

NADIA YURI SHIMOSAKA SATO

**Prevalência de dor crônica em felinos com sarcoma de aplicação submetidos a tratamento cirúrgico associados ou não a terapia antineoplásica com fosfoetanolamina sintética (FO-S)**

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

**Departamento:**

Departamento de Cirurgia

**Área de concentração:**

Clínica Cirúrgica Veterinária

**Orientador:**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo

2019

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

## DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

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

T. 3876  
FMVZ

Sato, Nadia Yuri Shimosaka  
Prevalência de dor crônica em felinos com sarcoma de aplicação submetidos a tratamento cirúrgico associados ou não a terapia antineoplásica com fosfoetanolamina sintética (FO-S) / Nadia Yuri Shimosaka Sato. – 2019.  
124 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2020.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Felinos. 2. Sarcoma felino por aplicação. 3. Dor crônica. 4. Monofilamentos Semmes-Weinstein. 5. Interleucina. I. Título.



## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Prevalência de dor crônica em felinos com Sarcoma de Aplicação submetidos a tratamento clínico-cirúrgico com Fosfoetanolamina Sintética (FO-S)", protocolada sob o CEUA nº 2985080519 (ID 007045), sob a responsabilidade de **Denise Tabacchi Fantoni e equipe; Nadia Yuri Shimosaka Sato** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 27/09/2019.

We certify that the proposal "Prevalence of chronic pain in cats with feline injection-site sarcomas submitted to clinical-surgical treatment with Synthetic Phosphoethanolamine (FO-S)", utilizing 20 Cats (males and females), protocol number CEUA 2985080519 (ID 007045), under the responsibility of **Denise Tabacchi Fantoni and team; Nadia Yuri Shimosaka Sato** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the School of Veterinary Medicine and Animal Science (University of São Paulo) (CEUA/FMVZ) in the meeting of 09/27/2019.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **05/2019** a **10/2019** Área: **Anestesiologia**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Gatos**

sexo: **Machos e Fêmeas**

idade: **1 a 20 anos**

N: **20**

Linhagem: **qualquer raça**

Peso: **1 a 10 kg**

Local do experimento: Será realizado o atendimento do paciente nos ambulatórios da clínica cirúrgica ou no ambulatório de dor e cuidados paliativos.

São Paulo, 28 de setembro de 2019

Profa. Dra. Anneliese de Souza Traldi  
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes  
Secretária

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
de São Paulo

## FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SATO, Nadia Yuri Shimosaka

**Título: Prevalência de dor crônica em felinos com sarcoma de aplicação submetidos a tratamento cirúrgico associados ou não a terapia antineoplásica com fosfoetanolamina sintética (FO-S)**

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.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Julgamento: \_\_\_\_\_

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Manabu (*in memoriam*) e Zilda, que me inspiram a ser uma pessoa melhor e sempre incentivaram a buscar pelos meus sonhos.

Ao Milton, meu companheiro, por ser meu porto seguro.

A todos os animais, mas em especial a Kimi , Kioto e Teru (*in memoriam*) e Chambinho que despertaram em mim a vontade de ser veterinária.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha família (Yoko, Naoto, Juliana, Valentina e Frederico) e amigos que apoiaram e compreenderam a minha ausência.

Aos amigos pelo indispensável apoio, pela amizade e pelas experiências compartilhadas Julio, Priscila Yanai, Maíra, Juliana Sumida, Ieda, Jessica, Ana, Andressa, Vanessa ( mesmo lá do Japão), Lucas, Fernanda Chacar e Felipe.

Aos amigos Marco e Mario pela amizade e pela ajuda na estatística.

Aos amigos Karina, Walter e Juliana pela ajuda na tradução.

Aos amigos colaboradores do ambulatório de cuidados paliativos Rafael, Bárbara, Caroline, Isabela, Lunna pelo apoio e pela compreensão nos momentos de ausência.

Aos amigos do Pet Care pelo incentivo e compreensão nos momentos de ausência.

A professora Cristina Massoco pelos ensinamentos e paciência na execução da IL-6.

A funcionária Clara pelos ensinamentos e ajuda na execução da mensuração do magnésio.

À equipe da Clínica Cirúrgica Veterinária do HOVET/USP, professores, veterinários e funcionários pelos ensinamentos compartilhados e pela amizade. Principalmente a Patrícia Flor, Geni Patrício, Ayne M. e Andressa, pelos ensinamentos de vida e profissionalismo.

Aos funcionários Lívia, Selene, Jesus, Miron, Lelis e Otávio pela convivência e ajuda imprescindível no dia-a-dia.

A todos os tutores e os animais que participaram do projeto.

Em especial, a professora Denise Fantoni, com quem aprendo a cada dia um pouco mais sobre respeito e o amor pela profissão. Muito obrigada pela confiança depositada, por todos os ensinamentos e pela paciência.

Muito Obrigada!

“As criaturas que habitam esta terra em que vivemos, sejam elas seres humanos ou animais, estão aqui para contribuir, cada uma com sua maneira peculiar, para a beleza e a prosperidade do mundo.”

[Dalai Lama](#)

“Tenho em mim todos os sonhos do mundo.”

[Fernando Pessoa](#)



## RESUMO

SATO, N.Y.S. **Prevalência de dor crônica em felinos com sarcoma de aplicação submetidos a tratamento cirúrgico associados ou não a terapia antineoplásica com fosfoetanolamina sintética (FO-S)**. 1ª.Data:2019, 2ª.Data:2020. 124 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

A abordagem cirúrgica agressiva e radical de sarcoma felino por aplicação (SFA) é primordial para um prognóstico favorável, mas cirurgias extensas com associação de terapia adjuvantes é descrito como fator predisponentes ao desenvolvimento de dor crônica em humanos. Diante da escassez de estudos sobre o tema o presente trabalho avaliou a prevalência de dor crônica e implicações clínicas em felinos com SFA submetidos a tratamento cirúrgico associados ou não a terapia antineoplásica com fosfoetanolamina sintética. Foram recrutados 20 gatos para estudo clínico transversal, sendo 10 gatos submetidos ao tratamento de sarcoma (grupo S) previamente e 10 animais saudáveis (grupo C). Para todos os animais foi aplicado escala analógica visual (EAV-tutor e vet), questionários de qualidade de vida (QV-WSAVA e QV-felinos), mensuração de alodinia tátil e térmica, mensuração de limiar dolorosa com Monofilamentos de Semmes-Weinstein (M.SW) e mensuração sérica de interleucina 6 (IL-6) e magnésio total (Mg). Para o grupo S, foi realizado levantamento de possíveis preditores para a instalação de dor crônica pós-operatória persistente (DCPO) e complicações tardias apresentadas. O grupo S apresentou escore médio para EAV-tutor e EAV-vet de  $2,1 \pm 3,1$  a  $2,5 \pm 2,5$ , enquanto o grupo C apresentou EAV-tutor e EAV-vet de  $0 \pm 0$ , observando-se diferença significativa em ambos as avaliações entre os grupos, sendo  $S > C$  ( $p = 0,0867$ ) e ( $p = 0,0001$ ), respectivamente. 3 animais apresentarem tanto EAV-tutor quanto EAV-vet  $\geq 4$ , indicando dor moderada. Não foi observado diferença quando avaliado QV-WSAVA e QV-felinos entre os grupos, todavia houve forte correlação entre EAV-Vet e QV-felinos ( $r = -0,69$ ) e moderada entre EAV-Vet e QV-WSAVA ( $r = 0,57$ ). Na avaliação de alodinia tátil e térmica não houve diferença entre os grupos. Já o limiar dolorosa avaliado com M.SW os animais do grupo S apresentaram resposta positiva na média de  $32 \pm 94,37$  gramas(g) e grupo C com  $300 \pm 0$  g, observando-se significativa diferença entre os grupos ( $C > S$ ,  $p = 0,0001$ ). Não foi observado diferença entre níveis séricos de IL-6 e Mg entre os grupo. As alterações comportamentais de lambedura e agressividades mostraram serem achados significativos com OR =100 e OR =15, entre os grupos respectivamente.

E margens cirúrgicas extensas e dor pré-operatória foram os fatores para DCPO mais frequentes nos animais do grupo S de forma significativa ( $p=0$ ). Conclui-se que os felinos do grupo S manifestaram alterações compatíveis com a presença de dor, tais como mudanças comportamentais como lambedura e agressividade, da mesma forma que menor limiar doloroso ao teste com M.SW. Cerca de 30% dos animais do grupo S caracterizaram-se como portadores de dor crônica ou DCPO apresentando dor de intensidade moderada, assim como beneficiaram-se de uso prolongado de medicações adjuvantes. Todavia mais estudos são necessários para avaliar o papel da terapia multimodal na prevenção de DCPO em felinos submetidos ao tratamento cirurgico.

**Palavra-chave:** Felinos. Sarcoma felino por aplicação. Dor crônica. Monofilamentos Semmes-Weinstein. Interleucina 6.

## ABSTRACT

**SATO, N Y S. Prevalence of chronic pain in feline injection-site sarcoma undergoing surgical treatment with or without synthetic phosphoethanolamine (FO-S) antineoplastic therapy** 1st. date: 2019, 2nd date: 2020. 124 f. Dissertation (Master of Science) - Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, University of São Paulo, São Paulo, 2019.

The aggressive and radical surgical approach of feline sarcoma by application (FISS) is fundamental for a favorable prognosis, but extensive surgeries with adjuvant therapies is described as a predisposing factor for the development of chronic pain in humans. Given the lack of studies on the topic, the present study evaluated the prevalence of chronic pain and clinical implications in cats with FISS underwent surgical treatment associated or not with synthetic phosphoethanolamine antineoplastic therapy. Twenty cats were recruited for a cross-sectional clinical study, with 10 cats previously underwent treatment for sarcoma (group S) and 10 healthy animals (group C). For all animals were performed visual analog scale (tutor and veterinary VAS), quality of life questionnaires (QV-WSAVA and QV-feline), assessment of tactile and thermal allodynia, measurement of painful threshold with Semmes-Weinstein monofilaments (M.SW) and evaluation of interleukin 6 (IL-6) and serum total magnesium (Mg). For group S, a survey of possible predictors for the emergence of persistent postoperative chronic pain (PPP) and late complications presented, was performed. Group S presented mean score for tutor VAS and veterinary VAS from  $2.1 \pm 3.1$  to  $2.5 \pm 2.5$ , while group C presented VAS-tutor and VAS-vet of  $0 \pm 0$ , observing a significant difference in both evaluations between groups, ( $p = 0.0867$ ) and ( $p = 0.0001$ ) for  $S > C$ , respectively. Three animals had VAS-tutor and VAS-Vet  $> 4$ , indicating moderate pain. There was no difference in the QoL-WSAVA and feline QoL assessment between the groups; however, there was a strong correlation between VAS-Vet and feline QoL ( $r = -0.69$ ) and moderate between VAS-Vet and QoL-WSAVA ( $r = 0.57$ ) In the assessment of tactile and thermal allodynia, there was no difference between the groups. For the painful threshold assessed with M.SW, animals of group S presented positive response on average with  $32 \pm 94.37$  g and group C with  $300 \pm 0$  g, with significant difference between groups ( $C > S$ ,  $p = 0, 0001$ ). No difference was observed between serum IL-6 and Mg levels between groups. Behavioral changes such as licking and aggressiveness were significant findings with OR = 100 and OR = 15, respectively. And extensive surgical margins and preoperative pain were the most

frequent factors for PPP in group S animals significantly ( $p = 0$ ). It was concluded that the cats of group S showed alterations compatible with the presence of pain, such as behavioral changes of licking and aggressiveness, as well as lower painful threshold to the M.SW test. About 30% of the animals in group S were characterized as having chronic pain or PPP with moderate to severe pain and benefiting from prolonged use ( $\geq 48$  weeks) of adjuvant medications. However, further studies are needed to evaluate the role of multimodal therapy in preventing PPP in cats undergoing surgical treatment.

**Keywords:** Feline. FISS. Chronic pain. Semmes-Weinstein Monofilaments. Interleukin 6.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do delimitação experimental – FMVZ – São Paulo – 2019.....	43
Figura 2: Figura utilizada para mapeamento doloroso – FMVZ – São Paulo – 2019.....	44
Figura 3 - Mapeamento da dor dos animais do grupo S (perfil e dorso) com ilustração de áreas positivas para alodinia tátil, alodinia térmica e resposta a Monofilamento de Semmes-Weinsten – FMVZ – São Paulo – 2019.....	54
Figura 4 - Mapeamento da dor dos animais do grupo S (perfil e dorso) com ilustração de áreas segundo incidência de dor a palpação e contratura muscular – FMVZ – São Paulo – 2019.....	54

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos (média ± desvio padrão) de 20 gatos distribuídos nos grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019 .....	53
Tabela 2 – Quantificação dos pontos identificados como sensíveis durante o mapeamento da dor de acordo com o pesquisador nos 20 gatos do estudo dos Grpous S e C – FMVZ – São Paulo – 2019.....	55
Tabela 3 – Presença de alterações comportamentais relacionadas a dor nos 20 gatos do estudo dos Grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019.....	55
Tabela 4 – Escores de dor segundo EAV-Tutor e EAV-Vet e Escores de Questionários de Qualidade de vida segundo QV – WSAVA e QV- Felinos (média ± desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2019.....	58
Tabela 5 – Escores de Alodinia Tátil, Alodinia Térmica e Monofilamentos de Semmes-Weinsten (média ± desvio padrão) nos 20 gatos distribuídos em grupo S e C – FMVZ – São Paulo – 2019 .....	62
Tabela 6 – Análise de probabilidade ( <i>Odds Ratio</i> ) para alterações comportamentais e parâmetros subjetivos e objetivos entre grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019.....	63
Tabela 7 – Análise com Multivariáveis de probabilidades ( <i>Odd Ratio</i> ) para alterações comportamentais e Monofilamentos de Semmes-Weinstein entre grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019.....	63
Tabela 8 – Valores de IL-6 ( mediana, média ± desvio padrão) e Magnésio total ( mediana, média ± devio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2019 .....	65
Tabela 9 – Descrição dos fatores predisponentes para instalação de DCPO com mensuração de número e porcentagem presentes nos 10 gatos do grupo S – FMVZ- São Paulo – 2019 .....	65
Tabela 10 - Valores de correlações entre fatores predisponentes a instalação de DCPO com Alterações comportamentais e parâmetros subjetivos e objetivos avaliados nos 10 gatos do grupo S – FMVZ- São Paulo – 2019 .....	66
Tabela 11 – Descrição sobre as complicações tardias subdivididas em achados clínicos, tempo de incidência, tratamento prescrito e resposta ao tratamento nos 10 gatos do grupo S – FMVZ- São Paulo – 2019.....,,,,,	67

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Média e desvios-padrão da idade de 20 gatos distribuídos nos grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019.....	52
Gráfico 2 - Gráfico em Boxplot dos escores de dor obtidos pela escala analógica visual de acordo com o tutor (EAV- tutor) dos 20 gatos distribuídas em grupo S e C – FMVZ – São Paulo – 2019 .....	56
Gráfico 3 – Gráfico em Boxplot de escores de dor obtidos pela escala analógica visual avaliadas pelo pesquisador (EAV- Vet) dos 20 gatos distribuídas em grupo Sarcoma e Controle – FMVZ – SÃO PAULO – 2019 .....	57
Gráfico 4– Gráfico em Boxplot de escores de QV-Felinos baseada na avaliação do tutor (QV-Felinos) dos 20 gatos distribuídas em grupo Sarcoma e Controle – FMVZ – SÃO PAULO – 2019.....	57
Gráfico 5 – Gráfico 5 – Gráfico em Boxplot de escores de QV-WSAVA baseada na avaliação do tutor (QV-WSAVA) dos 20 gatos distribuídas em grupo S e C – FMVZ – SÃO PAULO – 2019.....	58
Gráfico 6 –Gráfico de Correlação entre escore de EAV-VET e EAV-Tutor – FMVZ – São Paulo – 2019 .....	59
Gráfico 7 – Gráfico de Correlação entre escore de QV- Felinos com EAV-Vet – FMVZ – São Paulo – 2019 .....	60
Gráfico 8 – Gráfico de Correlação entre escore de QV-WSAVA com EAV-Vet– FMVZ – São Paulo – 2019 .....	60
Gráfico 9 – Gráfico em Bloxplot referentes aos pesos dos Monofilamentos de Semmes-Weinstein empregados e os quais resultaram em uma resposta positiva ou negativa nos 20 gatos distribuídos em grupo S e C – FMVZ – SÃO PAULO – 2019 .....	62
Gráfico 10 – Gráfico em dispersão de valores de IL-6 (pg/mL) nos 20 gatos distribuídos em grupo S e C – FMVZ – São Paulo – 2019.....	64
Gráfico 11 – Gráfico em dispersão de valores de Magnésio total ( $\mu\text{g/ml}$ ) nos 20 gatos distribuídos em grupo S e C – FMVZ – São Paulo – 2019 .....	64

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores pré-disponentes a manifestação de DCPO em humanos.....	32
Quadro 2 - Escore com alterações comportamentais perante a avaliação de alodinia – FMVZ – São Paulo – 2019 .....	47



