quando o animal movimenta bruscamente a cabeça e membros na tentativa de esquivar-se do estímulo.

4.4.1.3 Avaliação da Q/V

A avaliação da QV foi realizada semanalmente pelo proprietário através de um questionário de avaliação de QV com modelo em anexo, validado para uso em cães com dor secundária ao câncer (YAZBEK, FANTONI, 2005). O questionário contém 12 perguntas com 4 opções de resposta, variando de zero a 3 cada, onde zero significa a pior QV e 36 a melhor QV. Na escala são avaliados parâmetros como: apetite, dor, alterações comportamentais (temperamento e interação com as pessoas da casa), qualidade do sono, hábitos de higiene, defecação, presença de vômito, cansaço e disposição para brincadeiras.

4.4.1.4 Alterações comportamentais

Os proprietários foram solicitados a responder aos seguintes questionamentos: Desde que está com dor, seu animal apresentou aumento, diminuição ou não apresentou alteração em relação a: ansiedade (inquietude, agitação), alegria, apatia, carência (dependência do proprietário), medo, docilidade (menor agressividade), agressividade, mobilidade (claudicação, dificuldade em sentar e levantar-se), disposição para brincadeiras, sono, apetite, sociabilidade (tendência em isolar-se), automultilação (WITHROW, 2001).

4.5 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Foi realizada avaliação laboratorial para verificação do estado de saúde do animal, a saber: hemograma, contagem de plaquetas, proteína total, albumina, FA, ALT, uréia, creatinina, sendo admitidos cães com valores laboratoriais dentro danormalidade para a faixa etária. Para determinação dos níveis de citocinas, amostras de sangue foram coletadas por meio de punção na veia jugular. Imediatamente após, as amostras foram centrifugadas a 2.500 G por 10 minutos em centrífuga refrigerada a 4 graus C, e os soros congelados a -80 graus C para posterior processamento. A concentração sérica de IL-6 e TNF-α foram determinadas, em duplicata, pela técnica de Elisa (enzymelinkedimmunosorbentassay), utilizando-se placas de sensibilidade com microtúbulos e tampão contendo anticorpo monoclonal para a citocina específica para a espécie canina, com o kit comercial Duoset [®].

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis obtidas foram confrontadas estatisticamente através de provas não paramétricas, utilizando-se para tal análise o teste de Wilcoxonatravés de programa de computador (SPSS) para comparação dos valores obtidos nos diferentes tempos de observação, e ANOVA para dados paramétricos. Foi estabelecido o grau de significância de 5% (p<0,05).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 18 animais da espécie canina portadores de dor crônica não-oncológica, 12 machos (66,66%) e 6 fêmeas (33,33%), no período de janeiro de 2011 a agosto de 2012. Cães pesando entre 5,2 e 50 kg, com idade entre 7 a 13 anos foram os de maior freqüência porém, animais a partir dos 2 anos foram incluídos. As raças mais freqüentes foram os cães sem raça definida, seguida de Pastor Alemão, Labrador, Poodle, Rotweiller, Dogue Alemão e Bulldogue Francês. Dentre as patologias apresentadas, estão adisplasiacoxo-femoral bilateral com ou sem presença de artrose local (9 cães), fratura de vértebras (3 animais), osteofitos articulares (2 animais), redução de espaço intervertebral (2 cães), artrose de articulação femoro-tíbio-patelar (1 animal) e poliartrite (1 animal). Os animais do quadro 1 pertencem ao grupo tratado com gabapentina e os do quadro 2 com amitriptilina

Quadro 1- Sexo, peso, idade, raça e patologias apresentadas pelos 9 cães tratados com gabapentina durante o estudo

	Animal	Sexo	Peso (kg)	Idade (anos)	Raça	Patologia
1	Kurt	М	38	8	Pastor Alemão	DCF Bilateral
2	Pity	F	5.2	6	Poodle	Poliartrite
3	Colt	М	20	13	Pastor Alemão	DCF/Artrose Bilateral
4	Xuxa	F	13.5	2	SRD	Fratura Sacrococcígea
5	Sheike	М	43.7	11	Labrador	Osteofito Escapular D
6	Black	М	5.6	14	Poodle	Osteofito Escapular Bilateral
7	Preto	М	14	12	SRD	Redução EIV
8	Gordo	М	33	7	Bulldog Inglês	DCF/Artrose Bilateral
9	Charlie	М	16.8	3	SRD	Fratura Vértebra S3
	Média/ DesvioPadrão		21.08± 22.61	8.44± 5.55		

Quadro 2- Sexo, peso, idade, raça e patologias apresentadas pelos 9 cães tratados com amitriptilina durante o estudo

	Animal	Sexo	Peso (kg)	Idade (anos)	Raça	Patologia
1	Charlie	М	16.8	3	SRD	Fratura vértebra S3
2	Mário	M	37	6	Labrador	Osteofito Art. Femoro-Tíbio-Patelar E
3	Mel	F	23.8	13	SRD	Artrose Femoro- Tíbio-Patelar
4	Kurt	М	50	8	Pastor Alemão	DCF/Artrose Bilateral
5	Pituca	F	39	10	Labrador	Redução EIV
6	Apolo	М	33	7	Rottweiller	DCF Bilateral
7	Luthor	М	50	12	Rotweiller	DCF/Artrose Bilateral
8	Lau	F	45	7	Dogue Alemão	DCF/Artrose Bilateral
9	Nina	F	25	13	SRD	DCF Bilateral
	Média/ DesvioPadrão		35.55± 18.75	8.77± 5.77		

5.1 ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS

As principais alterações comportamentais relatadas pelos proprietários no momento da instituição da terapêutica com o adjuvante (na primeira consulta) foram dor, redução da mobilidade, da alegria, claudicação, redução da disposição para brincadeiras, do apetite, do interesse, da sociabilidade dentre outras demonstradas no quadro 3.

Quadro 3- Alterações comportamentais apresentadas pelos 18 cães participantes do estudo na primeira consulta

Sintomas	Número de animais	%
Redução da mobilidade	13	72.22
Apatia	9	50
Redução da disposição para brincadeiras	8	44.44
Redução do apetite	5	27.77
Redução da sociabilidade	5	27.77
Agressividade	4	22.22
Redução da alegria	3	16.66
Carência	2	11.11
Ansiedade	2	11.11

Redução da curiosidade	1	5.55
Automultilação	1	5.55

Em relação às alterações comportamentais apresentadas após o tratamento, melhora da mobilidade, aumento da alegria e disposição para brincadeiras foram as mais citadas pelos proprietários dos animais incluídos nos 2 grupos, sendo demonstrado no quadro 4 os animais tratados com gabapentina e no quadro 5 cães que receberam amitriptilina como terapia.

Dentre os animais tratados com gabapentina, 4 (44.44%) demonstraram melhora na mobilidade, sendo que em 3 desses cães, esta foi significativa. 1 animal (11.11%) demonstrou-se menos apático durante a terapia, 1 (11.11%) mais disposto para brincadeiras, 1 (11.11%) mais sociável, 2 (22.22%) menos agressivos e 1 paciente (11.11%) apresentou-se mais curioso durante o estudo.

Quadro 4- Alterações comportamentais apresentadas antes e após o tratamento dos animais tratados com gabapentina

	Altanaa 2 aa aanan antany ta'a	,		
Animais	Alterações comportamentais apresentados antes do tratamento	Alterações comportamentais apresentadas após o tratamento		
1	Redução da mobilidade, da alegria, da disposição para brincadeiras, do apetite, da sociabilidade	Discreta melhora da mobilidade e do apetite. Redução da alegria, da disposição para brincadeiras e da sociabilidade		
2	Redução da mobilidade, do apetite, da disposição para brincadeiras, apatia, agressividade	Melhora significativa da mobilidade, da disposição para brincadeiras, ausência de apatia e de agressividade		
3	Redução da mobilidade, da disposição para brincadeiras, da sociabilidade, apatia, agressividade	Redução da mobilidade, da disposição para brincadeiras, da sociabilidade, do interesse, apatia, agressividade		
4	Agressividade	Episódios raros de agressividade		
5	Redução da mobilidade, apatia	Animal move-se normalmente, alegria		
6	Redução da mobilidade, da disposição para brincadeiras, do apetite, apatia, ansiedade	Redução da mobilidade, da disposição para brincadeiras, do apetite, apatia. Menor ansiedade		
7	Redução da mobilidade, da disposição para brincadeiras, carência, apatia	Redução da mobilidade, da disposição para brincadeiras, carência, apatia		

8	Redução da mobilidade, da curiosidade, do apetite, da sociabilidade, apatia	Melhora significativa na mobilidade, no apetite, menor apatia, maior sociabilidade e curiosidade
9	Ansiedade	Ansiedade

Dentre os animais tratados com amitriptilina, a melhora na mobilidade foi relatada por 4 animais (44.44%), sendo que em 3 deles esta foi significativa. Apresentaram-se mais dispostos para brincadeiras 3 animais (33.33%), 1 cão demonstrou-se menos agressivo (11.11%), 1 mais alegre (11.11%) e 1 paciente (11.11%) ausência de automultilação.