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAFP	<i>American Association of Feline Practitioners</i>
AAHA	<i>American Animal Hospital Association</i>
ADH	Hormônio antidiurético
ADP	Adenosina difosfato
ADT	Antidepressivo tricíclico
ALVAC	Vírus recombinante da canarypox
ATP	Adenosina trifosfato
C	Controle
CEUA	Comissão de ética no uso de animais
DCPO	Dor crônica pós-operatório persistente
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EADs	Escala analgésica descritiva simples
EAV	Escala analógica visual
EAVe	Escala analógica verbal
EAV-Vet	Escala analógica visual segundo veterinário
ENV	Escala numérica visual
FMPI	<i>Feline Musculoskeletal Pain Index</i>
FMVZ-USP de São Paulo	Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade
FO-S	Fosfoetanolamina sintética
g	gramas
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalos de Confiança
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
ISFM	<i>International Society of Feline Medicine</i>
Mg	Magnésio total

MI-CAT[C]	<i>Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing for Use by Caretaker</i>
NMDA	N-metil D-aspartato
OA	Osteoartrose
QST	Teste sensorial quantitativo
QV-felinos	Escala de qualidade de vida para felinos portadores de dor crônica
QV-WSAVA	Impacto de qualidade de vida segundo recomendações de <i>World small animal veterinary association's</i> (2014)
RNA	Ácido ribonucleico
S	Sarcoma
SFA	Sarcoma felino de aplicação
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
TNF- $\alpha$	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
VF.M	Von Frey Manual
WSAVA	<i>World Small Animal Veterinary Association</i>

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>1</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	23
<b>2</b>	<b>HIPÓTESE</b> .....	24
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	25
<b>3.1</b>	<b>SARCOMA DE APLICAÇÃO EM FELINOS</b> .....	25
<b>3.2</b>	<b>FOSFOETALONAMINA SINTÉTICA</b> .....	27
<b>3.3</b>	<b>DOR</b> .....	27
<b>3.3.1</b>	<b>Dor crônica ou dor mal-adaptativa em felinos</b> .....	29
<b>3.3.2</b>	<b>Dor oncológica</b> .....	30
<b>3.3.3</b>	<b>Dor crônica pós-operatória persistente</b> .....	31
<b>3.4</b>	<b>Instrumentos na mensuração da Dor Crônica</b> .....	33
<b>3.4.1</b>	<b>Reconhecimento da dor em felinos</b> .....	33
<b>3.4.2</b>	<b>Mapeamento da dor</b> .....	34
<b>3.4.3</b>	<b>Escala e questionários de qualidade de vida</b> .....	34
<b>3.4.4</b>	<b>Teste sensorial quantitativo</b> .....	35
<b>3.4.5</b>	<b>Monofilamentos de Semmes-Weinstein</b> .....	35
<b>3.5</b>	<b>Citocinas e Dor</b> .....	36
<b>3.6</b>	<b>Magnésio total sérico</b> .....	37
<b>3.7</b>	<b>Tratamento farmacológico da dor crônica</b> .....	38
<b>3.7.1</b>	<b>Medicações adjuvantes</b> .....	38
<b>3.7.2</b>	<b>Gabapentina</b> .....	39
<b>3.7.3</b>	<b>Antidepressivos tricíclicos</b> .....	40
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	41
<b>4.1</b>	<b>ANIMAIS</b> .....	41
<b>4.1.1</b>	<b>Critérios de inclusão</b> .....	41
<b>4.1.2</b>	<b>Critérios de exclusão</b> .....	41
<b>4.2</b>	<b>DELINEAMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	42
<b>4.3</b>	<b>AVALIAÇÃO DA DOR</b> .....	43
<b>4.3.1</b>	<b>Avaliação descritiva da dor</b> .....	43
<b>4.3.1.1</b>	<b>Anamnese e mapeamento da dor</b> .....	44

4.3.1.2 Escala analógica visual (EAV) .....	45
4.3.2 <b>Avaliação da qualidade de vida</b> .....	45
4.3.2.1 Escala de qualidade de vida para felinos portadores de dor crônica (QV-FELINOS).....	45
4.3.2.2 Impacto de qualidade de vida segundo recomendações de <i>World Small Animal Veterinary Association</i> 's (2014) (QV-WSAVA).....	45
4.3.3 <b>Avaliação objetiva</b> .....	46
4.3.3.1 Avaliação da alodinia .....	47
4.3.3.2 Teste sensorial quantitativo .....	48
4.3.3.3 Monofilamentos de Semmes-Weinstein .....	48
4.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL .....	48
4.4.1 <b>Mensuração de concentração de interleucina-6</b> .....	49
4.4.2 <b>Mensuração de magnésio sérico</b> .....	49
4.5 DESCRIÇÃO SOBRE GRUPO SARCOMA .....	49
4.5.1 <b>Informações coletadas</b> .....	49
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	50
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS .....	52
5.1.1 <b>Animais – idade, peso, raças e gênero</b> .....	52
5.2 AVALIAÇÃO DA DOR .....	53
5.2.1 <b>Avaliação descritiva da dor</b> .....	53
5.2.1.1 Mapeamento da dor .....	53
5.2.1.2 Alterações comportamentais.....	55
5.2.2 <b>Avaliação subjetiva</b> .....	55
5.2.2.1 Escala analógica visual .....	55
5.2.2.2 QV-felinos .....	57
5.2.2.3 QV- WSAVA.....	58
5.2.3 <b>Avaliação objetiva</b> .....	61
5.2.3.1 Alodinia tátil .....	61
5.2.3.2 Alodinia térmica .....	61
5.2.4 Testes sensoriais quantitativos – Monofilamento de Semmes-Weinstein.....	61
5.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL .....	63
5.3.1 <b>Interleucina-6</b> .....	63

5.3.2	<b>Magnésio total</b> .....	64
5.4	DESCRIÇÃO SOBRE GRUPO SARCOMA .....	65
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	68
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	78
8	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	79
	<b>APÊNDICE</b> .....	99
	<b>ANEXOS</b> .....	116

## 1. INTRODUÇÃO

Os gatos estão ganhando espaço como um dos animais de estimação mais populares, sendo que nos Estados Unidos estima-se que o número de pets felinos se aproxime a 75 milhões. Já no Brasil, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a população de animais de estimação da espécie felina em 2013 estava próxima a 22 milhões (IBGE, 2013).

Nas últimas duas décadas a incidência do sarcoma felino por aplicação (SFA) aumentou drasticamente, de cada 10.000 gatos vacinados 1 a 10 felinos apresentarão sarcoma felino por aplicação. (SABA, 2017; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017). Os sarcomas felinos por aplicação são sarcomas de natureza agressiva e apresentam taxa de metástase em torno de 10 a 28%. O tratamento preconizado é a abordagem cirúrgica com amplas margens livre do tumor associados ou não aos tratamentos adjuvantes como radioterapia, imunoterapia ou quimioterapia com o intuito de melhorar o prognóstico do paciente. (HENDRICK et al., 1994; LADLOW, 2013; HARTMANN et al., 2015).

Na medicina, estima-se que a prevalência de dor nos pacientes portadores de câncer seja em torno de 40% a 70% (MINSON et al., 2011), sendo que 7 a 8% desta população apresenta dor neuropática (COUCEIRO et al., 2018). A dor nos pacientes oncológicos podem estar diretamente vinculadas ao tumor ou ainda em decorrência ao tratamento (GAYNOR, 2008), e dentre as causas de dor em consequência ao tratamento a dor pós-operatório crônica persistente, neuropatia periféricas após quimioterapias ou dor associada a toxicidade da radioterapia são as mais recorrentes (BROWN; FARQUHAR-SMITH, 2016). Quando o paciente apresenta dor pré-operatória negligenciada ou pós-operatória tratada inadequadamente, pode levar a complicações no período de pós-operatório imediato ou ainda aumentar o risco da incidência de dor crônica pós-operatória persistente (DCPO). (LOVICH-SAPOLA; SMITH; BRANDT, 2015; PEREIRA et al., 2017).

Nos últimos anos o interesse pelo controle da dor na medicina veterinária é crescente, todavia os gatos domesticados ainda são uma das espécies menos estudadas quando o assunto em questão é dor. Os maiores desafios que os pesquisadores se deparam quando os estudos envolvem a espécie felina são a dificuldade no reconhecimento e avaliação da dor, principalmente quando se trata de dor crônica (ROBERTSON, 2008; ADRIAN et al., 2017; MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

Não há trabalhos na veterinária que avaliaram a ocorrência de dor crônica pós-operatória e/ou dor crônica em pacientes com sarcoma felino por aplicação, fatos que justificam a realização do presente estudo.

## 1 OBJETIVOS

- Avaliar se felinos tratados com terapia antineoplásica com FO-S e tratamento cirúrgico para SFA apresentam dor crônica.
- Mensurar interleucina 6 (IL-6) e magnésio total (Mg) sérico dos felinos tratados com terapia antineoplásica com FO-S e tratamento cirúrgico para SFA.
- Descrever e correlacionar fatores predisponentes à DCPO dos felinos tratados com terapia antineoplásica com FO-S e tratamento cirúrgico para SFA .
- Descrever e correlacionar complicações tardias observadas nos felinos tratados com terapia antineoplásica com FO-S e tratamento cirúrgico para SFA.



## **2 HIPÓTESE**

A hipótese deste estudo é que os felinos com sarcoma de aplicação manifestam dor de diferentes graus após o procedimento cirúrgico associados ou não a terapia antineoplásica com FO-S.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 SARCOMA DE APLICAÇÃO EM FELINOS

Os sarcomas felinos de aplicação (SFA) são tumores malignos da pele de origem mesenquimal. A etiopatogenia da doença ainda é desconhecida, porém, a hipótese que os estudos apontam é que o tumor seja induzido por uma resposta inflamatória crônica e exacerbada à vacina ou a injeção de diferentes fármacos pela via subcutânea, levando a uma transformação neoplásica local (SABA, 2017; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017). Os estudos mostraram que o SFA pode estar relacionado a gatos que receberam aplicação de vacinas de modo geral, como por exemplo contra a raiva, contra os vírus da leucemia felina, vírus da panleucopenia felina, herpesvírus felino-1 e o calicivírus felino mas também mostra a ocorrência da doença em gatos que receberam aplicações com outros agentes tais como glicocorticóides de longa ação, penicilina, cisplatina e meloxicam (DE MAN; DUCATELLE, 2007; MUNDAY et al., 2011; MARTANO et al., 2012).

As regiões mais acometidas são os locais de aplicação sendo as mais comuns a região interescapular, lateral torácica ou abdominal, região lombar e músculo semimembranoso ou semitendinoso, podendo ocorrer de 4 meses a 3 anos após a aplicação (HARTMANN et al., 2015). Estes tumores cometem animais de qualquer sexo e com idade entre 6 a 11 anos, com uma idade média de 8,1 anos (LADLOW, 2013; SANTELICES IGLESIAS et al., 2018). Já foi descrito SFAs de diferentes características histopatológicas como rabiomiossarcoma, osteossarcoma extra-ósseo, condrossarcoma, sarcoma histiocítico maligno ou miofibrossarcoma, mas alguns estudos demonstraram uma maior prevalência do fibrossarcoma. São tumores de comportamento agressivo, com características de crescimento local e capacidade de invadir tecidos adjacentes como subcutâneo e fâscias musculares (LADLOW, 2013; HARTMANN et al., 2015; GRAF et al., 2018; CARNEIRO et al., 2019).

O tratamento de eleição é a remoção cirúrgica, que deve ser realizada após estadiamento adequado e planejamento minucioso da cirurgia. Nemanic et al (2016) recomendam que a realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética pode contribuir de forma significativa para o planejamento cirúrgico, uma vez que ambos os exames detectam lesões peritumorais. A excisão cirúrgica radical e agressiva é de extrema importância, afim de evitar a recorrência do tumor. Por estas razões as cirurgias

são extensas e muitas vezes abrangem 2 grupos musculares ou ossos e devem apresentar de 3 a 5 cm de margem livre do tumor (HARTMANN et al., 2015; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017; MÜLLER; KESSLER, 2018). Phelps et al (2011) demonstraram que excisões de SFA com 5 cm de margens livre de tumor apresentaram menor recidiva quando comparadas a cirurgias com menor margem associadas ou não a terapia adjuvante.

As terapias adjuvantes podem ser associadas ao tratamento cirúrgico como uma estratégia multimodal, na tentativa de se melhorar o prognóstico do paciente ou ainda nos casos em que não foi possível realizar a remoção cirúrgica com margem de segurança. As modalidades de terapias adjuvantes descritas são radioterapia, quimioterapia e imunoterapia (HENDRICK et al., 1994; MARTANO; MORELLO; BURACCO, 2011; LADLOW, 2013; HARTMANN et al., 2015; BRAY; POLTON, 2016; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017). A radioterapia pode ser realizada previamente a cirurgia para evitar a possibilidade de semeadura tumoral na cirurgia ou no período pós-operatório para assegurar que não ocorra a disseminação de partículas tumorais microscópicas (KOBAYASHI et al., 2002; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017).

Os SFA são moderadamente sensíveis a quimioterapia, a qual pode ser realizada antes ou após a remoção cirúrgica, ou ainda como tratamento paliativo. Dentre as várias possibilidades de quimioterapia, as medicações mais descritas foram doxorrubicina, ifosfamida, carboplatina, ciclofosfamida, mitoxantrona e vincristina (BREGAZZI et al., 2001; BRAY; POLTON, 2016; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017). Quanto a imunoterapia, o estudo que apresentou melhores resultados até o momento utilizou células xenogênicas que secretam interleucina-2 humana (IL-2), mas existem outras alternativas que vem sendo estudadas como a do vírus recombinante da canarypox (ALVAC) que expressa interleucina-2 felina (IL-2) para uso como imunoterapia adjuvante após cirurgia em felinos sem metástase (HAMPEL et al., 2007; LADLOW, 2013; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017).

Apesar disso, estima-se que um terço dos felinos apresentarão recidiva no local do tumor. O tempo de sobrevivência e o intervalo de vida livre da doença dos pacientes com SFA estão relacionados a alguns fatores como recidiva do tumor, abordagem cirúrgica com ou sem margem de segurança ampla e radical, associação de tratamentos adjuvantes

e presença de metástase a distância(ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017; FLEMING et al., 2019).

### 3.2 FOSFOETALONAMINA SINTÉTICA

Trata-se de um composto orgânico com atuação na biossíntese de lipídios. A fosfoetanolamina sintética (FO-S) atua na formação das membranas por ser um precursor da fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, componentes da membrana celular (PONDÉ; DE AZAMBUJA; ADES, 2016; PORTO et al., 2016; ANASTÁCIO et al., 2017).

A atuação da FO-S como agente antineoplásico é sustentada após estudos preliminares, tanto in vitro quanto em vivo, nos quais foram observados efeitos antitumorais pela indução de apoptose e inibição do crescimento tumoral em modelos experimentais de câncer de pulmão e camundongos portadores de melanoma tratados com FO-S respectivamente (FERREIRA et al., 2012, 2013).

No entanto, as evidências da FO-S como agente antineoplásico ainda são controversas, pois até o momento faltam estudos sobre o seu potencial mutagênico, carcinogênico e toxicidade reprodutiva (PONDÉ; DE AZAMBUJA; ADES, 2016). Atualmente não há estudos utilizando FO-S em cães e gatos portadores de câncer.

### 3.3 DOR

A dor é uma experiência multidimensional e complexa que envolve componentes sensoriais e emocionais, levando a alterações comportamentais e impactando a qualidade de vida. Segundo a *Internacional Association for the Study of Pain (IASP)* a dor é definido como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a danos reais ou potenciais em tecidos, ou assim percebida como dano". Nos pacientes que não conseguem verbalizar a dor, incluindo os animais, os sinais clínicos e o conhecimento de doenças que podem levar as experiências de dor serão o guia para o tratamento (MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015; MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

A classificação pode ser feita de acordo com sua duração (aguda, crônica ou intermitente), segundo a sua intensidade (leve, moderada, intensa ou excruciante), de acordo com sua origem anatômica (nociceptiva somática, nociceptiva visceral ou neuropática), ou baseada na sua clínica (inflamatória, neuropática, pós-operatória, *dor incidental*, dor oncológica e dor crônica) (LAMONT, 2008a; MATHEWS et al., 2014).

A dor causada pela presença de um estímulo doloroso que foi percebida pelos nociceptores denomina-se dor nociceptiva. A dor nociceptiva, na sua forma aguda, desempenha geralmente uma função biológica importante (ou evolutiva), uma vez que alerta o organismo para o perigo iminente e informa-o da ocorrência da lesão ou dano tecidual. A dor somática subdivide-se em dor superficial (dor cutânea) que ocorre na pele ou membranas mucosas (por ex., pequenas feridas, queimaduras de primeiro grau) ou dor profunda em músculos, ossos, articulações, ligamentos, tendões, vasos sanguíneos, fâscias (por ex., rupturas, fraturas ósseas, dor miofascial). A dor visceral provém das vísceras ou órgãos. Um exemplo de dor visceral é a dor por distensão de cápsulas, isquemias, ou processos inflamatórios (p.e. pancreatite). Muitas vezes é difícil definir sua extensão pois apresenta-se de forma difusa e pode estar relacionada a náusea e mal-estar (LAMONT, 2008a; OLIVEIRA, 2012).