Quadro 5- Alterações comportamentais apresentadas antes e após o tratamento dos animais tratados com amitriptilina

Animais	Alterações comportamentais apresentadas antes do tratamento	Alterações comportamentais apresentadas após o tratamento		
1	Automultilação	Ausência de automultilação		
2	Redução da mobilidade e da disposição para brincadeiras	Discreta melhora da mobilidade, maior disposição para brincadeiras		
3	Redução da mobilidade, da alegria, agressividade	Movimenta-se normalmente, mais alegre, episódios raros de agressividade		
4	Apatia	Apatia		
5	Redução da mobilidade, da sociabilidade, apatia	Melhora significativa na mobilidade, maior disposição para brincadeiras		
6	Redução da mobilidade, da alegria	Redução da mobilidade, da alegria		
7	Redução da mobilidade, apatia, agressividade, aumento do sono	Redução da mobilidade, apatia, agressividade, aumento do sono		
8	Redução da disposição para brincadeiras, da curiosidade, do apetite, da sociabilidade	Redução da disposição para brincadeiras, da curiosidade, do apetite, da sociabilidade		
9	Redução da mobilidade, carência, apatia	Melhora significativa na mobilidade, mais alegre e maior disposição para brincadeiras		

5.2 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

Em relação aos valores obtidos em exames laboratoriais como hemograma completo, bioquímica hepática e função renal de animais dos 2 grupos, nenhuma alteração foi digna de nota ao confrontar-se os resultados

antes e após o tratamento em ambos os grupos (Quadros 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13).

Quadro 6- Valores do eritrograma dos animais pertencentes ao grupo gabapentina nos momentos 1 e 4.

Animal	He/M1	He/M4	Hb/M1	Hb/M4	Ht/M1	Ht/M4
	(milh/mm3)	(milh/mm3)	(g%)	(g%)	%	%
1	5.7	5.6	13.8	13.4	37	38
2	7.9	8.2	18.7	19.6	56	59
3	5	5.6	11	12.9	35	37
4	6.9	7.6	15.7	17	48	51
5	8.1	7.9	17.7	16	51	52
6	7.5	7.6	16.5	16.3	50	48
7	6	5.4	14	11.2	39	36
8	7.8	7.5	14	13.9	38	38
9	7.6	7.8	16	15.9	48	42
Média/	6.94 ±	7.02 ±	15.26±	15.1 ±	44.6 ±	44.55±
Desvio Padrão	1.24	1.17	2.07	4.46	11.33	14.44

Quadro 7- Valores do leucograma dos animais pertencentes ao grupo gabapentina nos momentos 1 e 4

Animal	Leuc/M1	Leuc/M4	Plaq/M1	Plaq/M4
	(mm3)	(mm3)	(mm3)	(mm3)
1	14.100	15.700	477.000	494.000
2	8.500	14.000	410.000	447.000
3	18.000	15.700	341.000	401.000
4	13.300	10.600	281.000	201.000
5	16.000	9.900	354.000	449.000
6	6.900	6.800	204.000	330.000
7	9.300	9.400	321.000	413.000
8	9.000	8.900	290.000	260.000
9	8.000	7.600	280.000	240.000
Média/	11.677 ±	10.95 ±	328.66 ±	359.000 ±
Desvio Padrão	8.323	4.74	53	54.88

Quadro 8- Valores da função renal dos animais pertencentes ao grupo gabapentina nos momentos 1 e 4

Animal	Creat/M1	Creat/M4	Uréia/M1	Uréia/M4
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	1	1.2	41.6	42.3
2	0.95	0.8	47.2	41.3
3	0.8	0.8	28.5	31.3
4	0.8	0.5	32	37.6
5	1.2	0.8	43.3	68
6	0.6	1.2	36	67
7	1	0.7	55.6	48.2
8	1	0.9	25	28
9	0.8	0.9	42	44
Média/	0.9 ±	0.83 ±	39 ±	45.05 ±
Desvio Padrão	0.29	0.36	14.02	23.04

Quadro 9- Valores da função hepática dos animais pertencentes ao grupo gabapentina nos momentos 1 e 4

Animal	PT/ M1	PT/ M4	Albumina /M1	Albumina/ M4	ALT/ M1	ALT/ M4	FA/ M1	FA/ M4
	(g/dl)	(g/dl)	(g/dl)	(g/dl)	(u/l)	(u/l)	(u/l)	(u/l)
1	6.3	6.8	2.7	2.1	28.6	29	23.5	17.6
2	7.1	7.6	3.5	3.7	29.3	18.6	21.5	21.6
3	6	6	3.3	3.8	31.4	28.3	91	44.9
4	7	7.6	3.2	3.2	22.8	13.9	57	13.9
5	7.2	7.1	3.4	2.8	31.8	31.1	23	34
6	6.2	6.1	3.4	3.2	51.3	99.6	69	23
7	7.4	7.1	3.5	3.1	73.1	60.4	36.1	74
8	7.2	7	3.5	3.6	30	28	32	30
9	7.1	6.8	3.6	3.1	28	43	27	52
Média/	6.8±	6.9±	3.33 ±	3.24 ±	36.2±	39.0±	42 ±	35±
Desvio Padrão	0.53	0.68	0.63	0.54	36.84	60.35	48.7 6	43.9

Quadro 10- Valores do eritrograma dos animais pertencentes ao grupo amitriptilina nos momentos 1 e 4

Animal	He/M1	He/M4	Hb/M1	Hb/M4	Ht/M1	Ht/M4
	(milh/mm3)	(milh/mm3)	(g%)	(g%)	%	%
1	7.3	7.5	18	16	50	48
2	5	5.3	11	11.7	36	36
3	5.9	5.5	12.8	13.3	41	38
4	4.9	5.3	12	13	37	37
5	6.8	6.3	17	13.9	48	42
6	4.8	5.9	12.1	14	38	39
7	5.2	5.6	14	14	39	39
8	6.4	6.8	14.5	15.4	42	44
9	6.2	5.3	12.1	12.8	37	37
Média/	5.83 ±	5.94 ±	13.72 ±	13.78 ±	40.88 ±	40 ±
Desvio Padrão	1.46	1.55	4.27	2.08	9.11	8

Quadro 11- Valores do leucograma dos animais pertencentes ao grupo amitriptilina nos momentos 1 e 4

Animal	Leuc/M1	Leuc/M4	Plaq/M1	Plaq/M4
	(mm3)	(mm3)	(mm3)	(mm3)
1	9.000	8.000	290.000	250.000
2	18.000	12.000	222.000	300.000
3	11.000	9.900	362.000	479.000
4	11.400	15.200	428.000	302.000
5	10.900	8.900	383.000	440.000
6	16.900	22.100	304.000	325.000
7	13.400	14.000	358.000	323.000
8	19.300	28.300	400.000	389.000
9	18.100	22.000	235.000	209.000
Média/	14.33 ±	15.600 ±	331.33 ±	335.22 ±
Desvio Padrão	5.07	12.7	96.67	143.77

Quadro 12- Valores da função renal dos animais pertencentes ao grupo amitriptilina nos momentos 1 e 4.

Animal	Creat/M1	Creat/M4	Uréia/M1	Uréia/M4
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	0.9	0.8	50	48
2	1.1	1.2	29	45
3	1.3	1.2	34	52
4	1.4	1.1	41	38
5	0.7	0.7	29	42
6	0.8	0.6	25	36
7	0.8	0.7	33	40

8	0.6	0.6	34	29
9	8.0	0.8	55	43
Média/	0.93 ±	0.85 ±	36.66 ±	41.44 ±
Desvio Padrão	0.46	0.34	13.33	6.55

Quadro 13- Valores da função hepática dos animais pertencentes ao grupo amitriptilina nos momentos 1 e 4

Animal	PT/ M1	PT/ M4	Albumina/ M1	Albumina/ M4	ALT/ M1	ALT/ M4	FA/ M1	FA/ M4
	(g/d l)	(g/d l)	(g/dl)	(g/dl)	(u/I)	(u/l)	(u/l)	(u/l)
1	7	7.2	3.8	3.5	42	44	25	23
2	6.2	6.7	3.2	3.1	50	42	40	60
3	7.3	7	3.3	3.5	77	53	100	107
4	6.2	6.2	3.2	3	23	21	21	24
5	6	6.2	3.2	3.3	40	38	46	44
6	7.1	7.3	3.2	2.3	15	15	43	52
7	6.4	6.6	2.5	3.1	51	49	73	68
8	7.1	7.7	3.3	2.7	21	27.1	65	90
9	8.5	7.1	2.2	2.4	9	25.5	48	30
Média/	6.8±	6.8±	3.1 ±	2.98 ±	36 ±	34.9±	51 ±	57 ±
Desvio Padrão	1.63	0.81	0.7	0.51	13.5	9.04	48.7	49.4

5.3 EFEITOS ADVERSOS DA TERAPIA

Os efeitos adversos apresentados pelos animais durante o tratamento foram: êmese (1 animal do grupo gabapentina), diarréia (1 animal do grupo gabapentina e 1 do grupo amitriptilina), e hiporexia (1 animal do grupo amitriptilina).

5.4 AVALIAÇÃO DA DOR

5.4.1 ENV

Em relação à avaliação da dor, os valores da ENV foramatribuídos pelo pesquisador e, avaliados semanalmente, nas 4 semanas em que perdurou o estudo. De acordo com a avaliação do pesquisador, a média de dor no

momento da instituição da terapêutica com gabapentina foi de 4.33 ± 1.6 e, ao final to tratamento foi de 3 ± 1.309 entretanto, dos 9 animais pertencentes ao grupo, 4 apresentaram melhora da dor na ENV, quando comparou-se o M1 e o M4. Expostos na tabela 1 encontram-se os valores da ENV nos 4 momentos avaliados pelo pesquisador para o grupo gabapentina. Estatisticamente, não houve significância para estes valores (p = 0,424).

Tabela 1- Valores da ENV atribuídos pelo pesquisador nas 4 semanas de tratamento para o grupo gabapentina

Animal	M1	M2	М3	M4	Média/Desvio Padrão
1	4	5	3	3	3.75 ± 1.25
2	4	5	3	2	3.5 ± 1.5
3	4	2	1	2	2.25 ± 1.75
4	1	1	3	3	2 ± 1
5	6	3	2	2	3.25 ± 2.75
6	4	4	4	5	4.25 ± 0.75
7	5	6	6	5	5.5 ± 0.5
8	4	3	3	5	3.75 ± 1.25
9	2	2	2	2	2
Média/	4.66±	3.44±	3±	3.22±	2.36±
Desvio Padrão	2.66	2.55	3	1.78	1.89

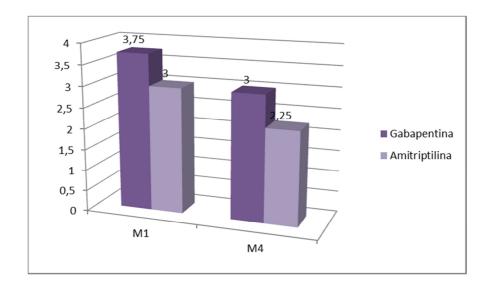
Estatisticamente, os valores da ENV no grupo amitriptilina também não possuem significância (p= 0.205) entretanto, verificou-se que dos 9 animais tratados, 6 obtiveram redução dos escores de dor na ENV. A média de dor avaliada pelo pesquisador no momento 1 foi de 3.33 ± 1.66 e, ao término do período de avaliação foi de 2.66 ± 3.33 .

Tabela 2- Valores da ENV	atribuídos pelo	pesquisador	nas 4	semanas	de	tratamento	para o
grupo amitriptilina	l						

Animal	M1	M2	М3	M4	Média/Desvio Padrão
1	2	1	1	0	1 ± 1
2	5	3	2	3	3.25 ± 1.75
3	3	5	2	2	3 ± 2
4	4	5	3	4	4 ± 1
5	6	5	3	4	4.5 ± 1.5
6	3	4	5	6	4.5 ± 1.5
7	2	1	1	0	1 ± 1
8	1	2	2	3	2 ± 1
9	4	2	2	2	2.5 ± 1.5
Média/ Desvio Padrão	3.33 ± 1.66	3.11 ± 1.88	2.33 ± 2.66	2.66 ± 3.33	2.06± 2.43

Quando comparados os 2 grupos, não houve significância estatística (p=0.290). Em relação aos momentos p= 0.070 (Gráfico 1).

Gráfico 1- Média dos escores de dor demonstrados na ENV durante o tratamento com gabapentina e amitriptilina nos momentos 1 e 4.



5.4.2 Questionário de Q/V

Ainda sobre a avaliação da dor, nenhum proprietário apresentou dificuldade em utilizar, semanalmente, o questionário de qualidade de vida, nas 4 semanas de estudo. De acordo com a avaliação do proprietário, escore de qualidade de vida na primeira abordagem, antes da instituição da terapia foi de

22.11 \pm 8.88 no momento 1 e 25.88 \pm 7.11 para o grupo gabapentina, lembrando que a nota máxima é 36, indicando a melhor qualidade de vida possível (Quadros 18 e 19).

Para o grupo gabapentina, os valores da qualidade de vida atribuídos semanalmente, apresentaram diferença estatística entre o M1 e M4, com p= 0.005. O M4 foi diferente do M1, ambos com p<0.05. Os outros momentos não diferiram entre si.

Quadro 14- Valores atribuídos no questionário de Q/V para os animais do grupo gabapentina

Animal	M1	M2	М3	M4	Média/Desvio Padrão
1	21	19	23	25	22 ± 3
2	29	30	30	30	27.25 ± 2.75
3	13	15	22	26	19 ± 7
4	25	22	24	26	24.25 ± 2.25
5	23	25	27	28	25.75 ± 2.25
6	16	17	13	15	15.25 ± 2.25
7	26	25	26	28	26.25 ± 1.75
8	15	18	22	22	19.25 ± 4.25
9	31	31	33	33	32 ± 1
Média/ Desvio Padrão	22.11 ± 8.88	22.44 ± 8.55	24.44 ± 8.55	25.88 ± 7.11	18± 8.25

No grupo dos animais tratados com amitriptilina, a média de dor apresentada no questionário de qualidade de vida no M1 foi de 23.22 ± 7.77 no M1 e 27.11 ± 6.88 . Segundo os valores apresentados no quadro 19, houve diferença estatística significativa entre os momentos 1 e 4 (p< 0.05). Os outros momentos não diferiram entre si.

Quadro 15- Valores atribuídos no questionário de Q/V para os animais grupo amitriptilina

Animal	M1	M2	М3	M4	Média/Desvio Padrão
1	28	29	32	32	30.25 ± 2.25
2	21	23	23	22	22.25 ± 1.25
3	20	22	25	24	22.75 ± 2.25
4	24	25	31	33	28.25 ± 4.25
5	27	32	34	34	31.75 ± 6.75
6	12	16	18	24	17.5 ± 6.5

7	24	20	20	23	21.75 ± 1.75
8	31	32	28	29	30 ± 2
9	22	24	24	23	23.25 ± 1.25
Média/	23.22 ±	24.77 ±	26.11 ±	27.11 ±	18.27±
Desvio Padrão	7.77	7.22	7.88	6.88	11.98

Quando comparados os grupos, não houve significância estatística (p=0.523) (Gráfico 2), mas entre os momentos 1 e 4 houve, pois p<0.001.