A distinção entre dor aguda e dor crônica muitas vezes não é bem definida. A dor aguda geralmente é associada a dano tecidual ou inflamação, um exemplo mais comum é a dor pós-operatória. Pode ser classificada em dor leve, moderada e intensa e a sua duração está associada ao tempo de cura da doença ou dano tecidual. A dor crônica por sua vez, é definida como a dor cuja duração é superior a 3 meses, ou ainda aquela que persiste por longos períodos e pode estar relacionada a doenças crônicas e incuráveis (OLIVEIRA, 2012; FAN, 2014; MACFARLANE; TUTE; ALDERSON, 2014; MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015).

Recentemente, tem se discutido que os termos "adaptativo" e "mal-adaptativo" descrevem melhor a complexidade que envolve o conceito de dor. A dor adaptativa engloba tanto a dor nociceptiva quanto a inflamatória, assumindo um papel fisiológico de proteção. Já a dor "mal-adaptativa" assume um papel contrário, ou seja, não é protetora, mas sim uma doença e está diretamente relacionada às mudanças plásticas do sistema de processamento da dor (DOWNING S, 2011; ADRIAN et al., 2017).

A dor pode induzir uma resposta ao estresse nos pacientes levando elevação dos níveis séricos de corticotropina, cortisol, hormônio antidiurético (ADH), catecolaminas, aldosterona, renina, angiotensina II e glicose, além de diminuição na insulina e testosterona (GAYNOR, 2008). E uma vez a dor não tratada ou tratada inadequadamente, pode levar a alterações comportamentais, desequilíbrios neuroendócrinos, distúrbios metabólicos, alterações imunológicas e desequilíbrio autonômico do paciente (DOWNING S, 2011; MATHEWS et al., 2014).

### 3.3.1 Dor crônica ou dor mal-adaptativa em felinos

Em uma condição normal os nociceptores apresentam altos limiares para ativação, mas em condições em que o paciente apresenta dor crônica ou dor “mal-adaptativa” observam-se fenômenos conhecidos como sensibilização periférica e central. A sensibilização periférica instala-se após repetidos estímulos ao local por mediadores inflamatórios, levando a um aumento da excitabilidade da membrana, redução do limiar de ativação dos nociceptores ou até o surgimento de potenciais de ação ectópicos (PERGOLIZZI et al., 2013; ADRIAN et al., 2017; GOLDBERG, 2017; PAK et al., 2018).

Quando a sinalização de dor periférica persiste, podem ocorrer alterações no sistema nervo central (SNC) com hipersensibilização levando a sinalização anormal pelo SNC a estímulos dolorosos, fato definido como sensibilização central (PAK et al., 2018). A sensibilização central pode ser reversível, porém em algumas condições clínicas ela se torna permanente. (PERGOLIZZI et al., 2013).

Após a sensibilização das vias dolorosas, seus receptores sofrem degeneração e são remodelados. Este fenômeno, onde há uma mudança funcional dos neurônios, é conhecido como plasticidade neuronal. A sensibilização neuronal e a plasticidade neuronal são responsáveis pelos fenômenos de alodinia (dor diante de estímulos que normalmente não causam dor, tato, por exemplo), hiperestesia (aumento da sensação de sensibilidade), hiperpatia (dor exacerbada ao estímulo contínuo nocivo) e dor neuropática (DOWNING S, 2011; OLIVEIRA, 2012; MACFARLANE; TUTE; ALDERSON, 2014; MATHEWS et al., 2014; ADRIAN et al., 2017) Em modo geral, a plasticidade central é uma combinação do aumento da condição excitatória neuronal, facilitação da transmissão sináptica e estímulos inibitórios reduzidos (WOOLF, 2011) mediado por neurotransmissores como substância P e glutamato, assim como ativação de receptores N-metil D-aspartato (NMDA) (PERGOLIZZI et al., 2013).

Segundo Adrian et al (2017) a dor crônica pode ser uma mistura complexa de dor adaptativa (inflamatória) e mal adaptativa (neuropática, funcional). Está frequentemente relacionada a doenças como a doença articular degenerativa, estomatite, doenças do disco intervertebral (MATHEWS et al., 2014), assim como dores relacionadas a cirurgias ou traumas, neuropatias periféricas diabéticas, cistite idiopática, doença inflamatória intestinal, câncer em que se predomina o caráter neuropático da dor e/ou síndrome da dor orofacial felina com possível caráter de dor funcional (TAYLOR; ROBERTSON, 2004; MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

E ainda que todas as alterações descritas acima envolvendo os mecanismos fisiopatológicos da dor crônica estejam presentes na espécie felina, frequentemente os gatos apresentam manifestações clínicas sutis, graduais ou tênues devido a particularidades comportamentais oriundas da espécie. Muitas vezes tais sinais clínicos passam despercebidos pelos tutores, os quais acabam atribuindo a outras condições estas manifestações, como envelhecimento ou mudanças de temperamento devido a outros fatores, tornando assim a avaliação e o reconhecimento da dor crônica em felino tão desafiadores (MATHEWS, 2005; ROBERTSON, 2008; MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

### 3.3.2 Dor oncológica

A dor oncológica normalmente apresenta início insidioso de intensidade leve e progride para um quadro de dor crônica variando de intensidade leve a intensa. O tempo de evolução é variável, necessitando de uma abordagem que previna a instalação de mecanismos de sensibilização central (GAYNOR, 2008).

O paciente oncológico pode apresentar dor decorrente do próprio tumor, por exemplo, invasão óssea tumoral ou invasão tumoral do sistema nervoso periférico apresentando componentes de dor neuropática ou dor inflamatória. Ainda, pode apresentar dor relacionada a espasmos musculares ou constipação, por exemplo, levando a dor nociceptiva visceral. Outra causa de dor está associada ao próprio tratamento antitumoral, como a dor pós-operatória, pós-quimioterapia ou pós-radioterapia (INCA/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; MINSON et al., 2011).

Ainda pode apresentar dor de forma contínua ou intermitente, associada ou não a dor incidental ou episódica (INCA/MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). A dor incidental é um tipo de dor que se caracteriza por um rápido início (menos que três minutos); uma intensidade muito forte e uma duração curta (por volta de 30 minutos), ocorrendo em média quatro vezes por dia. A fisiopatologia desse tipo de dor pode ter etiologia e característica somática, visceral ou neuropática, estando na maioria das vezes associada ao mesmo mecanismo que causa a dor de base (PAYNE, 2007; MATHEWS et al., 2014; NOGUEIRA et al., 2014).

Em recente publicação contendo diretrizes de pesquisa para dor crônica em cães e gatos Lascelles et al (2019) reconhece a dor oncológica como uma dor única, em que a

avaliação deve ser atrelada a ferramentas que abordem qualidade de vida do paciente e seguem padrões de intervenções distintas.

### 3.3.3 Dor crônica pós-operatória persistente

O controle da dor pós-operatória é uma preocupação na medicina e na veterinária. A dor pós-operatória em geral é de natureza aguda e de fácil manejo, todavia, pode se tornar grave quando negligenciada e subtratada podendo persistir além do tempo esperado, levando a incidência de complicações nos sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e metabólico (STASIOWSKA et al., 2015). Ou ainda, culminar em complicações pós-cirúrgicas com desfechos ruins no pós-operatório imediato, incrementando o risco de dor crônica pós-operatória persistente (DCPO) (LOVICH-SAPOLA; SMITH; BRANDT, 2015; PEREIRA et al., 2017).

DCPO foi descrita pela primeira vez em 1999 por Crombie, Davis e Macrae (1998) e nos anos subsequentes passou por alguns ajustes até se chegar na definição de um desconforto clínico que dura mais de 2 meses após a cirurgia, sem outras causas de dor, como infecção crônica ou dor relacionada a uma condição crônica que precede a cirurgia (CROMBIE; DAVIES; MACRAE, 1998; MACRAE, 2001, 2008). Nas últimas duas décadas o tema vem ganhando destaque na medicina e apesar de alguns autores já mencionarem a importância do controle da dor aguda para prevenir a ocorrência da dor pós-operatória crônica na clínica de animais de companhia (GRUBB, 2010), os estudos em animais ainda são restritos a modelos experimentais para identificar as alterações neurológicas no processo de sensibilização à dor induzida por procedimentos cirúrgicos (RICHEBÉ; CAPDEVILA; RIVAT, 2018),

Inicialmente, acreditava-se que a incidência de DCPO estava relacionada as cirurgias torácicas, amputações, mastectomias (HUMBLE; DALTON; LI, 2015), mas estudos posteriores mostraram a ocorrência de DCPO após cesárias (WEIBEL et al., 2016; MUNRO et al., 2017), herniorrafias (AASVANG; KEHLET, 2005), colocação de by-pass (BLOM-HØGESTØL et al., 2018) e ainda que as evidências que correlacionam DCPO com cirurgias ortopédicas envolvendo colocação de órteses sejam controversos, alguns autores acreditam que cirurgias envolvendo implantes possam contribuir para a instalação da DCPO (WYLDE et al., 2017).

Na veterinária são poucos os estudos referindo a ocorrência de DCPO em gatos. Monteiro e Stegall (2019) referem possíveis riscos de DCPO em felinos submetidos a



mastectomia, toracotomia e amputação alta de membros e Martell-Moran, Solano e Townsend (2018) observaram alterações comportamentais indesejadas em gatos submetidos a remoção cirúrgica das unhas.

Os mecanismos que envolvem a DCPO são complexos e não estão totalmente elucidados. Alguns autores da medicina e da veterinária acreditam que os mecanismos envolvidos na instalação da DCPO estejam relacionados ao grau de dano tecidual, a reação inflamatória importante ou a lesão nervosa. (KEHLET et al., 2006; GRUBB, 2010; LAVAND'HOMME, 2017; RICHEBÉ; CAPDEVILA; RIVAT, 2018; MONTEIRO; STEAGALL, 2019). Até o momento, já foram descritos alguns fatores com forte correlação na instalação da DCPO em humanos como: (1) a intensidade da dor aguda pós-operatória; (2) a presença de dor pré-operatória na parte do corpo a ser operada ou em outro lugar (incluindo condições dolorosas crônicas coexistentes); (3) sintomas de sofrimento psicológico e estresse importante, como depressão, ansiedade extrema ou catastrofização (LAVAND'HOMME, 2017; HUMBLE et al., 2018). Outros autores atribuem causas relacionadas a cirurgia para a instalação de DCPO como, cirurgias que acometem alterações nervosas, duração da cirurgia  $\geq 3$  horas entre outros fatores que estão relacionados no Quadro 1 (KEHLET et al., 2006; KRAYCHETE et al., 2016; PAK et al., 2018)

Quadro 1 - Fatores pré-disponentes a manifestação de DCPO em humanos

1. Dor
• Dor pré cirúrgica pré-existente
• Dor pós-operatória de grau intenso
2. Cirurgia
• Lesão nervosa intraoperatória
• Abordagem cirúrgica aberta vs. abordagem laparoscópica
• Duração da cirurgia > 3 h
• Anestesia geral inalatória
• Técnicas cirúrgicas empregadas
3. Fatores do paciente
• Síndromes dolorosas pré-existent
• Transtornos do humor, ansiedade ou de personalidade
• Cirurgias pregressas
• Predisposições genéticas
• Sexo feminino
• Obesidade

- |  |
|--|
| <p>4. Uso crônico de opióides, hiperalgesia induzida por opióides (OIH)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Uso de altas doses de opioides</li></ul> |
|--|

Fonte: Adaptado de Pak, D. J. et al (2018).

### 3.4 INSTRUMENTOS NA MENSURAÇÃO DA DOR CRÔNICA

#### 3.4.1 Reconhecimento da dor em felinos

A avaliação da dor em animais é um desafio, mas é a chave para o sucesso do manejo adequado. Ao se tratar dos pacientes felinos, devemos considerar algumas particularidades da espécie. A AAFP (*American Association of Feline Practitioners*) e a ISFM (*International Society of Feline Medicine*) preconizam algumas práticas educativas para minimizar o estresse do gato em um ambiente hospitalar, como o condicionamento do paciente para o deslocamento até a clínica, a postura da equipe perante o paciente felino e um local adequadamente preparado e livre de estresse, com o intuito de minimizar fatores externos que possam interferir na avaliação da dor (RODAN et al., 2011).

O paciente com dor pode apresentar alterações comportamentais, e tais alterações serão informações valiosas para a avaliação de dor nos felinos (MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015; PEREIRA et al., 2017). Merola e Mills (2016) realizaram um estudo a partir do qual foi criado um consenso relacionando as principais alterações comportamentais dos felinos com dores de intensidade leve a grave (MEROLA; MILLS, 2016a).

As alterações comportamentais observadas foram: dificuldade para pular, claudicação, relutante em mover-se, reação à palpação, lambedura em uma determinada região do corpo, retirar-se ou esconder-se, ausência de ronronar, brincar menos, diminuição de apetite, diminuição das atividades gerais, menor interação com as pessoas, humor geral (tendência a ser irritável esporadicamente como resultado da dor), marcha anormal, postura da cabeça baixa, blefaroespasmos, evitando áreas com muita claridade, rosnando, gemido, olhos fechados, postura curvada, mudança de peso e temperamento (MEROLA; MILLS, 2016b).

A descrição de alterações comportamentais pode ser realizada por diferentes pessoas (o tutor ou cuidador), em diferentes contextos (em casa ou na clínica) e oferecer baixos riscos ao paciente e ao observador (RODAN et al., 2011).

### 3.4.2 Mapeamento da dor

O mapeamento com auxílio de cores, símbolos e desenhos para delimitar áreas onde a dor está presente é uma ferramenta utilizada por médicos e psicólogos para que os pacientes comuniquem a dor sem a necessidade de uma linguagem elaborada. Os desenhos podem ajudar o doente a melhor referendar o local, a distribuição e a qualidade dos sintomas (GIOIA; GORGA; NAGLER, 1997; MACDOWALL et al., 2017), além de serem uma forma de registro das condições dolorosas dos pacientes em relação aos componentes físicos e psicológicos (BERTILSON et al., 2007; PERSSON; GARAMETSOS; PEDERSEN, 2011). Pode ser aplicado em pacientes com doença do disco intervertebral, dor em pescoço, dor neuropática ou ainda para registrar a localização de alodinia (GIOIA; GORGA; NAGLER, 1997; JENSEN; FINNERUP, 2014; MACDOWALL et al., 2017). Todavia, não há estudos com desenhos de dor na veterinária tendo-se em vista que este tipo de documentação ficaria a cargo do proprietário ou médico veterinário.

### 3.4.3 Escalas e questionários de qualidade de vida

O uso de escalas e questionários de qualidade de vida na avaliação da dor crônica é de grande valia. A *American Animal Hospital Association (AAHA)* em conjunto com a *American Association of Feline Practitioners (AAFP)* em Diretrizes de controle da dor para cães e gatos (EPSTEIN et al., 2015) recomenda a utilização de escalas e questionários validados conforme a espécie e algumas vezes condições específicas estudadas para cada instrumento, sendo fundamental a participação do tutor ou cuidador para obtenção de informações que contemplem o impacto da doença no dia-a-dia do animal (MATHEWS et al., 2014).

As escalas de dor podem implicar desde conceitos simplistas como a EAV (Escala analógica visual) a qual se apresenta como uma régua graduada de 0-100 mm, onde “0” significa sem dor, e “100” uma dor excruciante, escala analógica verbal (EAVe) ou escala analgésica descritiva simples (EADs) e escala numérica visual (ENV) sendo aplicada tanto na dor aguda quanto crônica (MATHEWS et al., 2014).

Em pacientes portadores de dor crônica, o objetivo do questionário de qualidade de vida é mensurar o impacto da doença e dos tratamentos preconizados (EPSTEIN et al.,

2015). A maioria dos questionários de qualidade de vida incorpora pelo menos três grandes domínios: funcionamento físico, psicológico e social (YAZBEK; FANTONI, 2005).

Atualmente existem escalas multidimensionais voltadas para os felinos com osteoartrose (OA) como a *Feline Musculoskeletal Pain Index* (FMPI), *Client Specific Outcome Measures* e *Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing for Use by Caretaker* (MI-CAT[C]) direcionadas ao tutor e ao veterinário, respectivamente (BENITO et al., 2013; GUILLOT et al., 2017; ROCCA et al., 2019). Assim como questionários de qualidade de vida que avaliam o impacto de algumas doenças especificamente, como para os gatos portadores de diabetes mellitus, doenças cardíacas, submetidos a quimioterapia e portadores de doença renal crônica (TZANNES et al., 2008; FREEMAN et al., 2012; HAZUCHOVA et al., 2017) ou generalista para gatos saudáveis ou doentes (FREEMAN et al., 2016; NOBLE et al., 2018)

No entanto, a validação destes questionários ainda é controversa, mostrando a complexidade frente às alterações comportamentais desta espécie. Diante desta dificuldade, Mathews et al (2014) recomenda que a avaliação dos felinos portadores de dor crônica seja realizada nas seguintes categorias: mobilidade geral, atividades gerais, apetite e ingestão de água, autocuidado, descanso ou relaxar, interação com tutor e outros animais e temperamento geral.

#### 3.4.4 Teste sensorial quantitativo

O teste sensorial quantitativo (QST) é um conjunto de testes utilizado com o objetivo de mensurar o limiar de percepção, o limiar doloroso, a tolerância, bem como delimitar áreas sensibilizadas (UDDIN; MACDERMID, 2016). Ele baseia-se na resposta do paciente frente a um estímulo externo conhecido e passível de ser quantificado, e o seu feedback descreve a integridade do nervo ou via sensorial avaliada (ARENDRT-NIELSEN; YARNITSKY, 2009; ROLDAN; ABDI, 2015). Existem algumas modalidades de QST como limiar de detecção ao toque, limiar de detecção de nitidez, limiar de detecção ao frio e calor (ROLDAN; ABDI, 2015).

#### 3.4.5 Monofilamentos de Semmes-Weinstein

Trata-se de um teste sensorial quantitativo tátil que permite quantificar limiares de dor (ROLDAN; ABDI, 2015). Visando aprimorar a técnica, alguns autores reduziram o número de monofilamentos na avaliação da sensibilidade periférica, sem detrimento nos resultados obtidos (WAYLETT-RENDALL, 1988; LEHMAN; ORSINI; NICHOLL, 1993; LEAL; SAKATA, 2014). Desta forma, no homem o Monofilamento de Semmes-Weinstein foram utilizados para avaliação de alodinia, hiperalgesia induzida por opióides, neuropatias induzidas por diabetes, quimioterapia e hanseníase (LEHMAN; ORSINI; NICHOLL, 1993; BACKONJA et al., 2009; JENSEN; FINNERUP, 2014; LEAL; SAKATA, 2014; ROLDAN; ABDI, 2015; SIMÃO et al., 2015).

Em felinos o monofilamento de Von Frey foi utilizado para avaliar limiar de dor em pacientes portadores de OA e gatos saudáveis, porém não há trabalhos nos quais os monofilamentos de Semmes-Weinstein foram utilizados nesta espécie (ADDISON; CLEMENTS, 2017; MACHIN; KATO; ADAMI, 2018).

### 3.5 CITOCINAS E DOR

As citocinas são moléculas polipeptídicas solúveis de baixo peso molecular, capazes de induzir alterações na síntese do RNA e de proteínas de diferentes células do organismo. Podem atuar de diversas formas, como no local onde são produzidas, em células adjacentes ou ainda caírem na circulação, causando efeitos à distância. Quando produzidas de forma exacerbada as citocinas pró-inflamatórias podem promover manifestações sistêmicas tais como distúrbios metabólicos ou instabilidade hemodinâmica (KRAYCHETE; CALASANS; VALENTE, 2006; OLIVEIRA et al., 2011).

A interleucina 6 (IL-6) é uma glicoproteína, composta por 212 aminoácidos, com massa molecular entre 20-30 kDa, produzida por monócitos e macrófagos, hepatócitos, células da glia, células endoteliais e os fibroblastos. Apresenta relação estrutural com a interleucina 4 (IL-4), fator neurotrófico ciliar, além de ser potencialmente induzida pelo fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1(IL-1) (GARCIA; ISSY; SAKATA, 2002; OLIVEIRA et al., 2011)

Ela desempenha um papel sinalizador complexo na inflamação. A IL-6 tem sido associada com uma ação anti-inflamatória em alguns momentos, no entanto ela também atua de forma intrínseca na instalação da inflamação e na promoção da imunidade (FISHER; APPENHEIMER; EVANS, 2014). Alguns estudos em humanos corroboram

que os níveis séricos de IL-6 mostram uma dimensão da lesão tecidual de forma precoce em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos abdominais ou que sofreram trauma, uma vez que níveis elevados por tempo prolongado foram associados a maiores taxas de morbidade no pós-operatório (KATO et al., 1997; GEBHARD et al., 2000; OLIVEIRA et al., 2011).

Segundo Kumari et al (2016) algumas citocinas pró-inflamatórias, entre elas a IL-6, podem atuar ainda no crescimento de células cancerígenas e, conseqüentemente, contribuem para a promoção e progressão do tumor. A superexpressão da IL-6 em alguns tumores como no câncer colorretal, de próstata, mama, pâncreas, pulmão, colo do útero, mieloma múltiplo, linfoma e carcinoma de ovário e células renais sugerem uma forte ligação entre esta citocina e o câncer em humanos. Ainda, homens com elevados níveis séricos de IL-6 apresentam maior incidência de câncer hepático. Martins et al (2010) demonstraram que cães com neoplasias orais submetidos a mandibulectomia e maxilectomia apresentaram níveis de IL-6 basais mais elevados quando comparados a cães hígidos.

A IL-6 também já foi identificada no líquido durante infecção bacteriana e viral do sistema nervoso central, como no líquido sinovial de pacientes portadores de artrite inflamatória, o que leva a crer que outras células do tipo astróglia, micróglia e sinoviócitos podem ser fontes de IL-6 durante inflamação local. Alguns modelos experimentais com compressão medular evidenciaram o aumento da expressão de células positivas para IL-6 ou TNF- $\alpha$  em ratos com alodínia em relação aos normais, ou seja, correlacionaram citocinas pró-inflamatórias com a intensidade do quadro patológico (GARCIA; ISSY; SAKATA, 2002; KRAYCHETE; CALASANS; VALENTE, 2006).

Em felinos a IL-6 já foi mensurada em portadores de asma felina, imunodeficiência felina e em modelos experimentais de sepse, apresentando-se elevada em pacientes com imunodeficiência felina e na sepse (OHASHI et al., 1992; DECLUE et al., 2009; EBERHARDT; DECLUE; REINERO, 2009).

### 3.6 MAGNÉSIO TOTAL SÉRICO

O magnésio participa de diversas funções enzimáticas, estabiliza moléculas como as de adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA) além de atuar nos canais iônicos (MUSSO, 2009; HIGHTOWER et al., 2017; CHACAR et al., 2019).

O magnésio participa na liberação de neurotransmissores, modulação de citocinas inflamatórias e redução da citotoxicidade (HUMPHREY; KIRBY; RUDLOFF, 2015; KIRKLAND; SARLO; HOLTON, 2018). Condições de hipomagnesemia podem estar associadas ao aumento de concentrações de mediadores inflamatórios como peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, mieloperoxidase e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (HUMPHREY; KIRBY; RUDLOFF, 2015). Tejero-Taldo et al (2004) observaram que a deficiência de magnésio ocasionou a depleção da substância P e aumento de mediadores inflamatórios como prostaglandinas E<sub>2</sub> na medula espinhal de ratos.

Polter (2019) demonstrou que níveis séricos de magnésio são inversamente proporcionais ao risco do desenvolvimento de tumores colorretais, ou seja, pacientes com níveis séricos baixos de magnésio apresentaram maior risco ao desenvolvimento de tumores colorretais sendo recomendado a suplementação em casos de deficiência como medida preventiva. Nos pacientes humanos em cuidados paliativos, a concentração de magnésio é uma preocupação, pois estes estão mais predispostos a condições que levem a deficiência de magnésio tais como baixa ingestão e perda renal, por associações de comorbidades ou uso de medicações (CENTENO; SACA, 2013).

A relação do magnésio e dor tem ganho espaço nos últimos anos. De fato, Bujalska et al (2008) mostraram *in vitro* que o magnésio pode potencializar a analgesia de opióides. Além disso, alguns estudos utilizaram o magnésio como adjuvante no controle de dor pós-operatória (RYU et al., 2008; ALBRECHT et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2013). E em pacientes em cuidados paliativos com hipomagnesemia, foi relacionado com incidência de dor abdominal, com melhora do quadro após reposição (BROGAN et al., 2000; LÓPEZ-SACA et al., 2013).

Na veterinária estudos com cães hospitalizados ou da raça buldogue e gatos renais demonstraram a importância da mensuração do magnésio na prática clínica (KHANNA et al., 1998; MELLEMA; HOAREAU, 2014; HUMPHREY; KIRBY; RUDLOFF, 2015; VAN DEN BROEK et al., 2018; CHACAR et al., 2019).

### 3.7 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR CRÔNICA

#### 3.7.1 **Medicações adjuvantes**

Na sua maioria os agentes adjuvantes são co-administrados ao tratamento analgésico tradicional, sendo que muitas vezes são medicações que atuam como

anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos ou como anestésicos. Além de tratar os sinais clínicos relacionados a dor, podem moderar a dor refratária, permitindo a redução de doses e efeitos colaterais dos analgésicos tradicionais (LAMONT, 2008b). Segundo a escala analgésica da OMS as medicações adjuvantes podem integrar o tratamento nos quadros de dor de intensidade discreta até a dor grave (LAMONT, 2008b; DOWNING S, 2011).

### 3.7.2 Gabapentina

A gabapentina tem estrutura análoga ao ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), com efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes e analgésicos. Seu mecanismo se dá por meio da modulação da proteína alfa 2 e delta 1 do canal de cálcio tipo N, atuando também no aumento da síntese de GABA, diminuição do potencial de ação dependente de sódio, diminuição do glutamato e na ativação da via serotoninérgica (SAKATA; VLAINICH, 2008; ORTEL et al., 2015; SERRANO; GROSSMANN, 2017).

Na última década, a gabapentina tem sido empregada na veterinária como medicação adjuvante no controle da dor neuropática e dor pós-operatória (ROBERTSON, 2008; WAGNER et al., 2010; AGHIGHI et al., 2012; CROCIOLLI et al., 2015), no controle de dor mal-adaptativa em pacientes com dor oncológica (DOWNING S, 2011) e pacientes portadores de dor crônica (LAMONT, 2008b; MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015).

Siao, Pypendop & Ilkiw (2010) demonstraram que os gatos necessitam de dose de 3 mg/kg via oral a cada 6 horas para atingir a concentração sérica de 2  $\mu$ g / mL, ou seja, concentrações séricas a serem alcançadas quando o objetivo é promover analgesia.

Nos felinos, estudos mostraram que doses únicas de 50 mg ou 100 mg da gabapentina podem atenuar sinais de estresse durante o transporte ou no atendimento clínico (HAAFTEN et al., 2017; PANKRATZ et al., 2018; SINN, 2018). Estudos utilizando a gabapentina no controle de dor, mostraram que ela pode complementar terapia multimodal em pacientes pós-trauma (VETTORATO; CORLETTO, 2011; LORENZ; COMERFORD; IFF, 2013), em associação com buprenorfina (STEAGALL et al., 2017), ou ainda pode aumentar mobilidade em felinos geriátricos portadores de OA (GUEDES et al., 2018).



### 3.7.3 Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos (ADT) são moduladores da dor por meio do sistema nervoso periférico (SNP) e central (SNC), envolvendo mecanismos de bloqueio de recaptção de serotonina ou noradrenalina, ou de ambas. Têm ação em receptores opioides, nos receptores adrenérgicos, na ativação de canais iônicos e possível efeito sobre as citocinas pró-inflamatórias (CHIUCHETTA; GIUBLIN, 2018).

Na veterinária, o *Guideline for Recognition, Assessment and Treatment of Pain* (2014) recomenda o uso dos ADT, como amitriptilina, clomipramina e imipramida, nas condições neuropáticas, no tratamento de gatos com doença inflamatória intestinal e doença do trato urinário inferior felino (CHEW et al., 1998) e no manejo da dor crônica refratária (MATHEWS, 2008; MATHEWS et al., 2014).

A dose recomendada de amitriptilina para gatos é de 2,5 a 12,5 mg por gato administrada por via oral a cada 24 horas. Já a recomendação de imipramina para gatos é de 2,5 a 5 mg por gato administrado por via oral a cada 12 horas (MATHEWS, 2008).

Existem alguns trabalhos que utilizaram a amitriptilina em associação à outras medicações adjuvantes como cetamina, lidocaína, na apresentação por via transdérmica ou tópica no tratamento de neuropatias periféricas localizadas (FLORES et al., 2012; ARGOFF, 2013; PICKERING et al., 2017).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo clínico transversal desenvolvido mediante aprovação da Comissão de Ética para Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia segundo protocolo CEUA nº 2985080519 no Ambulatório de Dor e Cuidados Paliativos do Serviço de Anestesia do Departamento de Cirurgia / Hospital Veterinário da FMVZ-USP após consentimento e esclarecimento do tutor pelo termo de consentimento livre esclarecimento (ANEXO A)

### **4.1 ANIMAIS**

Foram incluídos no estudo 20 gatos machos e fêmeas, de diferentes raças e idades, sendo 10 gatos portadores de sarcomas e 10 gatos hígidos. Os animais portadores de sarcoma foram atendidos pelo Serviço de Cirurgia de Pequenos Animais do Departamento de Cirurgia e vinculado ao Hospital Veterinário da FMVZ-USP, no período de agosto de 2015 a junho de 2019. Dentre estes animais, 6 felinos foram submetidos ao tratamento cirúrgico associados a terapia antineoplásica com FO-S, participando do projeto de doutorado da aluna de pós-graduação do departamento de clínica cirúrgica veterinária Andressa Gianotti Campos Nitrini, sob o título: “Utilização da Fosfoetanolamina Sintética (FO-S) no Sarcoma de Aplicação Felino – estudo clínico-cirúrgico, histopatológico, imunohistoquímico e termográfico” conforme protocolo CEUA 2940110715 (ANEXO B) e 4 felinos receberam somente tratamento cirúrgico.

#### **4.1.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo apenas felinos com sarcoma de aplicação submetidos a tratamento cirúrgico com ou sem terapia antineoplásica com FO-S e felinos jovens e sem comorbidades com mínima experiência dolorosa.

#### **4.1.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos de ambos os grupos os pacientes e tutores impossibilitados de comparecer para avaliação do paciente. Em relação aos animais hígidos, foram excluídos

pacientes agressivos, não colaborativos e paciente obesos conforme Okada (2019) com escore corporal igual ou acima de 7/9.

#### 4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os animais foram distribuídos em dois grupos: grupo Sarcoma (S) e o grupo controle Controle (C).

O grupo S foi composto por 10 felinos sem distinção de sexo, raça, diagnosticados e tratados para SFA associados ou não a terapia antineoplásica com FO-S com um intervalo  $\geq 3$  meses da cirurgia à inclusão no estudo.

Já o grupo C foi composto por 10 felinos sem distinção de sexo, raça, saudáveis com idade de 1 a 6 anos.

O estudo consistiu em uma avaliação clínica única realizada nos animais dos dois grupos experimentais. Os pacientes que apresentaram alterações clínicas ou comportamentais compatíveis com dor moderada (EAV acima de 4) ou sinais clínicos sugestivos de dor neuropática como lambadura ou automutilação de alguma região, foi instituída terapia antiálgica e realizado acompanhamento clínico de acordo com a necessidade de cada paciente.

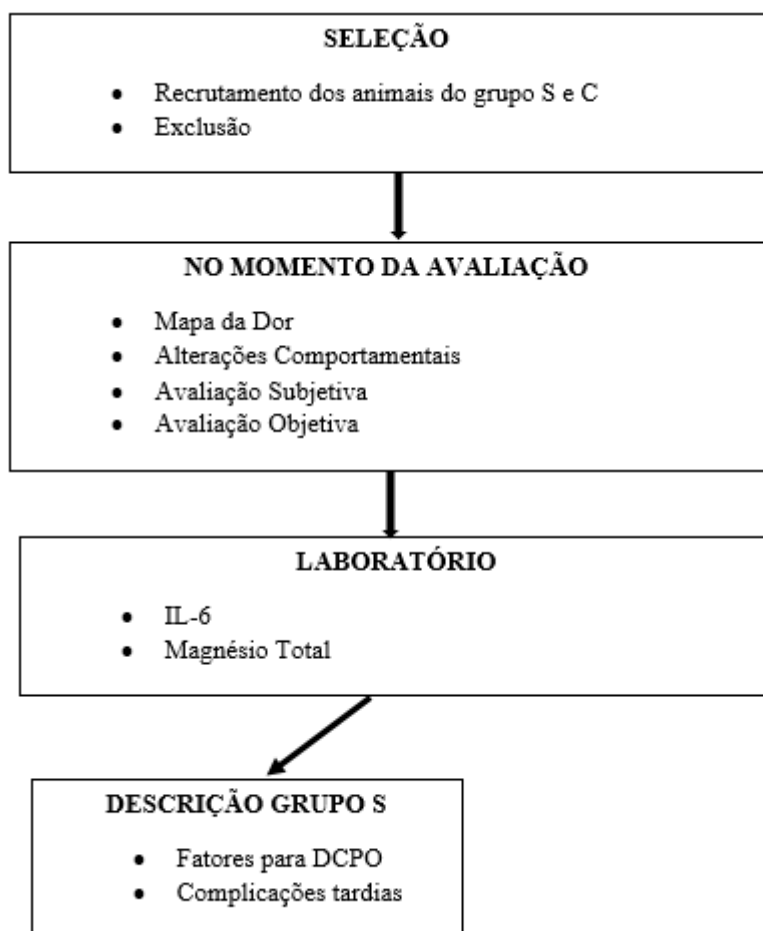
A avaliação clínica constou de anamnese, exame físico e coleta de amostra sanguínea dos animais de ambos os grupos.

Na anamnese o tutor relatou informações quanto a alterações comportamentais, alimentares e de bem estar e informações descritivas referente a presença ou não de dor, sendo quantificada pela intensidade, localização e incidência.

Em seguida os animais foram submetidos a avaliação física direcionada para estabelecer a presença de dor e sua localização.