30
25
20
25
20
30
30
4
Gabapentina
10
5
0

M4

Gráfico 2- Média dos valores da Q/V apresentados durante tratamento com gabapentina e amitriptilina nos momentos 1 e 4.

5.4.3 Avaliação da Alodinia

M1

Ainda a respeito da avaliação clínica da dor, a alodinia foi avaliada pelo pesquisador nos 4 momentos referentes às 4 semanas da pesquisa. Para os animais pertencentes ao grupo gabapentina, o teste aplicado não demonstrou relevância estatística entre os momentos (p= 0.391).

Quadro 16- Resultados da avaliação da alodinia expressos em + para os animais do grupo gabapentina

Animal	M1	M2	М3	М4
1	++	++	++	++
2	++	+	++	+
3	+++	++	++	+
4	+	+	++	++

5	+++	++	++	+
6	+++	++	++	+++
7	++	+++	++++	+++
8	+			
9	++	+	+	+++

Em relação aos animais tratados com amitriptilina, houve diferença estatística entre os momentos 1 e 4 (p=0.003). M3 também diferiu do M1 (p<0.05). Sobre a comparação entre os 2 grupos, não verificou-se diferença estatística entre os momentos inicial e final. O momento 4 foi diferente do 1 (p<0.05). Os demais momentos não foram diferentes entre si.

Quadro 17- Resultados da avaliação da alodinia expressos em +para os animais do grupo amitriptilina

Animal	M1	M2	М3	M4
1	++	++	+	+
2	++	+	++	++
3	+++	+++	++	+
4	++	+	+	+
5	++	+	+	+
6	++	++	++	++
7	+	+	+	+
8	+	+		
9	+++	++	+	+

Quando comparados os 2 grupos, não verificou-se diferença estatística entre os momentos 1 e 4, onde p= 0.262 (Gráfico 1). Em relação aos momentos, houve variação estatística (p=0.014) (Gráfico 3).

Gabapentina Amitriptilina

++
1,8+
1,6+
1,4+
1,2+
+
0,8+
0,6+
0,4+
0,2+
0
M1
M4

Gráfico 3- Média dos escores de alodinia apresentados durante o tratamento com gabapentina e amitriptilina em M1 e M4.

5.4.4 Resgate Analgésico

Sobre a necessidade de resgate analgésico, apenas os animais de número 4, 6 e 7 do grupo gabapentina foram medicados com dipirona na dose de 25 mg/kg a cada 8 horas, desde o 7º. dia de tratamento até o fim do estudo. Não foi observada melhora nesses cães.

5.5 CITOCINAS

No que diz respeito aos valores dascitocinas, não foi observada diferença significativa dos valores do TNF-α entre os grupos (5 animais de cada grupo apresentaram remissão dos valores da citocina após o tratamento). Em relação à IL-6, pode-se observar que o decréscimo de seus valores ocorreram concomitantemente à melhora clínica do animal na maioria dos casos, corroborando com a melhora nos escores da ENV, qualidade de vida e alodinia. Dentre os grupos, os animais tratados com amitriptilina apresentaram maior remissão dos valores da IL-6 (4 cães) que os do grupo gabapentina (2 cães).

As alterações que ocorreram nos valores do TNF-α antes e após o tratamento com a gabapentina não foram significativas estatisticamente (p= 0.742).

5.5.1 TNF-α

Quadro 18- Valores séricos do TNF-q antes e após o tratamento com gabapentina

ANIMAL	TNF- α antes	TNF- ạ após
1	0.842	0.698
2	1.138	1.597
3	36.16	34.28
4	1.991	1.754
5	97.39	77.55
6	1.13	1.912
7	6.27	11.39
8	1.991	1.366
9	1.597	1.214
Mediana	1.991	1.754
Valor Mínimo	1.136	1.290
Valor Máximo	51.468	22.835

Em animais tratados com amitriptilina, não houve relevância estatística entre os momentos referentes aos valores do TNF- α (p= 0.910).

Quadro 19- Valores séricos do TNF-q antes e após o tratamento com amitriptilina

ANIMAL	TNF-α antes	TNF-
1	1.675	1.597
2	1.29	0.916
3	0.77	1.52
4	1.24	0.842
5	1.675	1.597
6	21.77	45.12
7	1.833	3.389
8	2.312	0.557

9	0.698	2.475
Mediana	1.675	1.597
Valor Mínimo	1.123	0.898
Valor Máximo	7.177	13.822

5.5.2 IL-6

Sobre os valores da IL-6 em cães tratados com gabapentina, os valores da citocina antes e após o tratamento não demonstram significância estatística (p= 0.469).

Quadro 20- Valores séricos da IL-6 antes e após o tratamento com gabapentina

ANIMAL	IL-6 antes	IL-6 após
1	7.507	15.07
2	13.42	7.507
3	106.83	143
4	57.160	84.585
5	1110.14	380,91
6	10.663	12,304
7	8.15	26,17
8	57.160	84.585
9	100.899	147,322
Mediana	57.160	84.585
Valor Mínino	9.407	13.687
Valor Máximo	608.485	264.116

Em relação aos animais tratados com amitriptilina, os valores obtidos da IL-6 não foram suficientes para demonstrar significância estatística (p= 0.469). Não houve significância estatística entre os momentos 1 quando comparados os 2 grupos (p=0.536). Em relação ao M4, p= 0.847.

Quadro 21- Valores séricos da IL-6 antes e após o tratamento com amitriptilina

Animal	IL-6 antes	II- [∵] 6 após
1	159.948	100,896
2	13.42	16,864
3	42.169	27,316

4	11.753	13,42
5	116.681	61.463
6	216.87	463,58
7	116.681	506.985
8	10.124	12.304
9	73.414	61.463
Mediana	116.681	61.463
Valor Mínimo	27.794	16.003
Valor Máximo	817.075	506.985

Ao comparar-se os 2 grupos em relação aos momentos, no M1 não houve diferença estatística (p=0.318). O mesmo ocorreu no M4, com p= 0.613.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O emprego da gabapentina e da amitriptilina foram eficazes em controlar a dor crônica neuropática de origem não-oncológica em cães, haja visto a redução dos escores de dor e da alodinia bem como a melhora da qualidade de vida, sendo opções de fácil acesso e manipulação por parte do proprietário, com um baixo índice de efeitos adversos.

O aumento da expectativa de vida em animais de estimação deve-se à evolução da prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças e tornou a presença de doenças crônicas relacionadas à idade avançada uma rotina do médico veterinário (LESTER; GAYNOR, 2000; WITHROW, 2001).

A crença de que animais não sentem dor, ou que são bastante tolerantes à ela, não precisando de terapia analgésica, atrasou muito as pesquisas, sendo responsável pela escassez de relatos sobre abordagem da dor crônica em medicina veterinária, refletindo um grande descaso com o assunto e desconhecimento das síndromes dolorosas. Em alguns casos onde a dor crônica faz-se presente, o processo de perpetuação nociceptivo poderia ter sido interrompido se oferecido ao animal analgesia adequada enquanto a dor possuía caráter agudo (OTERO, 2005). Este fato pode ser atestado pela ausência de estudos na literatura que avaliam o emprego da gabapentina ou da amitriptilina em cães de forma controlada pelo proprietário como o presente estudo.

Ultimamente, o tratamento da dor ganhou novo enfoque. Com o assunto em voga nas universidades, novos estudos estão surgindo, protocolos analgésicos muitas vezes adaptados de seres humanos estão sendo utilizados, tolera-se muito menos hoje em dia que os animais suportem dor e sofrimento desnecessários. A qualidade de vida de animais portadores de dor crônica tem sido preconizada, não devendo ser poupados quaisquer esforços a fim de que esse aspecto seja realizado em sua plenitude (FANTONI, 2011). Pode-se verificar no presente estudo esta nova conduta em relação à dor em animais, uma vez que os cães com doenças crônicas causadores de dor ainda em estágios leve a moderado foram encaminhados para tratamento no Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos da FMVZ-USP.