Ainda, foram solicitados os prontuários dos pacientes do grupo S para levantamento de dados referentes a descrição histológica do tumor, tratamento cirúrgico realizado, terapia antineoplásica caso tenha sido feita e complicações tardias apresentadas. O delineamento experiencial está ilustrado na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do delimitação experimental – FMVZ – São Paulo – 2019



Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: (S): Sarcoma, (C): Controle, IL-6: interleucina 6, DCPO: Dor crônica pós-operatória persistente

### 4.3 AVALIAÇÃO DA DOR

A avaliação da dor dos felinos do presente estudo foi abordada em 3 etapas: anamnese, avaliação subjetiva e objetiva. A anamnese consistiu em aplicar questões direcionadas para o tutor afim de se obter informações sobre o estado geral e alterações comportamentais relacionados a dor, assim como mapear a dor dos pacientes. A avaliação subjetiva consistiu no uso de escalas de dor, como escala analógica visual e questionário de qualidade de vida para avaliar o impacto da doença e do tratamento no cotidiano dos felinos participantes. Por fim, na avaliação objetiva procedeu-se a avaliação física propriamente dita.

#### 4.3.1 Avaliação descritiva da dor

#### 4.3.1.1 Anamnese e mapeamento da dor

Questões relacionadas as informações atuais do paciente tais como alimentação, ingestão de água, urinar, defecar, sono, histórico prévio de doenças e comorbidades e estado geral do paciente foram respondidas pelos tutores. As respostas foram devidamente anotadas na ficha de acompanhamento (ANEXO C).

Na sequência foram levantadas informações direcionadas a dor. Inicialmente, apresentou-se para o tutor uma figura com um gato (Figura 2) para que o mesmo apontasse a possível localização da dor.

Em seguida, os tutores responderam quanto a presença de alterações comportamentais tais como, lambedura, automutilação e agressividade conforme frequência de ocorrência que foram nomeadas como nunca, raramente, ocasionalmente, frequentemente e sempre. O presente trabalho classificou nunca como Não e raramente, ocasionalmente, frequentemente e sempre como Sim.

Figura 2 – Figura utilizada para mapeamento doloroso – FMVZ – São Paulo – 2019



Fonte: Adaptado da Ficha de atendimento ADCP-HOVET/USP (2018)

#### 4.3.1.2 Escala analógica visual (EAV)

Trata-se de uma avaliação de dor padrão envolvendo um conceito simples que consiste na utilização de uma linha horizontal de 10 cm na qual é assinalada a intensidade de dor (MATHEWS et al., 2014). A sua graduação varia de zero a dez, onde zero equivale a completa analgesia e dez à ausência da mesma (ANEXO D).

Considerou-se tanto a avaliação do tutor (EAV-tutor) quanto a avaliação do pesquisador (EAV-vet).

### 4.3.2 Avaliação da qualidade de vida

#### 4.3.2.1 Escala de qualidade de vida para felinos portadores de dor crônica (QV-FELINOS)

Empregou-se escala adaptada a partir da escala de qualidade de vida de Yazbek & Fantoni (2005) com base no consenso de alterações comportamentais relacionados à dor em felinos por Merola e Mills (2016a) e recomendações de Diretrizes no reconhecimento, avaliação e tratamento da dor (MATHEWS et al., 2014) (ANEXO E).

A escala para avaliação de qualidade de vida validada para cães com câncer e dor, de acordo com Yazbek & Fantoni (2005) é composta por 12 perguntas com 4 respostas variando de zero a 3 cada que abrangem apetite, dor, alterações comportamentais (temperamento e interação os familiares), qualidade de sono, hábitos de higiene, defecação, presença de vômito, cansaço e disposição para brincadeiras.

O questionário QV-felinos foi aplicado para ambos os grupos e os tutores responderam o questionário de qualidade de vida referente ao momento atual do paciente, com esclarecimento de qualquer dúvida pelo pesquisador.

#### 4.3.2.2 Impacto de qualidade de vida segundo recomendações de *World Small Animal Veterinary Association's* (2014) (QV-WSAVA)

Baseando-se nas diretrizes de Mathews et al (2014) para avaliação de dor crônica em felinos, foi aplicado EAV para 6 categorias afim de avaliar o impacto na qualidade de vida dos gatos do estudo. Tal avaliação foi nomeada como QV-WSAVA e as categorias

contemplavam: mobilidade geral (facilidade de movimentação), performance de atividades (brincar, pular ou caçar), descansar ou relaxar, interação com o tutor, ronronar e temperamento geral.

Assim, o QV-WSAVA foi aplicado para ambos os grupos e os tutores responderam o questionário de qualidade de vida referente ao momento atual do paciente. O tutor atribui uma nota de 0 a 10, sendo 0 quando a condição está normal ou excelente e 10 para uma condição muito precária ou quando o paciente apresenta dificuldade extrema ao realizar a atividade avaliada.

Por fim, foi considerada a média das 6 categorias como o escore de QV-WSAVA por paciente.

#### 4.3.3 Avaliação objetiva

Esta avaliação foi baseada em achados clínicos ao exame físico direcionados para mensurar a dor como sensibilidade exacerbada ao toque, definida como alodinia tátil, ou sensibilidade exacerbada a diminuição de temperatura corpórea, definida como alodinia térmica, assim como alterações comportamentais frente ao uso de Monofilamentos de Semmes-Weinstein com o objetivo de mensuração de forma não invasiva das alterações comportamentais relacionadas a incidência de sensibilização periférica.

Diante da escassez de material para diferenciar e graduar a presença de alodinia na espécie felina, o presente trabalho baseou-se no trabalho de Figueiredo (2012) que estudou dor neuropática de origem não oncológica em cães estabelecendo alterações comportamentais e grau de intensidade dependendo da resposta do paciente frente á avaliação de alodinia tátil e térmica, hiperalgesia local ou em regiões secundárias à lesão. Por se tratar de espécies distintas considerou-se particularidades da espécie felina frente a dor e realizou-se adaptações (MEROLA; MILLS, 2016; MONTEIRO; STEAGALL, 2019 ). Tais alterações comportamentais foram distribuídas em um escore de 1 a 5 conforme ilustrado na QUADRO 2, em que 1 considerou-se alterações comportamentais normais, 2 alterações sugestivas de alodinia e igual ou acima de 3 foi considerado uma resposta com caráter doloroso ao estímulo realizado.

QUADRO 2 – Escore com alterações comportamentais perante a avaliação de alodinia – FMVZ – São Paulo - 2019

<b>Escore</b>	<b>Descrição</b>
<b>1</b>	Os animais apresentam discreta reação à manipulação leve da área lesionada, com reflexo de pânículo discreto
<b>2</b>	Os animais apresentam moderada reação à manipulação da área avaliada, reflexo de pânículo presente visível.
<b>3</b>	Os animais demonstram incômodo frente a manipulação realizada pelo medico veterinário, tais como alterações faciais sutis, mudança de sentido da orelha podendo ocasionalmente esquivar-se na tentativa de evitar a manipulação ou retirada do membro avaliado
<b>4</b>	Os animais apresentam incomodo excessivo a palpação realizada pelo medico veterinário, esquivando-se de qualquer manipulação na tentativa de evitar a manipulação e retirada do membro afetado.
<b>5</b>	O animal movimentava-se bruscamente a cabeça e os membros na tentativa de esquivar-se do estímulo, podendo até alterar o comportamento com agressividade

Fonte: Adaptado de Figueiredo, R.C.C.(2012)

As avaliações foram realizadas por um pesquisador (veterinário) com experiência clínica após uma fase de treinamento com acompanhamento de pacientes do ambulatório de cuidados paliativos e dor da FMVZ/USP e foram registradas no mapeamento de dor de cada paciente.

As regiões avaliadas foram: membros, musculatura epaxial e cicatriz cirúrgica contemplando a região adjacente a mesma. Para a região dos membros a avaliação iniciou-se da extremidade de cada membro e progrediu em sentido proximal. Já a musculatura epaxial de coluna vertebral foi avaliada considerando-se as alterações biomecânicas que o animal possa apresentar de forma compensatória após abordagem cirúrgica extensa e consistiu na avaliação da região cervical até a região lombar. E por fim, a região da cicatriz cirúrgica e região adjacente em até 3 cm da cicatriz foi selecionada devido as alterações morfológicas sofridas pela remoção do tumor com margem de segurança, ou seja, com remoção de 5 ou 3 cm de tecido adjacente ao tumor

A sequência de avaliações, seguiu da seguinte forma: alodinia tátil, alodinia térmica e aplicação do teste quantitativo sensorial com auxílio do Monofilamento de Semmes-Weinstein junto com o tutor.

#### 4.3.3.1 Avaliação da alodinia

Foram avaliados dois tipos de alodinia, tátil e térmica. A alodinia tátil foi avaliada por meio de uma pressão manual leve e homogênea sobre a região. Quando os pacientes



apresentaram alterações comportamentais compatíveis com o escore maior ou igual a 2 segundo tabela 1, foi considerado alodinia tátil positiva.

Já a alodinia térmica foi mensurada a partir da resposta do animal quando uma gaze ou algodão umedecido com álcool era passada na região avaliada, sendo que alterações comportamentais maiores ou igual a 2 segundo tabela 1 caracterizaram alodinia térmica positiva.

#### 4.3.3.2 Teste sensorial quantitativo

#### 4.3.3.3 Monofilamentos de Semmes-Weinstein

O instrumento utilizado consiste em filamentos de nylon com o comprimento nominal fixo em 38 mm e de diferentes diâmetros e pesos (0,05g; 0,2g; 2g; 4g; 10g, 300g) fixado a uma base rígida de plástico, em ângulo de 90° (SORRI-BAURU®) que mensura a intensidade da pressão colocada sobre a região a ser avaliada. Foi realizada a aplicação dos monofilamentos sob a pele e entre os pelos até a obtenção da curvatura de cada filamento e o qual foi mantido durante 1 segundo, com 3 repetições e intervalo de 30 segundos. Foi considerado positivo o paciente que apresentou 2 reações ao teste.

As alterações comportamentais consideradas positivas basearam-se no estudo de Machin, Kato e Adami (2018) em que foi observado retirada de membro ou cabeça, virada de cabeça observando o local da aplicação, vocalização, tentativa de morder / arranhar ou qualquer sinal de agressividade após aplicação do Monofilamento de Von Frey.

Com o objetivo de reduzir o estresse à manipulação e assim minimizar interferências nas respostas do paciente ao teste, o presente trabalho optou-se por realizar avaliação com os primeiros 5 diferentes monofilamentos inicialmente, com cada nível funcional correspondente a uma cor distinta conforme ANEXO F e caso o paciente não apresentasse qualquer resposta, utilizou-se o monofilamento de 300 g.

Para análise posterior de correlação considerou-se limiares de dor crônica para felinos de 4 g, conforme demonstrado por Addison e Clements (2017) e quando negativo foi considerado limiar de 300g, ou seja, normal, conforme Machin, Kato e Adami (2018).

## 4.4 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

As amostras de sangue foram coletadas das veias jugulares externas, cefálicas ou safenas, de modo asséptico e acondicionadas em frascos com gel ativador da coagulação, para obtenção de soro. A quantidade de amostra coletada foi de 3 a 4 ml de sangue do paciente.

As coletas ocorreram ao término da avaliação clínica e do grupo S e C.

Todas as amostras foram centrifugadas a uma velocidade de 3000 rotações por minuto durante 20 minutos e armazenadas a  $-80^{\circ}$  graus celsius até o momento da mensuração de interleucina-6 e magnésio.

#### 4.4.1 **Mensuração de concentração de interleucina-6**

O procedimento foi realizado com amostras em duplicata. Após descongelamento das amostras seguiu-se as instruções recomendadas pelo fabricante do kit comercial CAT INTERLEULIN 6 ELISA® - Laboratório Biossay Technology Laboratory e assim realizado no Laboratório de Patologia do Departamento de Patologia da FMVZ-USP. O intervalo de detecção para IL-6 ELISA foi de 25 a 400 pg/ml.

#### 4.4.2 **Mensuração de magnésio sérico**

O procedimento foi realizado com amostras puras. Após descongelamento das amostras seguiu-se as instruções do fabricante recomendadas pelo kit comercial RANDOX Mg3880 realizado no Laboratório de Patologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da FMVZ-USP.

### 4.5 DESCRIÇÃO SOBRE GRUPO SARCOMA

Foi realizado levantamento de dados do grupo S com informações sobre o período pré-operatório, transcirúrgico, pós-operatório imediato e complicações tardias.

#### 4.5.1 **Informações coletadas**

- Informações coletadas do período pré-cirúrgico, transcirúrgico e pós-operatório imediato (até 30 dias do tratamento) do grupo S
  - Período Pré-Cirúrgico:

- Tempo de evolução da doença
- Características histológicas do sarcoma
- Dor pré-operatória
- Sobre abordagem cirurgica:
  - extensão
  - localização da cirurgia
  - colocação ou não de tela
  - tempo cirurgico
  - Dor pós-operatorio intensa
- Terapia antineoplásica: Associação ou não de FO-S
- Informações coletadas do período complicações tardias do grupo S
  - Queixa pelo qual trouxe o animal para atendimento
    - Achados clínicos
    - Tempo de ocorrências após tratamento para SFA
  - Medicações adjuvantes
  - Tempo de tratamento
  - Evolução do quadro

#### 4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas com o software R<sup>1</sup>, GraphPad Prism versão 8<sup>2</sup>, bem como com o programa MedCalc ([https://www.medcalc.org/calc/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php) e <https://www.medcalc.net/statisticaltests/fisher.php>). Para análise de peso e idade utilizou-se Teste T não pareado e para as avaliações subjetivas e objetivas aplicou-se Teste Mann-Whitney U. Para concentrações séricas de magnésio total e IL-6 foi realizado o Teste T não pareado. Para análise de concordância e correlação entre avaliações subjetivas foi aplicado Teste Kappa e Teste de Sperman. Para análise de razão de possibilidades entre alterações comportamentais, avaliações subjetivas e objetivas foi aplicada a razão de probabilidade (Odds Ratio). E para correlação entre fatores predisponentes a DCPO e alterações comportamentais, avaliações subjetivas e objetivas foi

---

<sup>1</sup> R Studio, Version 0.99.903 - © 2009-2006 RStudio, Inc.

<sup>2</sup> GraphPad Software Inc., La Jolla, EUA

aplicado Teste de Fisher. O grau de significância estabelecido para os testes foi de 5% ( $P < 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

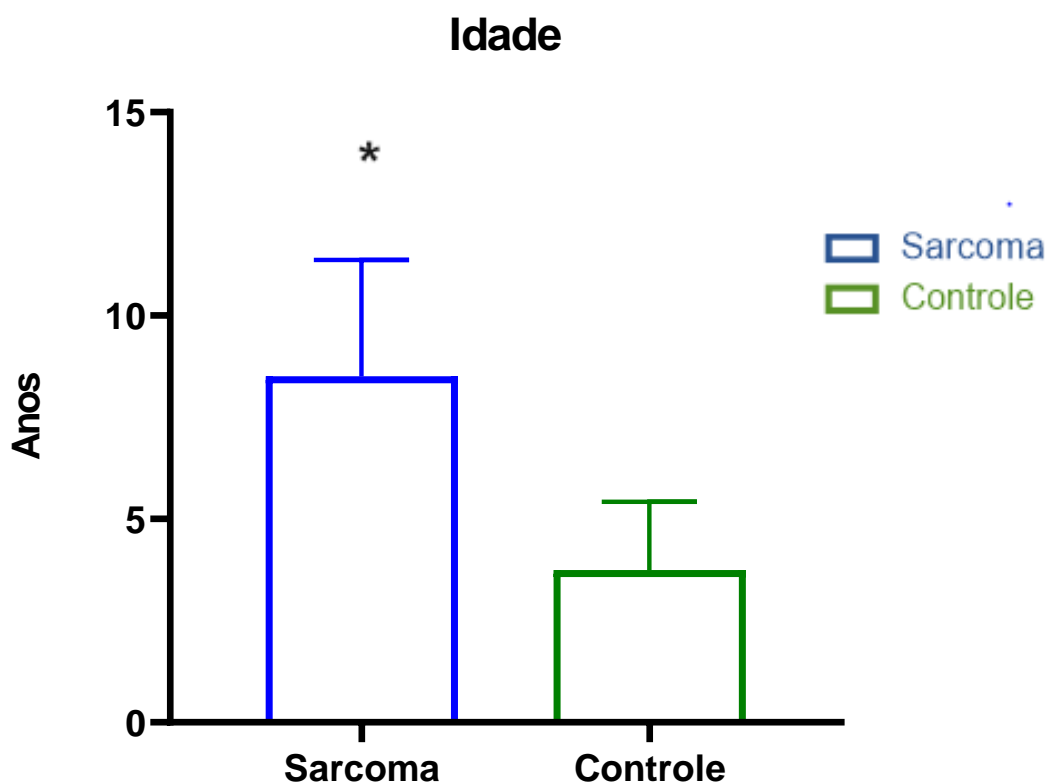
### 5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Foram incluídos ao estudo 21 animais, porém 1 do grupo C foi excluído pois apresentou escore corporal  $\geq 7/9$ .

#### 5.1.1 Animais – idade, peso, raças e gênero

O grupo S apresentou idade média de  $8,5 \pm 2,9$  anos , enquanto o grupo C apresentou idade média de  $3,7 \pm 1,7$  anos. Observou-se diferença significativa entre grupos, sendo  $S > C$  ( $p = 0,0002$ ) (Gráfico 1, Tabela 1 e Apêndice A) .

Gráfico 1 - Média e desvios-padrão da idade de 20 gatos distribuídos nos grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019



Já em relação ao peso não houve diferença entre os grupos (Tabela 1 e Apêndice A).

Tabela 1 - Dados demográficos (média  $\pm$  desvio padrão) de 20 gatos distribuídos nos grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019

Variáveis	GRUPOS	
	S	C
<b>Idade (meses)</b>	8,5 $\pm$ 2,9	3,7 $\pm$ 1,7
<b>Peso (kg)</b>	4,5 $\pm$ 1,1	5,1 $\pm$ 0,5

Fonte: SATO, N. Y. S.,( 2019)

Legenda: (S) Sarcoma; (C) Controle; kg:quilogramas

No grupo S foram avaliadas 6 (60%) fêmeas e 4 (40%) machos, enquanto no grupo C foram avaliados 2 (20%) fêmeas e 8 (80%) machos. A raça predominante em ambos os grupos foi SRD, sendo avaliados felinos da raça Ragdol e Persa no grupo C (Apêndice A).

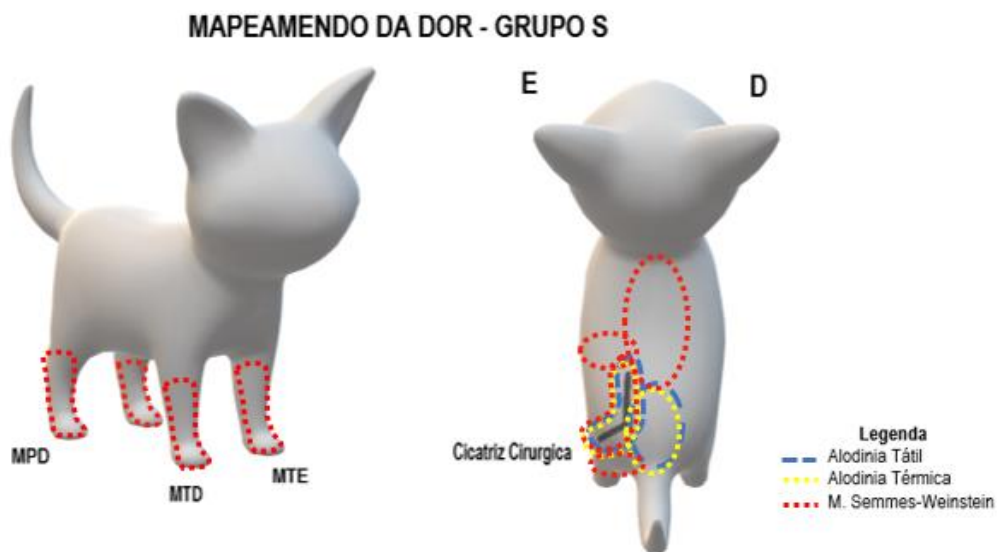
## 5.2 AVALIAÇÃO DA DOR

### 5.2.1 Avaliação descritiva da dor

#### 5.2.1.1 Mapeamento da dor

A região da ferida cirúrgica foi a área mais acometida sendo positiva para todas as avaliações e a região lombar a segunda, apresentando-se positiva para alodinia tátil, térmica, dor a palpação e contratura muscular. Os animais do grupo C não apresentaram áreas sensíveis (Figura 3 e 4, Apêndice B e C).

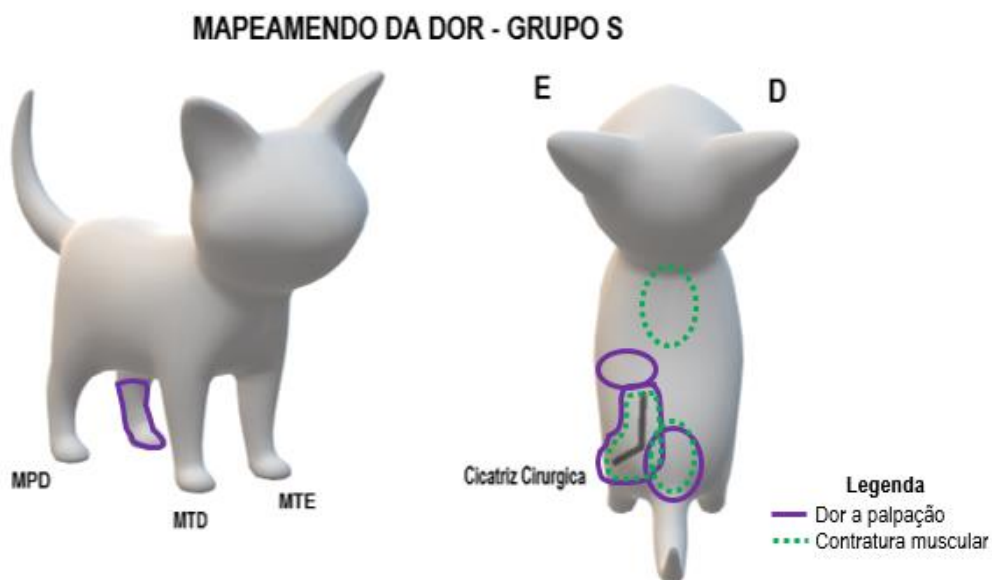
Figura 3 - Mapeamento da dor dos animais do grupo S (perfil e dorso) com ilustração de áreas positivas para alodinia tátil, alodinia térmica e resposta a Monofilamento de Semmes-Weinstein – FMVZ – São Paulo – 2019



Fonte: (SATO, N. Y. S., 2019)

Legenda: alodinia tátil identificada como linha tracejada azul, alodinia térmica identificada pela linha pontilhada amarela e área responsiva a testes com Monofilamentos de Semmes-Weinstein identificadas com linha pontilhada vermelha. MPD: membro pélvico direito, MTD: membro torácico direito, MTE: membro torácico esquerdo, E: esquerdo, D: direito.

Figura 4 - Mapeamento da dor dos animais do grupo S (perfil e dorso) com ilustração de áreas segundo incidência de dor a palpação e contratura muscular – FMVZ – São Paulo – 2019



Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: áreas sensíveis a palpação identificadas com linha roxa e contratura muscular identificada pela linha pontilhada verde. MPD: membro pélvico direito, MTD: membro torácico direito, MTE: membro torácico esquerdo, E: esquerdo, D: direito.

Quanto a quantificação dos pontos sensíveis durante o mapeamento da dor, os animais do grupo S apresentaram em média  $4 \pm 2,4$  pontos sensíveis, enquanto os animais

do grupo C não apresentaram pontos sensíveis. A avaliação que evocou mais pontos sensíveis foi o limiar de dor induzida pelos Monofilamentos de Semmes-Weinstein com 26 pontos sensíveis (65%) e em seguida com a avaliação de dor a palpação pelo pesquisador com 6 pontos sensíveis (15%) (Tabela 2 e Apêndice B e C).

Tabela 2 – Quantificação dos pontos identificados como sensíveis durante o mapeamento da dor de acordo com o pesquisador nos 20 gatos do estudo dos Grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019

Avaliações do Mapeamento	GRUPOS			
	S		C	
	n	%	n	%
A. Tátil	2	5%	0	0%
A. Térmica	2	5%	0	0%
M. SW	26	65%	0	0%
Dor a palpação	6	15%	0	0%
Contratura Muscular	4	10%	0	0%
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>		<b>0</b>	

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: (S): Sarcoma, (C); Controle, n: número de pontos sensíveis identificados durante o mapeamento da dor, %: porcentagem em relação ao número total de pontos sensíveis para cada grupo, A.tátil: Alodinia tátil, A.Térmica: Alodinia térmica, M.SW: Monofilamentos de Semmes-Weinstein

### 5.2.1.2 Alterações comportamentais

Nos animais do grupo S observou-se que 10 (100%) animais apresentaram lambedura, 6 (60%) agressividade a manipulação da cicatriz cirúrgica e 4 (40%) automutilação. No grupo C nenhum animal apresentou tais alterações comportamentais (Tabela 3 e Apêndice D).

Tabela 3 – Presença de alterações comportamentais relacionadas a dor nos 20 gatos do estudo dos Grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019

Alterações Comportamentais	GRUPOS							
	S				C			
	Sim	%	Não	%	Sim	%	Não	%
<b>Lambedura</b>	10	100%	-	0%	10	100%	-	0
<b>Automutilação</b>	4	40%	6	60%	10	100%	-	0
<b>Agressividade</b>	6	60%	4	40%	10	100%	-	0

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: Presença ou não de alterações comportamentais relacionadas a dor. Os animais que apresentaram resposta nunca foram classificados como Não e os animais que apresentaram resposta raramente, ocasionalmente, frequentemente e sempre foram classificados como Sim. (S): Sarcoma,(C): Controle.

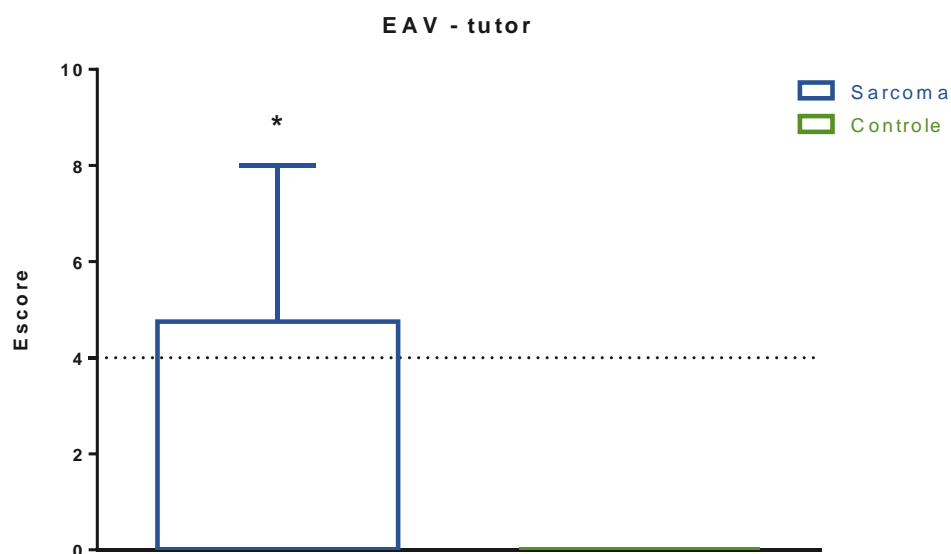
### 5.2.2 Avaliação subjetiva

#### 5.2.2.1 Escala analógica visual



De acordo com a avaliação do tutor, a média de escore de dor segundo EAV no momento da avaliação do grupo S foi de  $2,1 \pm 3,1$ , enquanto no grupo C o escore foi 0. Desta forma houve diferença significativa entre os grupos, sendo  $S > C$  ( $p = 0,0867$ ). Segundo EAV- tutor, 3 animais apresentaram  $EAV \geq 4$ , sendo um deles EAV com escore de 8 (Gráfico 2, Tabela 4 e Apêndice E).

Gráfico 2 – Gráfico em Boxplot dos escores de dor obtidos pela escala analógica visual de acordo com o tutor (EAV- tutor) dos 20 gatos distribuídas em grupo S e C – FMVZ – São Paulo – 2019

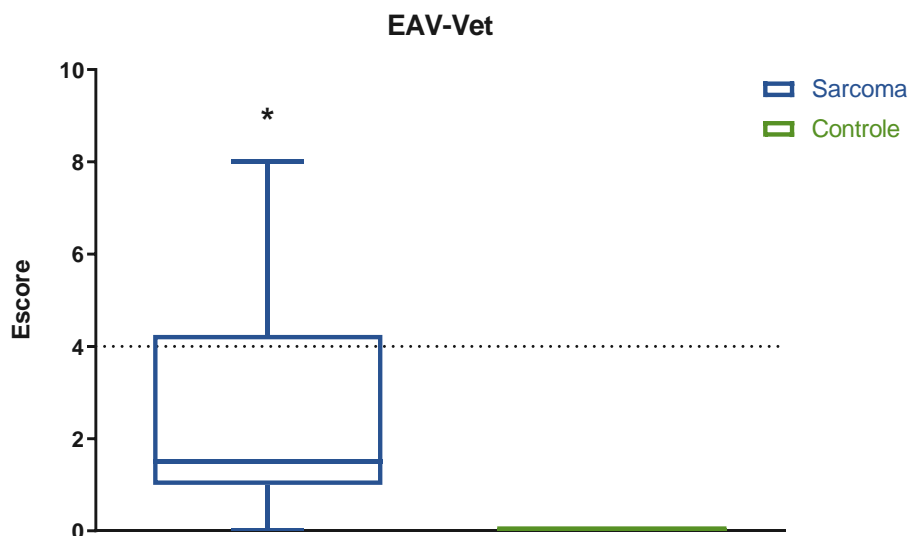


Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: EAV- tutor: escala analógica visual respondida pelo tutor, \* :valor significativo

De acordo com a avaliação do pesquisador, a média de escore de dor segundo EAV no momento da avaliação do grupo S foi de  $2,5 \pm 2,5$ , enquanto no grupo C observou-se um escore de 0. Desta forma observou-se diferença significativa entre grupos, sendo  $S > C$  ( $p = 0,0001$ ). Baseando em EAV- vet, 3 animais apresentaram  $EAV \geq 4$ , sendo um deles EAV com escore de 8 ( Gráfico 3, Tabela 4 e Apêndice E).

Gráfico 3 – Gráfico em Boxplot de escores de dor obtidos pela escala analógica visual avaliadas pelo pesquisador (EAV- Vet) dos 20 gatos distribuídas em grupo Sarcoma e Controle – FMVZ – SÃO PAULO – 2019



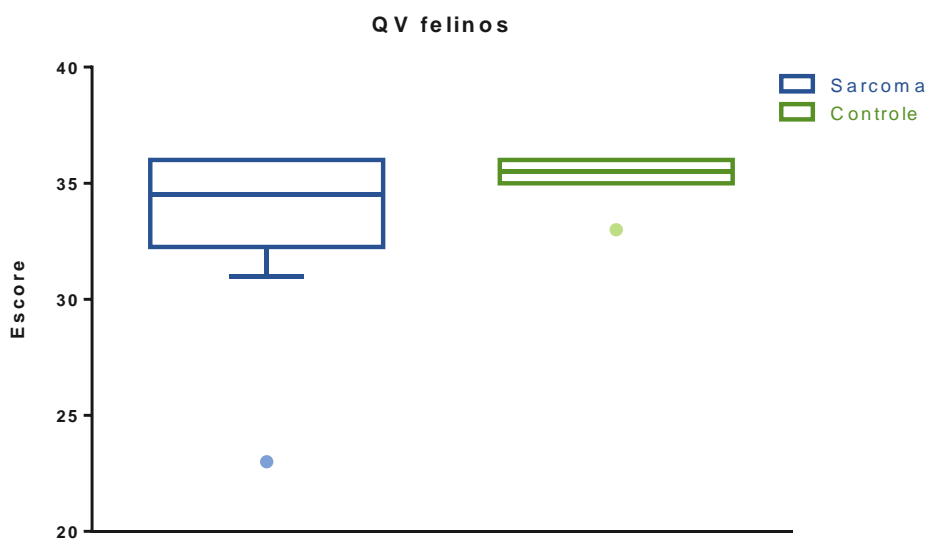
Fonte: SATO, N. Y. S.,( 2019)

Legenda: EAV: Escala analógica visual segundo pesquisador,\* :valor significativo

#### 5.2.2.2 QV-FELINOS

Não foi observado diferença entre escores dos grupos S e C (Gráfico 4, Tabela 4 e Apêndice F).

Gráfico 4 – Gráfico em Boxplot de escores de QV-Felinos baseada na avaliação do tutor (QV-Felinos) dos 20 gatos distribuídas em grupo Sarcoma e Controle – FMVZ – SÃO PAULO – 2019



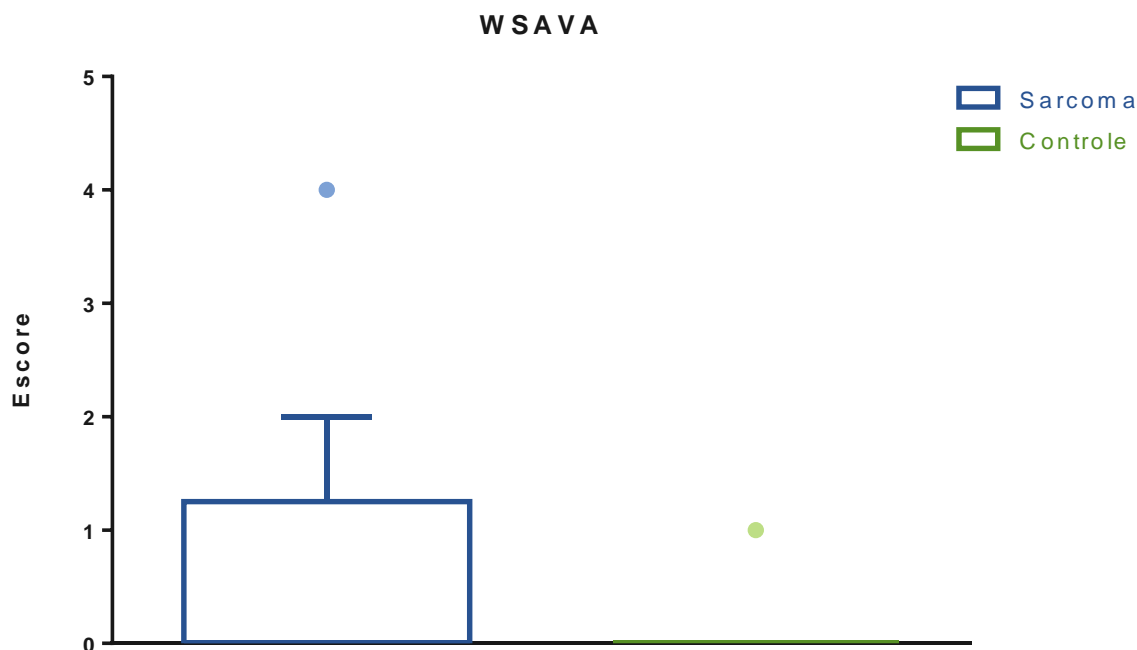
Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: QV-felinos: Questionario de qualidade de vida baseado em Yasbek e Fantoni (2005) adaptado para felinos portadores de dor crônica

## 5.2.2.3 QV- WSAVA

Não foi observado diferença entre escores de QV-WSAVA entre os grupos (Gráfico 5, Tabela 4 e Apêndice G).