Dentre as doenças degenerativas não-oncológicas causadores de dor em cães, podemos citar as afecções do sistema locomotor e doença de disco intervertebral. Segundo Lascelles (2005), cerca de 20% da população de cães possui osteoartrose e, a dor é o principal sintoma apresentado por esses animais, com conseqüente redução da qualidade e expectativa de vida. Pacientes que não beneficiam-se de um protocolo analgésico adequado estão mais suscetíveis ao surgimento de outras afecções causadas pelo estresse prolongado e, descompensação dos sistemas do organismo, culminando muitas vezes com eutanásia precoce.

Em relação às doenças que cursam com grande incidência de dor crônica, displasia coxo-femoral com ou sem artrose da articulação foi a mais observada nos animais do presente estudo (50%), seguida de fratura traumática de vértebras (33.33%), osteofitos articulares (11.11%), redução de espaço intervertebral (11.11%), artrose (5.55%) e poliartrite (5.55%), corroborando com Lascelles (2005), que cita as doenças articulares como as causas mais frequentes de alterações do sistema locomotor em cães, estimando que um em cada cinco animais da espécie canina seja portador de doença articular, tornando imprescindível o alivio da dor e concomitante manutenção da qualidade de vida desses pacientes fora da possibilidade de cura.

Todos os proprietários dos animais participantes do projeto foram interrogados em relação às principais alterações e sinais apresentados pelo cão desde o início da doença, e a redução da mobilidade foi apontada como principal sinal em 72.22% dos casos, corroborando com Wisemanet al (2004), que refere essa alteração como a principal em casos de cães com dor crônica secundária a doença articular. Dentre as outras alterações apontadas pelos proprietários observou-se tristeza, redução da disposição para brincadeiras, redução do apetite, da sociabilidade, do interesse, agressividade, redução da alegria, carência, redução da curiosidade e automultilação. As alterações comportamentais citadas foram encontradas mesmo em animais com escores baixos e moderados de dor, pois, respeitando-se o delineamento do estudo, cães com dor intensa foram excluídos do projeto, demonstrando a grande valia da observação comportamental em pacientes com dor crônica, e notando que elas estão presentes mesmo em casos de dor leve.

O reconhecimento da dor em animais é difícil e muitas vezes frustrante (GAYNOR, 2001). Devido ao fato de que as alterações comportamentais podem somente ser perceptíveis por pessoas familiarizadas com o paciente, o proprietário é ferramenta indispensável para auxiliar o profissional a detectar a presença da dor no animal e a quantificá-la, pois tais alterações são expressas no habitat do paciente, e não durante a consulta com o profissional.

Até o momento não existem escalas para avaliação da dor crônica em cães, somente a indicação de uso da ENV (LESTER; GAYNOR, 2001). O pesquisador atribuiu um valor na escala após palpação da área afetada e ao seu redor. No presente estudo, os cães foram avaliados pelo mesmo pesquisador e proprietário durante todo o tratamento e para análise dos resultados consideraram-se as avaliações da primeira consulta, do primeiro, segundo e terceiro retorno, totalizando trinta dias de estudo. Os retornos semanais permitiram maior troca de informações , maior contato do pesquisador com o animal e proprietário sem por outro lado acarretar demasiado inconveniente pelo excesso de visitas. Entretanto, 15 proprietários não retornaram aos retornos, ocasionando a exclusão do animal do projeto, conforme previamente esclarecido.

Durante a realização desse estudo, utilizou-se também para avaliação da qualidade de vida um questionário contendo 12 perguntas, com 4 opções de respostas, que devem ser preenchidas pelo proprietário do animal. A pontuação varia de 0 a 36, onde 0 significa a pior qualidade de vida imaginável e 36 a melhor. As questões visam investigar se, mesmo com a presença da afecção, o paciente mantém seus hábitos como brincar, higienizar-se, dormir bem, apetite, presença de êmese, cansaço fácil e interação com o proprietário (YAZBEK; FANTONI, 2005). Apesar de o questionário ser validado apenas para cães com câncer, a ferramenta foi extrapolada nesse estudo na tentativa de reduzir a subjetividade da avaliação da dor, além da adequação da terapêutica proposta em cães com dor crônica não-oncológica. Observou-se uma correlação positiva entre as notas aferidas na ENV pelo pesquisador e as respostas referidas pelos proprietários no questionário.

Pode-se questionar a necessidade de um avaliador cego para o tratamento e desconhecido do proprietário do animal. Essa situação seria ideal,

mas difícil e inviável, já que exigiria a presença e avaliação constante do terceiro avaliador em todos os retornos durante a execução de todo o estudo.

O principal motivo de exclusão dos animais foi a desistência e a impossibilidade em retornar semanalmente relatada por muitos proprietários porém, animais com dor intensa (ENV>6), animais que não permitiam avaliação do pesquisador ou portadores de neoplasia também foram excluídos do estudo. Vale ressaltar que nenhum animal encaminhado para o estudo ficou sem tratamento.

Os agentes adjuvantes são fármacos formulados para outras finalidades terapêuticas que não a analgesia, como para o tratamento da depressão e epilepsia mas que possuem ações analgésicas. Os mais utilizados na Medicina são os anticonvulsivantes, antidepressivos, neurolépticos, ansiolíticos e corticóides. Os anticonvulsivantes são indicados para o alívio da dor neuropática quando alodinia e hiperalgesia estiverem presentes. Os antidepressivos tricíclicos também são bastante úteis no tratamento de estados dolorosos crônicos com ou sem envolvimento de neuropatias (FIGUEIREDO; FLÔR, 2011). Em cães, a literatura é escassa quanto ao emprego desses agentes de forma sistemática e padronizada para o tratamento da dor crônica.

A gabapentina e a amitriptilina demonstraram-se fármacos bem tolerados. Os efeitos adversos manifestados foram de pequena monta, apenas 2 animais de cada grupo (22.22%).

Classificando a eficácia do tratamento realizado com a gabapentina e a amitriptilina, foi considerada melhora da dor quando houve diminuição dos escores na ENV em pelo menos 2 pontos ou 20% em relação ao ENV inicial, e ++ ou mais na avaliação da alodinia, melhora insatisfatória nos casos de redução de 1 ou 2 pontos na escala e + na avaliação da alodinia e ausência de melhora quando o valor do ENV inicial foi menor ou igual que o valor final, e a quantidade de + aumentou ou não se alterou ao final do tratamento. Nos animais que sofreram piora do quadro álgico durante o tratamento, foi administrado dipirona 25 mg/kg. Pode-se afirmar que, na opinião do pesquisador houve alívio da dor em 6 animais (66.66%), do grupo gabapentina e 6 animais (66.66%) do grupo amitriptilina. 3 animais do grupo gabapentina necessitaram de associação com dipirona. Nenhum cão do grupo amitriptilina recebeu resgate. Na opinião do proprietário expressa pelo questionário de

qualidade de vida, observou-se que 8 cães do grupo gabapentina (88.88%) foram beneficiados com aumento da qualidade de vida (valores da Q/V final > que no início do estudo) e 1 animal (11.11%) apresentou redução na qualidade de vida. No grupo amitriptilina, 7 animais (77.77%) aumentaram sua qualidade de vida.

Quando comparados os grupos separadamente verifica-se que o grupo amitriptilina apresentou maior índice de melhora clínica, na ENV e no questionário. Com base no alívio da dor e no aumento da qualidade de vida, pode-se sugerir que a amitriptilina foi bastante eficiente no tratamendo da dor crônica.

As doses preconizadas da gabapentina ainda são controversas na literatura, mas deverão ser adequadas a cada caso clínico, de acordo com a ocorrência de efeitos adversos e com a experiência do profissional. A dose utilizada nesse estudo foi de 10 mg/kg a cada 12 horas, corroborando com as doses relatadas por Tranquilli et al, 2005 e Otero, 2005. Lascelles (2005) cita as propriedades analgésicas do fármaco quando administrados a cada 8 horas. Yazbek; Martins (2011) preconizam a administração da gabapentina na dose de 3-10 mg/kg a cada 8 horas. Gaynor (2008) recomenda iniciar o tratamento com a dose de 2,5-10 mg/kg a cada 8-12 horas, podendo ser aumentada até para 50 mg/kg a cada 8-12 horas.

A amitriptilina foi utilizada no presente estudo na dose de 1mg/kg a cada 24 horas, assim como recomendam Tranquilli (2005), Lascelles (2005) e Gaynor (2008).

A administração da dipirona na dose de 25 mg/kg foi considerada sempre após o sétimo dia de tratamento, devido ao período de latência do adjuvante, porém, não demonstrou ser boa alternativa de resgate nestes casos, permitindo que os escores de dor na ENV continuassem elevando-se e a Q/V reduzindo.

Na opinião do proprietário avaliada na anamnese, houve redução da dor em 6 animais do grupo gabapentina (66.66%) e 6 do grupo amitriptilina (66.66%).

Dos animais tratados com gabapentina, 4 (44.44%) apresentaram redução nos escores da dor na ENV, 5 (55.55%) nos testes para averiguar a presença de alodinia e 6 (66.66%) melhoraram sua qualidade de vida no M4

em relação ao M1. Os 3 animais do grupo gabapentina que necessitaram de resgate analgésico foram medicados com dipirona na dose de 25 mg/kg, a cada 8 horas até o final do estudo, não apresentando redução nos escores de dor .

Dentre os animais do grupo amitriptilina, 6 cães (66.66%) apresentaram menores escores de dor na ENV, nos testes para verificar a presença de alodinia e melhora na qualidade de vida. Nenhum cão recebeu resgate analgésico.

O objetivo do presente estudo foi demonstrar a segurança dos fármacos participantes e a influência do tratamento sobre algumas citocinas porém, é irrelevante citar a necessidade da terapia multimodal na prática clínica, incluindo no protocolo antiálgico fármacos como antinflamatórios e opióides, pois é fato que a fisiopatologia da dor crônica neuropática envolve diversos mecanismos, tornando pouco provável um tratamento eficaz da dor com apenas uma classe de analgésicos.

Além da pequena incidência de efeitos adversos, pode-se observar que os valores demonstrados no hemograma e nas funções hepática e renal de todos os animais de ambos os grupos não sofreram alterações significativas após a terapia, em relação à antes desta, demonstrando a segurança dos fármacos.

A análise das citocinas não apresentou diferença estatística significativa entre os momentos neste estudo, podendo-se observar resultados conflitantes quando comparadas a IL-6 e o TNF-α, e até mesmo ao confrontar-se os resultados da citocina antes e após o tratamento. Contudo, observou-se que os animais que apresentaram melhora clínica, na ENV e avaliações da Q/V e alodinia, o valor da IL-6 reduziu após o tratamento em comparação com antes deste, mesmo que muito pouco em alguns casos. Segundo Hebertet al (1995), o TNF-α é o principal mediador da resposta inflamatória e, segundo Kamm et al (2010), os resultados da citocina são mais fidedignos quando investigados no local da injúria, como por exemplo no líquido sinovial, que em avaliações séricas o que seria impossível no presente estudo, devido ao fato de os proprietários não autorizarem a coleta e a biópsia que seria necessária, dependendo do local da lesão. Não houve correlação direta entre as médias obtidas entre a IL-6 e TNF-α, mas entre IL-6, ENV, Q/V e alodinia sim. Na maior

parte dos casos, a redução da IL-6 após a terapia com o fármaco preconizado foi concomitante à menores escores de dor na ENV e alodinia, e melhor Q/V.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que tembém tem ação sobre a atividade imunológica, neoplásica (devido à esse fato os animais portadores de câncer foram excluídos), gênese e funcionalidade dos osteoclastos (ZHOU et al, 1993; AMOIGUI, 2007). Infelizmente, poucos estudos relatam valores considerados fisiológicos para IL-6 em cães. Um trabalho que comparou cães saudáveis e infectados por leishmaniose visceral demonstrou níveis séricos médios de 7.4 ± 3.8 pg/ml e 16.2 ± 6.6 pg/ml respectivamente, obtidos por meio da utilização de kit humano para detecção de IL-6 (LIMA et al, 2007). Em nossa investigação, utilizamos kit específico para a espécie canina e avaliamos que os valores, na maioria dos casos não apresentavam-se muito elevados, podendo-se especular que devido ao fato de que os animais incluídos no estudo eram portadores de dor leve a moderada.

Frente aos resultados obtidos, a grande limitação do trabalho foi o reduzido número de animais por grupo. O tamanho da amostra está diretamente relacionado à capacidade dos resultados em fornecer uma resposta confiável para a hipótese clínica. Portanto, estudos com um pequeno número de pacientes pode não produzir resposta definitiva e permitir que diferenças importantes passem despercebidas. Entretanto, por ser um trabalho clínico que depende da casuística da instituição e da disciplina do proprietário, há uma grande dificuldade na obtenção de maior amostra. Contudo, os ensaios clínicos relatam de forma mais fidedigna a realidade da prática, principalmente em relação à avaliação da dor e analgesia, em que os modelos experimentais não são capazes de refletir a intensidade e o tipo de dor causada por determinada afecção. Além disso, não foi possível a formação de um grupo homogêneo, observando-se grande variedade de raças, idade e peso. Neste estudo, também não foi realizado um grupo placebo que, corroborando com Pibarotet al (1997) teria grande dificuldade ética em justificar sua inclusão em um estudo de dor. Contudo, há uma controvérsia na literatura sobre esse assunto, pois pesquisadores afirmam que a validação de um sistema de escore de dor só se dá quando os resultados de cães sem sinal de dor são comparados com aqueles que não receberam tratamento analgésico (GRISNEAUX et al, 1999).

Ao término deste estudo, vislumbra-se profícuo campo de pesquisas para aprofundar a terapêutica e o acompanhamento de animais com doenças crônicas fora da possibilidade de cura. O emprego de adjuvantes aliados à um protocolo de terapia multimodal é fundamental para melhor compreender a eficácia do tratamento proposto e a evolução da doença de base, o que ensejaria novos trabalhos. O médico veterinário deve estar aberto a este novo conceito terapêutico, permitindo que um número cada vez maior de animais possa se beneficiar.

=

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Frente aos resultados obtidos, pode-se concluir que:

- 1. É possível manter a qualidade de vida de cães portadores de dor crônica neuropática de origem não-oncológica mediante ao emprego de medicação adjuvantes tais como antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes.
- 2. Tanto a gabapentina quanto a amitriptilina foram eficazes no controle da dor crônica de origem não-oncológica, tendo-se em vista a significativa diminuição dos escores de dor verificados nos dois grupos experimentais.
- 3. As medicações gabapentina eamitriptilina promoveram poucos efeitos adversos, e ausência de alterações hematológicas e nas funções hepática e renal, podendo ser consideradas seguras para uso por 30 dias nas doses de 10 mg/kg e 1 mg/kg, respectivamente.
- 4. Cães com dor crônica apresentam importantes alterações comportamentais as quais devem ser consideradas para auxiliar no diagnóstico da dor crônica e nortear a terapêutica.
- 5. A avaliação da IL-6 e TNF-α no presente modelo de dor foram de pouca valia tanto para auxiliar na quantificação da dor bem como para avaliar a resposta à terapêutica preconizada, fato que pode estar relacionado á natureza do estímulo inflamatório bem como ao grau de dor leve a moderada.

REFERÊNCIAS

7REFERÊNCIAS

ACVA. Position Paper. American College of Veterinary Anesthesiologists Position paper on the treatment of pain in animals. **Journal of VeterinaryMedical Association**, v. 23, n.5, p. 628-639, 1998.

ANDRADE, P.; VANDEWALLE, V.V.; ROSÁRIO, J. D.; DALMEN, J. D.; BEWRMAN, W. A.; STEINBUSCH, H. W.; HOOGLAND, G. The thalidomide analgesic effect is associated with differential TNF-α receptor expression in the dorsal horn of the spinal cord as studied in a rat model of neuropathic pain. **Brain Research**, v.1450 p. 24-32, 2012.

ARRUDA, J. L.; SWEITZER, S.; RUT,-KOWSKY, M. D.; OTEO, J. A.; Intrathecal anti IL-6 antibody and IG-G attenuates peripheral nerve injury-induced mechanical allodynia in the rat: possible immune modulation in neuropathic pain. **BrainResearch**, n. 879, p. 216-225, 2000.

BONAFINE, K.; Manifestações clínicas da dor em pequenos animais In: Otero, P. E.; **Dor – Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. Buenos Aires: Interbook, 2005. p. 88-95.