Gráfico 5 – Gráfico em Boxplot de escores de QV-WSAVA baseada na avaliação do tutor (QV-WSAVA) dos 20 gatos distribuídas em grupo S e C – FMVZ – SÃO PAULO – 2019



Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: WSAVA: questionário de qualidade de vida baseado nas diretrizes da WSAVA(2014)

Tabela 4 – Escores de dor segundo EAV-Tutor e EAV-Vet e Escores de Questionários de Qualidade de vida segundo QV – WSAVA e QV- Felinos (média ± desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2019

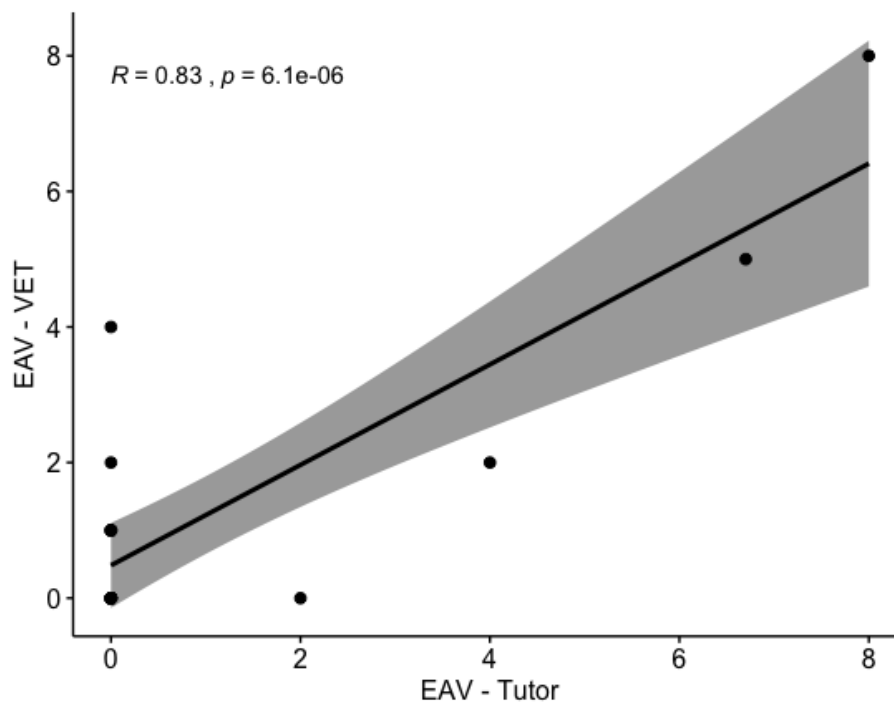
Escala	GRUPOS	
	S	C
<b>EAV Tutor</b>	2,1 ± 3,1	0
<b>EAV Vet</b>	2,5 ± 2,5	0
<b>QV- WSAVA</b>	0,9 ± 1,3	0,1 ± 0,2
<b>QV-Felinos</b>	32 ± 3,5	35,5 ± 0,9

Fonte: SATO, N. Y. S.,( 2019)

Legenda: (S): Sarcoma, (C ): Controle, EAV-Tutor: Escala analógica visual segundo tutor, EAV-Vet: escala analógica visual segundo veterinário, QV-WSAVA: questionário de qualidade de vida baseado nas diretrizes de WSAVA(2014), QV-felinos:Questionario de qualidade de vida baseado em Yasbek e Fantoni adaptado para felinos portadores de dor crônica

No momento avaliado, houve forte correlação entre escalas EAV tutores e pesquisador ( $r = 0,83$ ), com baixa concordância ( $Kappa = 0,182$  – utilizando os dois grupos juntos) (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Gráfico de Correlação entre escore de EAV-VET e EAV-Tutor – FMVZ – São Paulo – 2019

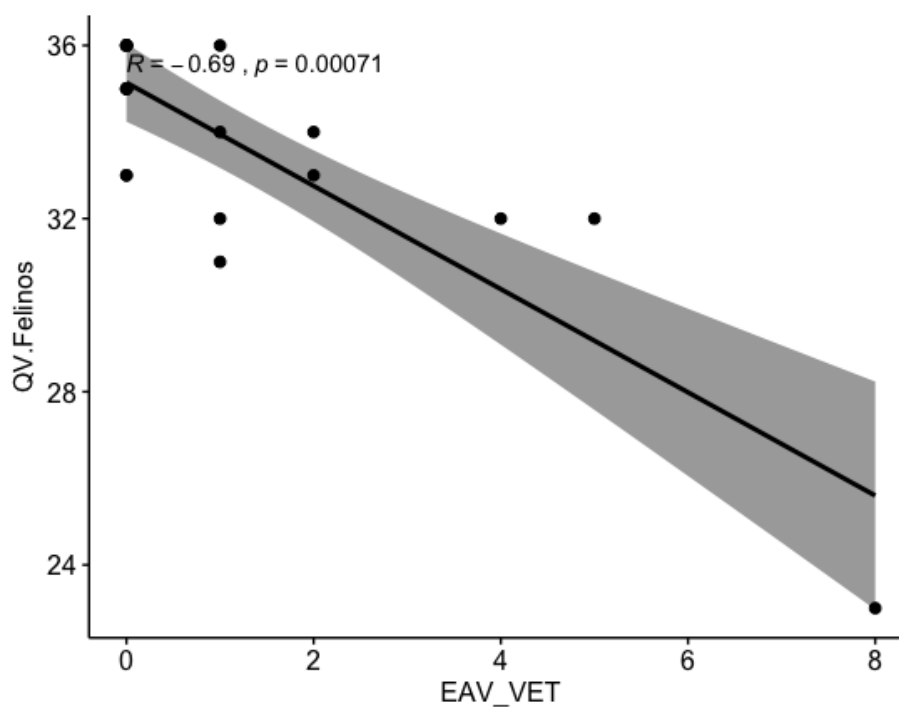


Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: EAV-Vet: Escala analógica visual segundo veterinário, EAV-Tutor: Escala analógica visual segundo tutor

E quando correlacionado Escalas e questionários de qualidade de vida, observou-se entre EAV- Vet e QV- felinos forte correlação ( $r = - 0,69$ ) (Gráfico 7) e entre EAV-vet e WSAVA e EAV-tutor e QV felinos foram observadas moderada correlação ( $r = 0.5656583$ ) (Gráfico 8).

Gráfico 7 – Gráfico de Correlação entre escore de QV- Felinos com EAV-Vet – FMVZ – São Paulo – 2019

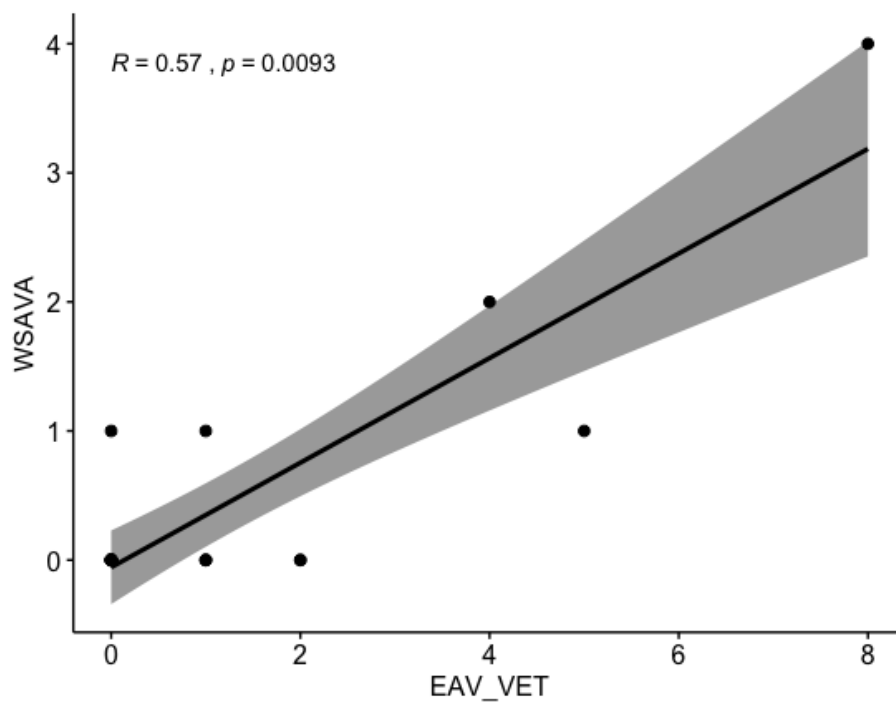


Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: QV-felinos: Questionário de qualidade de vida baseado em Yasbek e Fantoni adaptado para felinos portadores de dor crônica, EAV-Vet: Escala analógica visual segundo veterinário

Entre WSAVA e QV-felinos houve moderada correlação ( $r = -0,57$ ).

Gráfico 8 – Gráfico de Correlação entre escore de QV-WSAVA com EAV-Vet– FMVZ – São Paulo – 2019



Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: WSAVA: Questionário de qualidade de vida baseado nas diretrizes da WSAVA(2014),  
EAV\_VET: Escala analógica visual segundo veterinário

### 5.2.3 Avaliação objetiva

#### 5.2.3.1 Alodinia tátil

E ainda que a avaliação de alodinia tátil não apresentou diferença significativa entre os grupos avaliados (Tabela 5, Apêndice H), observou-se presença de alodinia tátil em 2 animais do grupo S.

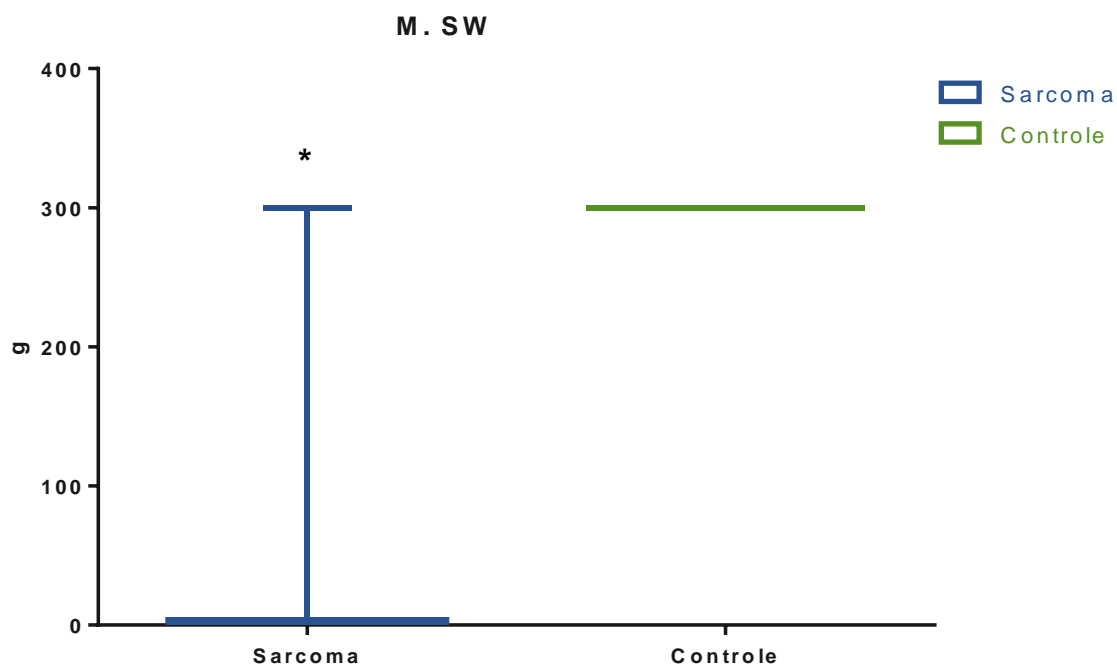
#### 5.2.3.2 Alodinia térmica

E ainda que avaliação de alodinia térmica não apresentou diferença significativa entre os grupos avaliados (Tabela 5, Apêndice H), observou-se presença de alodinia térmica em 1 paciente do grupo S.

#### 5.2.4 Testes sensoriais quantitativos – Monofilamento de Semmes-Weinstein

Observou-se diferença significativa entre os grupos avaliados, sendo  $C > S$  ( $p = 0,0001$ ). Os animais do grupo S apresentaram resposta positiva aos monofilamentos de  $32,05 \pm 94,17$  g com uma variação da resposta de 0,05 a 300 g, enquanto os animais do grupo C apresentaram respostas correspondente ao limiar normal, 300 g sem variações (Gráfico 9, Tabela 5, Apêndice I).

Gráfico 9 – Gráfico em Bloxplot referentes aos pesos dos Monofilamentos de Semmes-Weinstein empregados e os quais resultaram em uma resposta positiva ou negativa nos 20 gatos distribuídos em grupo S e C – FMVZ – SÃO PAULO – 2019



Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: M.SW: Monofilamentos de Semmes-Weinstein, g: gramas.

Tabela 5 – Escores de Alodinia Tátil, Alodinia Térmica e Monofilamentos de Semmes-Weinstein (média  $\pm$  desvio padrão) nos 20 gatos distribuídos em grupo S e C – FMVZ – São Paulo – 2019

Avaliações Objetivas	GRUPOS	
	S	C
	Média	Média
<b>Alodinia Tátil</b>	0,8 $\pm$ 0,79	0
<b>Alodinia Térmica</b>	0,7 $\pm$ 0,95	0
<b>Monofilamentos de Semmes-Weinstein (g)</b>	32,05 $\pm$ 94,17	300 $\pm$ 0

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: (S): Sarcoma, (C): Controle, g: gramas

Ao se analisar as probabilidades (*Odds Ratio* (OR)) da presença de sinais comportamentais entre os grupos, observou-se que lambedura (OR = 100) com intervalo de confiança (IC) de 95% de 5,46 a 183,04, agressividade (OR = 15), com IC de 1,34 a 167,64) e limiar de dor menor ou igual que 4 gramas à avaliação de Monofilamentos de Semmes-Weinstein (OR= 90), com IC de 4,88 a 165,93 apresentaram IC confiáveis e valores significativos (Tabela 6, Apêndice J).

Tabela 6– Análise de probabilidade (*Odds Ratio*) para alterações comportamentais e parâmetros subjetivos e objetivos entre grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019

		OR	95% IC	P
<b>Alteração Comportamental</b>	Lambadura	100	5,46 – 183,04	0,0019*
	Automutilação	6,7	0,59 – 74,51	0,1234
	Agressividade	15	1,34 – 167,64	0,0279*
<b>Parâmetros Subjetivos</b>	EAV- tutor <sup>a</sup>	4,28	0,37 – 50,19	0,2464
	EAV- vet <sup>a</sup>	4,28	0,37 – 50,19	0,2464
	QV- felinos <sup>b</sup>	1	0,05 – 18,30	1
	QV- WSAVA <sup>a</sup>	1,1	0,06 – 20,49	0,9435
<b>Paramêtros Objetivos</b>	Alodinia Tátil	2,5	0,19 – 32,80	0,4854
	Alodinia Térmica	1,1	0,06 – 20,49	0,9435
	M. SW <sup>c</sup>	90	4,88 – 165,93	0,0025*

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: OR: *Odds Ratio*, IC: Intervalo de confiança, \*; valor significativo, <sup>a</sup>:escore  $\geq 4/10$ , <sup>b</sup> :escore  $\leq 13/36$ , M.SW: Monofilamentos de Semmes-Weinstein, <sup>c</sup>: limiar de dor  $\geq 4$  gramas

Após correlação entre alterações comportamentais e M.SW, observou-se que a probabilidade de ocorrência de lambadura (OR = 90, com IC de 4,89 a 165,953) e agressividade (OR = 23, com IC de 1,99 a 273,31) nos pacientes com limiar de dor alterado à avaliação de Monofilamentos de Semmes-Weinstein foram significativas (Tabela 7, Apêndice J).