BONICA, J.J.; Base neurofisiológica deldolor In: Bonica, J. J.; **Tratamento Del Dolor**, 1ª ed. Barcelona: SalvatEditores, S. A, 1959. p. 39-62.

CARDENAS, D. D.; WARMS, C. A.; TURNER, J. A.; MARSHALL, H.; BROOKE, M. M.; LOISER, J. D.; Efficacy of amitryptiline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. **Pain,** v. 96.p. 365-373, 2002.

CASHMORE, R. G.; HARCOURT,-BROWN, T. R.; FREEMAN, P. M.; JEFFRY, N. R.; GRANGER, N.; Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. **AustralianVeterinaryJournal**, v.87, n.1, p. 45-50, 2009.

CORRÊA, C.F.; Modulação da nocicepção In: Corrêa, C. F.; **Estimulação Elétricada Medula Espinal para Tratamento da Dor por Desaferentação.** 1ª ed.SãoPaulo: Lemos, 1997. p. 45-54.

DENNY, H. R.; BUTTERWORTH, S. J.; Doença do disco intervertebral e lesão da medula espinhal. In: Denny, H. R.; Butterworth, S. J. **Cirurgia Ortopédicaem Cães e Gatos**. 4ª. Ed. Oxford;Roca, 2006.p. 27-29.

DRUMMOND, J. P.; Dor crônica ou patológica In: Drummond, J. P.**Dor: OQue Todo Médico Deve Saber**. São Paulo: Atheneu, 2006. p.23-39.

DRUMMOND, J. P.; ALEXANDRE, R. F.; Tratamento: uso racional de medicamentos. In: Drummond, J. P.**Dor: OQue Todo Médico Deve Saber**. São Paulo: Atheneu, 2006. p.55- 68.

DWORKING, R. H.; SCHMADER, R. E.; Treatment and prevention of postherpeticneuralgia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, p. 877-882, 2003.

ETTINGER, A. B; ARGOFF, C. E. Use of antiepileptic drugs for nonepiletic conditions psychiatric disorders and chronic pain. **Neurotherapeutics**:

The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics, v.4, p. 75-83, 2007.

FANTONI, D. T.; Fatos históricos: a dor como o quinto sinal vital. In:_____. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Elsevier, 2011. p. 3-6.

FANTONI, D. T.; MARTINS, D. T.; Analgesia para cirurgia geral. In: Fantoni, D. T. **Tratamento da Dor na Clínica da Pequenos Animais.** SãoPaulo: Elsevier, 2011: 261-276.

FANTONI, D. T.; MASTROCINQUE, S.; Fisiopatologia e controle da dor aguda In: Fantoni, D. T.; Cortopassi, S. R. G.; **Anestesia em Cães e Gatos**. 2ª.ed. São Paulo: Roca, 2010. p. 521-544.

FIGUEIREDO, R. C. C.; FLÔR, P. B.; Tratamento da dor crônica. In: Fantoni, D. T. **Tratamento da Dor na Clínica da Pequenos Animais.** SãoPaulo: Elsevier, 2011: 361-382.

FINNERUP, N. B.; OTTO, M.; McQUAY, H. J.; JENSEN, T. S.; SINDRUP, S. H.; Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence base proposal. **Pain**, v. 118, p. 289-305, 2005.

FLÔR, P. B.; MARTINS, T. L.; FIGUEIREDO, R. C. C.; YASZBEK, K. V. B.; FANTONI, D. T.; Emprego da amitriptilina no controle da dor neuropática em cãese gatosatendidos no ambulatório da dor e cuidados paliativos do hospital veterinário da FMVZ-USP. Abstracts, IX SIMBIDOR- Simpósio Brasileiro e Encontro Internacional sobre Dor, São Paulo, 2009. 2p.

FLÔR, P. B.; MARTINS, T. L.; YAZBEK, K. V. B.; Avaliação da dor. In: Fantoni, D. T.**Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo: Elsevier, 2011. p.81- 92.

FOSSUM, T. W.; Tratamento da dor perioperatória In: Fossum, T. W.; Cirurgia de Pequenos Animais. Roca, 2002. p. 94-99.

GABAY, E.; WOLF, G.; SHAVIT, Y.; YIRMAYA, R.; TAL, M.; Chronic blockade of interleukin-1 prevents and attenuates neuropathic pain behavior and spontaneous ectopic neuronal activity following nerve injury. **European Journal of Pain**, v. 15, p. 242-248, 2011.

GAYNOR, J. S.; Pain management for the oncology patient. In: Withrow, S. J.; Macewen, E. G.; **Small Animal Clinical Oncology**. W. B. Saunders Company, 219-232, 2001.

GAYNOR, J. S. Control of cancer pain in veterinary patients. **Veterinary Clinics SmallAnimal**, v. 38, n.1, p. 429-448.

GAYNOR, J. S. Other drugs used to treat pain. In: Gaynor, J. S.; Muir, W. W.; **Handbook of Veterinary Pain Management**. 2a. ed. St. Louis: Mosby, 2009. p. 260-275.

GEHA, P. Y.; BALIKI, M. N.; WANG, X.; HARDEN, R. N.; PAIA, J. A.; APKARIAN, A. L.; Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia. **Pain**, v. 138, p. 641-656, 2008.

Guideline for the Management of Pain in Osteoarthritis. Rheumatoid

Arthritis, and Juvenille Chronic Arthritis American Pain Society; 2002.

HARDIE, E. M.; Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: Hellebreakers, L. J.; **DoremAnimais**. Manole, 2002. p. 49-74.

HEBERT, J.C.; O'REILLY, M., BEDNAR, M. Modifying the host response to injury. The future of trauma care. **Surgical Clinics of North America**, v.75, p.335-349, 1995.

HELLEBREAKERS, L. J; Doremanimais. In:_____. **Dor emAnimais**. Manole, 2002. p. 3-21.

JIA, D.; GAO, G.; LIU, Y.; HE, S.; ZHANG, X.; ZHANG, Y.; ZHAO, M.; TNF-?involves in althered prefrontal synaptic transmission in mice with persistent inflammatory pain. **Neuroscience Letters**, v. 415, p. 1-5, 2007.

KAMM, J.L.; NIXON, A.J.; WITTE, T.H. Cytokine and catabolic enzyme expression in synovium, synovial fluid and articular cartilage of naturally osteoarthritic equine carpi. **EquineVeterinaryJournal**, v.42, n.8, p.693-699, 2010.

LASCELLES, B. D. X.; Manejo da dor crônica em pequenos animais: terapia multimodal. In: Otero, P. **Dor – Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais.** Buenos Aires: Interbook, 2005. p. 142-155.

LEE, K.; JEON, S.; CHO, H.; Tumor necrosis factor receptor 1 induces interleukin-6 upregulation through NF- kappa in a rat neuropathic pain model. **EuropeanJournalofPain**, v. 13, p. 794-806, 2009.

LEBRE, A. T.; PRADO, P. P.; YONAMINE, E. S.; RASSLAN, Z.; BONADIA, J. C. A.; LIMA, C. A. C.; Bradiarritmia grave induzida por antidepressivo tricíclico em paciente idosa. **Revista Associação Médica do Brasil**, v. 41, n.4, p. 271-273, 1995.

LESTER, P.; GAYNOR, J. S. Management ofcancerpain. In: Mathews, K. Management of Pain. **TheVeterinary Clinics of North America- Small Animal Practice**, v. 10, n.4, p. 951-966, 2000.

LUZIO, J.; Neuralgias do tronco e membros In: Canelas, H.; Pereira, W. C.; **Dor- Fisiopatologia e Clínica**. São Paulo: Sarvier, 1969. p. 137-158.

MACIEL, M. G. S.; A dor crônica no contexto dos cuidados paliativos. **Rev.PráticaHospitalar**, 35, 2004.

MAO, J.; CHEN, L. L.; Gabapentin in pain management. **Anesthesia Analgesia**, v. 91, n. 3, p. 680-687, 20MARTINS, T. L.; SOUTO, M. T.; Antidepressivos e anticonvulsivantes. In: Fantoni, D. T. **Tratamento da Dor na Clínica da Pequenos Animais.** São Paulo: Elsevier; 2011: 195-202.

MARTINS, T.L.; YAZBEK, K. V. B.; FLÔR, P. B.; Dor e cuidados paliativos em cães e gatos. . In: Fantoni, D. T. **Tratamento da Dor na Clínica da Pequenos Animais.** SãoPaulo: Elsevier, 2011: 493-502.

MARTUSCELLO, K. T.; SPENGLER, R. N.; DENG, H.; MAHAJAN, S.; KUMAR, R.; BERGEY, E. J.; KNIGHT, P. R.; PRASAD, P. N.; IGNATOWSKI, T. A. Increasing TNF levels solely in the rat hippocampus produces persistent painlike symptons. **Pain**, v. 153, p. 1871-1882, 2012.

MATHEWS, K. A.; Dor: origem e efeito In: Rabelo, R. C.; Crowe Jr. D. T.; **Fundamentos de Terapia Intensiva em Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: LF Livros, 2005. p. 519-527.

MC MILLAN, F. D.; Maximizing quality of life in ill animals. **Journal of American Animal Hospital Association**. v. 39, p. 227-235, 2003.

MOULIN, D. E.; CLARCK, A. J.; WARE, M. A.; WATSON, C. P.; SESSLE, B. J.; CODERRE, T.; MORLEY-FOSTER, P. K.; STINSON, J.; BOULANGER, A.; PENG, P.; FINLEY, G. A.; TAENZER, P.; SQUIRE, P.; DION, D.; CHOLKAN, A.; GILANI, A.; GORDON, A.; HENRY, J.; JOVEY, R.; LYNCH, M.; MAILIS-GAGNON, A.; PANJU, A.; ROLLMAN, G. B.; VELLY, A.; CANADIAN PAIN SOCIETY.; Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensuous statement and guidelines from the Canadian Pain Society. PainResearch Management, v. 12, n. 1, p. 13-21, 2007.

OTERO, P.; O manejo da dor e a Medicina Veterinária. In: Otero, P. **Dor - Avaliação eTratamento em Pequenos Animais**. Buenos Aires: Interbook, 2005. p. 2-5.

PELLOSO, L. R. C. A. Efeito dos anticonvulsivantes gabapentina e carbamazepina associados ou não ao antidepressivo amitriptilina no controle da dor neuropática em pacientes portadores de hanseníase. Tese (Doutorado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.

PISERA, D.; Fisiolosia da dor In: Otero, P. E.; **DOR – Avaliação eTratamento em Pequenos Animais**. Buenos Aires: Interbook, 2005. p. 30-75.

POSSO, I. P.; ASHMAWI, H. A.; Princípios gerais no tratamento da dor. In: Fantoni, D. T.**Tratamento da dor na clínica de Pequenos animais**. São Paulo: Elsevier, 2011. p. 29-36.

REIS, F. J.; ROCHA, N. P.; Efeito analgésico de longa duração da dipirona sobre a hiperalgesia persistente induzida pela constrição do nervo ciático em ratos: participação do óxido nítrico. **RevistaBrasileira de CiênciasFarmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 513-522, 2006.

ROWBOTHAM, M. C.; FIELDS, H. L.The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia.**Brain**, v.119, p. 347-357, 1996. SAKAMOTO, H.; Dor pós amputação - abordagem terapêutica. **Acta Fisiátrica**, v. 2, n.1, p. 7-10, 1995.

SAKATA, R. K.; Principais síndromes dolorosas neuropáticas In: Sakata, R. K.; Issy, A. M.; **Dor - Guias de Medicina Ambulatorial e HospitalarUNIFESP/ Escola Paulista de Medicina**. São Paulo: Manole, 2004. p. 97-105.

SAKATA, R. K.; ISSI, A. M.; Fisiopatologia da nocicepção e da dor neuropática In: Sakata, R. K.; Issy, A, M. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina.** São Paulo: Manole, 2004. p. 1-16.

SAKATA, R.K.; VLAINICH, R.; Anticonvulsivantes.; In: Sakata, R. K.; Issy, A, M. Guias deMedicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Manole, 2008. p.183-191.

SINDRUP, S. H.; Antidepressants and chronic pain. In: Jensen, T. S., Wilson, P. R.; Rice, A. S. C. **Chronic Pain**. London: Oxford University Press; 2003. p. 239-249.

SUMMER, G. S.; ROMERO-SANDOVAL, E. A.; BORGEN, O.; OLAYINKA, A. D.; KHASA, S. G.; LEVINE, J. D.; Proinflamatory cytokines mediating burninjury pain. **Pain**, v. 135, p. 98-107, 2008.

TIMO-IARIA, C.; Neurofisiologia da dor In: Canelas, H.; Pereira, W. C.; **Dor-Fisiopatologia e Clínica**. São Paulo: Sarvier, 1969. p. 23-55.

TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. Técnicas analgésicas In: **Tratamento da Dor para o Clínico de Pequenos Animais.** Wyoming: Roca, 2005. p. 323-345

WISEMAN, M. L.; NOLAN, A. M.; REID, J.; SCOTT, E. M.; Preliminary study on owner-reported behavior changes associated with chronic pain in dogs.

Veterinary Research, v. 149, p. 423-424, 2001.

WITHROW, S. J.; why worry about cancer in pets? In: WHITROW, S. J.; MACEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. W. B. Saunders Company, 2001. P. 219-232.

YAMAMOTO, W.; SUGIWA, A.; NAKAZOTO-IMASATO, E.; KITA, Y. Characterization of primary sensory neurons mediating static and dynamic allodynia in rat chronic constriction injury model. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 60, p.717-722, 2007.

YAZBEK, K. V. B.; Manutenção da qualidade de vida em cães com câncer: tratamento da dor e cuidados paliativos. 2005. 114 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

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

YAZBEK, K. V. B.; MARTINS, T. L. Tratamento da doroncológica.In: Fantoni, D. T. F. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. São Paulo. Elsevier, 2011, p. 383-395.

APÊNDICES

Apêndice A



Figura 1- Fibras aferentes primárias

Apêndice B

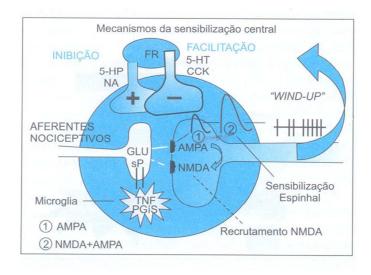


Figura 2- Mecanismos neurofisiológicos da sensibilização central

Apêndice C

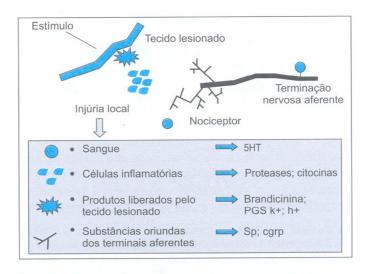
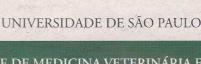


Figura 3- Participação das citocinas na resposta inflamatória mediante à lesão tissular

Apêndice D





FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 (IL-6) antes e após o emprego da amitriptilina ou gabapentina em cães portadores de dor crônica", protocolado sob o nº 2367/2011, utilizando 24 (vinte e quatro) cães, sob a responsabilidade do(a) Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 17/8/2011.

We certify that the Research "Evaluation of serum interleukin-6 (IL-6) before and after treatment with amitriptilina or gabapentina in dogs with chronic pain", protocol number 2367/2011, utilizing 24 (twenty-four) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 8/17/2011.

São Paulo, 18 de agosto de 2011.

Profa. Dra. Alice Maria Melville Paiva Della Libera Vice- Presidente

Apêndice E

consulta animal e propr		ésicos prescritos pelo pesquisador, administrações. Após a primeira
combinado com o pesqu	isador para mensuração	etornar em 30 dias, ou conforme da dor e eficácia da terapia. Nas
	•	será realizada coleta sanguínea para
		nal e eficácia do tratamento. Após o
término do estudo, os reto	ornos e avaliações laborate	oriais serão determinados conforme
necessário.		
É importante escla	recer que o animal poder	á ser retirado do estudo a qualquer
momento a pedido do prop	prietário.	
O estudo segue o	padrão exigido pela Co	omissão Bioética da Faculdade de
Medicina Veterinária e Zo	ootecnia.	
São Paulo,	de	de 20
	Nome legível	

Apêndice F

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