Tabela 7 –Análise com Multivariáveis de probabilidades (*Odd Ratio*) para alterações comportamentais e Monofilamentos de Semmes-Weinstein entre grupos S e C – FMVZ – São Paulo – 2019

Alteração Comportamental	Fator	OR	95% IC	P
Lambadura	M. SW <sup>c</sup>	90	4,89 to 165,953	0,0025*
Agressividade	M. SW <sup>c</sup>	23	1,99 to 273,31	0,0121*

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: OR: *Odd Ratio*, CI: Intervalo de confiança, \*; valor significativo, <sup>c</sup>: limiar de dor  $\geq 4$  gramas

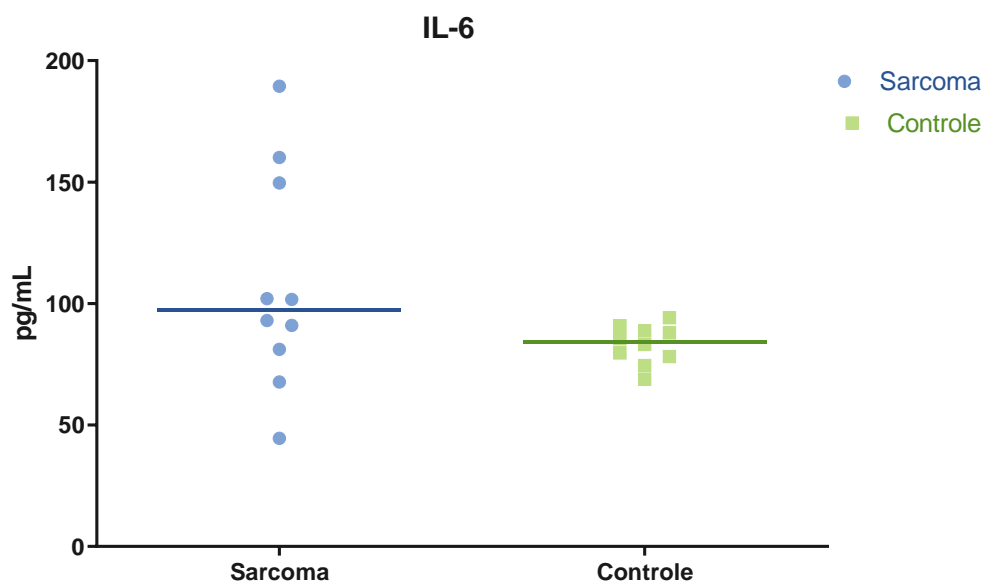
### 5.3 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

#### 5.3.1 Interleucina-6

As concentrações séricas de IL-6 do grupo S foram de  $108,0 \pm 44,8$  pg/ml, enquanto do grupo C foram de  $83,2 \pm 7,9$  pg/mL, não havendo diferença entre os grupos. (Gráfico 10, Tabela 8, Apêndice L).



Gráfico 10 – Gráfico em dispersão de valores de IL-6 (pg/mL) nos 20 gatos distribuídos em grupo S e C – FMVZ – São Paulo – 2019



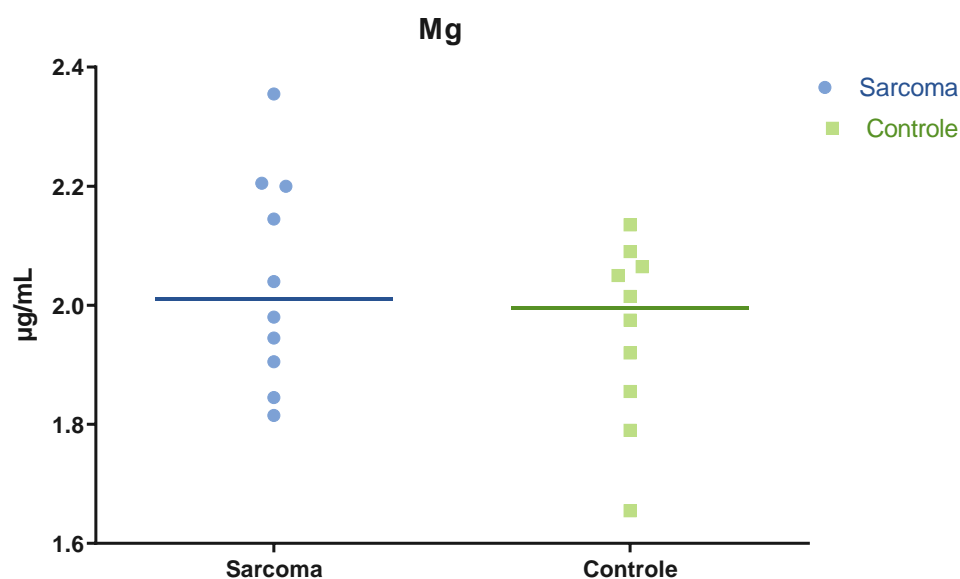
Fonte: SATO, N. Y. S.,(2019)

Legenda: IL-6: interleucina 6, pg/ml:picograma por mililitro

### 5.3.2 Magnésio total

As concentrações séricas de magnésio total do grupo S foram de  $2 \pm 0,2 \mu\text{g/ml}$ , enquanto do grupo C foram de  $2 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$ , não havendo diferença entre os grupos. (Gráfico 11, Tabela 8, Apêndice M).

Gráfico 11 – Gráfico em dispersão de valores de Magnésio total ( $\mu\text{g/ml}$ ) nos 20 gatos distribuídos em grupo S e C – FMVZ – São Paulo – 2019



Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: Mg:magnésio total, µg/ml: micrograma por mililitro

Tabela 8 – Valores de IL-6 ( mediana, média  $\pm$  desvio padrão) e Magnésio total ( mediana, média  $\pm$  desvio padrão) – FMVZ – São Paulo – 2019

Avaliações Laboratoriais	GRUPOS			
	S		C	
	Mediana	Média	Mediana	Média
<b>IL-6( pg/ml)</b>	97,4	108 $\pm$ 44,8	84,3	83,2 $\pm$ 7,9
<b>Magnésio total ( mg/dl)</b>	2,01	2 $\pm$ 0,2	1,99	2 $\pm$ 0,14

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: (S): Sarcoma. (C): Controle, IL-6: interleucina 6

#### 5.4 DESCRICÃO SOBRE GRUPO SARCOMA

Com base nos dados dos prontuários dos pacientes do grupo S, observou-se que 10 (100%) apresentaram margens cirúrgicas extensas, 6 (60%) foram fêmeas e receberam terapia antineoplásica com FO-S e 4(40%) receberam tela cirúrgica (Tabela 9, Apêndice N,O).

Tabela 9 – Descrição dos fatores predisponentes para instalação de DCPO com mensuração de número e porcentagem presentes nos 10 gatos do grupo S – FMVZ- São Paulo – 2019

Fatores de DCPO	GRUPOS		
	S		
	n	%	
Idade	< 24 meses	0	0%
	$\geq$ 24 meses	10	100%
Sexo	Fêmeas	6	60%
	Machos	4	40%
Extensão Cirúrgica Ampla	10	100%	
Dor Pré-operatória	1	10%	
Dor Pós-operatório Moderada	3	30%	
Recidiva	2	20%	
Tempo Cirúrgico $\geq$ 180 minutos	3	30%	
FO-S	6	60%	
Tela Cirúrgica	4	40%	

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: (S); Sarcoma; DCPO; Dor crônica pós-operatória persistente, n: número de pacientes, %: porcentagem, FO-S: Fosfoetanolamina sintética

As alterações comportamentais correlacionaram com os fatores predisponentes à DCPO da seguinte forma, lambedura apresentou forte correlação com todos os fatores à DCPO ( $p=0$ ), automutilação e agressividade apresentaram forte relação somente com extensão cirúrgica ampla ( $p=0$ ) (Tabela 10 e Apêndice N,O).

Quando correlacionados parâmetros subjetivos com fatores predisponentes à DCPO, observou-se que QV-WSAVA apresentou forte correlação com extensão cirúrgica e amplas margens, dor pré-operatória, recidiva e FO-S ( $p=0$ ), enquanto QV-felinos com extensão cirúrgica ampla e dor pré-operatória ( $p=0$ ) e EAV- tutor com extensão cirúrgica ampla e tempo cirúrgico  $\geq 180$  minutos ( $p=0$ ) (Tabela 10 e Apêndice D,E,F,G,H,I).

Quando correlacionado parâmetros objetivos com fatores predisponentes à DCPO, observou-se que os pacientes que apresentaram limiar de dor menor ou igual a 4 gramas à avaliação de Monofilamentos de Semmes-Weinstein apresentaram forte relação com extensão cirúrgica ampla e dor pré-operatória ( $p=0$ ), já alodinia tátil e térmica apresentaram forte relação com abordagem cirúrgica de margens extensas ( $p=0$ ) (Tabela 10 e Apêndice D,E,F,G,H,I).

Tabela 10 – Valores de correlações entre fatores predisponentes a instalação de DCPO com Alterações comportamentais e parâmetros subjetivos e objetivos avaliados nos 10 gatos do grupo S – FMVZ- São Paulo – 2019

	Fatores predisponentes DCPO						
	Extensão	Dor Pré.	Dor Pós	Recidiva	T. Cir.	FO-S	Tela
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<b>Alt. Comportamentais</b>							
Lambadura	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*
Automutilação	0*	0,4	0,5	1,0	0,5	0,6	1,0
Agressividade	0*	1,0	0,5	0,5	0,2	0,2	0,5
<b>Parâmetros Subjetivos</b>							
EAV- tutor	0*	1,0	1,0	1,0	0*	1,0	1,0
EAV- vet	0*	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0
QV-felinos	0*	0*	0,3	1,0	0,2	1,0	0,5
QV- WSAVA	0*	0*	0,3	0*	1,0	0*	1,0
<b>Parâmetros Objetivos</b>							
Alodinia Tátil	0*	1,0	1,0	0,4	1,0	1,0	1,0
Alodinia Térmica	0*	1,0	1,0	0,2	1,0	1,0	1,0
M. SW <sup>c</sup>	0*	0*	1,0	1,0	0,4	1,0	1,0

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: Extensão: Extensão cirúrgica ampla, Dor Pré: Dor Pré-Operatório, Dor Pós: Dor Pós-Operatória de Moderada a Severa ( $EAV \geq 4$ ), T.Cir.: Tempo Cirúrgico, FO-S: Fosfoetanolamina sintética, Tela: Tela cirúrgica, M. SW: Monofilamentos de Semmes-Weinstein, <sup>c</sup>: limiar de dor  $\geq 4$  gramas, \* valor significativo

Dados sobre complicações tardias demonstraram que 3 (30%) animais apresentaram achados clínicos com 12 a 24 semanas após o tratamento para SFA, 6 (60%) animais receberam medicações adjuvantes e dentre eles, 3 (30%) animais apresentaram

resposta ao tratamento em um intervalo  $\leq 8$  semanas, 2 ( 20%) animais  $\geq 48$  semanas e um paciente veio à óbito (Tabela 11, Apêndice P,Q).

Tabela 11 – Descrição sobre as complicações tardias subdivididas em achados clínicos, tempo de incidência, tratamento prescrito e resposta ao tratamento nos 10 gatos do grupo S – FMVZ- São Paulo – 2019

<b>Complicações Tardias</b>	<b>Grupo S</b>
<i>Achados Clínicos</i>	
Automutilação	2
Alopecia	2
Ferida contaminada	1
Lambadura	3
Agressividade	1
<i>Tempo de Incidência ( semanas)</i>	
$\leq 4$ semanas pós operatorio	1
4 a 12 semanas	1
12 a 24 semanas	3
$\geq$ de 24 semanas	1
<i>Tratamento</i>	
Gabapentina	4
Amitriptilina via oral	2
Amitriptilina transdérmico	2
Associação Gabapentina + Amitriptilina	2
<i>Resposta ao tratamento</i>	
Favorável - $\leq 8$ semanas	3
Favorável - $\geq 48$ meses	1
Favorável, porém com uso de medicações até o momento	1
Desfavorável com Óbito	1

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: (S): Sarcoma

## 6 DISCUSSÃO

Os felinos tratados para SFA com abordagem cirúrgica associados ou não a terapia antineoplásica com FO-S manifestaram alterações compatíveis com a presença de dor, tais como mudanças comportamentais como lambedura e agressividade, assim como menor limiar doloroso ao teste com Monofilamentos de Semmes-Weinstein. De fato, cerca de 30% dos animais do grupo S caracterizaram-se como portadores de dor crônica ou DCPO apresentando dor de intensidade moderada, além de beneficiarem do tratamento com medicações adjuvantes por tempo prolongado ou indeterminado.

A idade e incidência de dor crônica podem estar diretamente relacionadas a ocorrência de algumas doenças, assim como ao envelhecimento dos animais, como por exemplo a osteoartrose felina (OA) (HARDIE; ROE; MARTIN, 2002; ADRIAN et al., 2017; MONTEIRO; STEAGALL, 2019). No presente estudo observou-se que o grupo S apresentou idade média de média de  $8,5 \pm 2,9$  anos, dados similares ao observados no estudo de Martell-Moran, Solano e Townsed (2018) em que felinos submetidos à onicectomia apresentaram dor e alterações comportamentais entre idade média de  $8,0 \pm 4,1$  anos (MARTELL-MORAN; SOLANO; TOWNSEND, 2018), sugerindo uma correlação entre os procedimentos.

O mapeamento da dor pode ser utilizado como uma ferramenta pelo doente, para transmitir as características quanto a distribuição e particularidades dos sintomas da doença ao médico ou psicólogo (BERTILSON et al., 2007; LODUCA et al., 2014), assim como pode ser utilizada para delimitar áreas identificadas com alodinia para acompanhamento pré e pós intervenção (JENSEN; FINNERUP, 2014). Ao se utilizar o mapa da dor nos felinos, o pesquisador observou que os felinos do grupo S apresentaram em média  $4 \pm 2,4$  pontos sensíveis, além da região de cicatriz cirúrgica e a região lombar demonstraram serem as mais sensíveis a avaliação de alodinia tátil, térmica, dor a palpação e contratura muscular, contribuindo para descrição quanto a distribuição da dor nestes animais. No presente estudo, não foi realizado acompanhamento do mapa após intervenções, todavia sugere-se que tal acompanhamento possa trazer contribuições em estudos futuros.

A dor neuropática é de difícil diagnóstico e muitas vezes está correlacionada a dor crônica. Uma das alternativas para o auxílio do diagnóstico é conhecer doenças ou procedimentos cirúrgicos que sabidamente apresentam acometimento neuropático, como discoespondilite, amputações ou cirurgias que lesionem a inervação (MATHEWS, 2008).

Quando não é possível associar a história clínica à doença, a observação de alterações comportamentais frente a dor é de extrema importância no auxílio ao diagnóstico (MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015; GOLDBERG, 2017). Alterações como lambedura, automutilação e agressividade a manipulação de uma determinada região, podem remeter a componente neuropático devido a sensações anormais experimentadas pelo paciente como formigamento ou coceira (GRUBB, 2010; MATHEWS et al., 2014; MOORE, 2016; GOLDBERG, 2017). Desta forma, no presente estudo optou-se por avaliar estas três alterações comportamentais.

Quando comparados aos cães, os felinos podem manifestar de forma sutil as alterações comportamentais relacionadas a dor crônica (GUNN-MOORE, 2006). Todavia Merola e Mills (2016a) demonstraram que gatos com dor de grau moderado a intenso apresentam 23 alterações comportamentais frente a dor de forma frequente quando comparados a felinos com dor de grau discreto, mostrando uma forte relação de intensidade da dor com a frequência das alterações comportamentais. O presente estudo constatou que todos os animais do grupo S apresentaram lambedura (100%), 6 (60%) apresentaram agressividade quando manipulados na cicatriz cirúrgica e 4 (40%) apresentaram automutilação, isto é, a ocorrência de tais alterações comportamentais foram frequentes.

A escala analógica visual é uma ferramenta de fácil aplicabilidade e amplamente recomendada na avaliação de dor na veterinária (MATHEWS, 2000; MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015; MEROLA; MILLS, 2016b). Trata-se de uma ferramenta com aplicabilidade na dor aguda (BREIVIK, 2016; PEREIRA et al., 2017) e utilizada de forma complementar na avaliação da dor crônica (FLÔR et al., 2013; BREIVIK, 2016). Hielm-Björkman, Kapatkin e Rita (2011) demonstraram que EAV não é uma ferramenta confiável em mãos de tutores destreinados. Em seu estudo onde acompanhou com EAV e *Helsinki Chronic Pain Index* (HCPI) o tratamento de cães portadores de OA observaram que num primeiro momento os escores de EAV apresentaram baixa correlação quando comparada ao escore HCPI, mas após o tratamento com carprofeno, os escores de EAV apresentaram valores confiáveis. No presente estudo observou-se baixa concordância entre a EAV- tutor e EAV- vet e moderada correlação entre as escalas ( $r = 0,51$ ), dados que pode ser justificado ao fato que EAV-tutor não foi sensível para mensurar dor discreta quando comparados ao EAV-Vet, todavia os escores de EAV tutor e vet apresentaram correlação com 3 animais do grupo S ao identificar dor de intensidade moderada a severa. Desta forma, o presente estudo corrobora com o papel da EAV na avaliação da dor, uma

vez que demonstrou ser sensível ao identificar pacientes com dor de intensidade moderada a severa. Além de ressaltar-se a importância do treinamento do tutor nos casos de dor de intensidade discreta.

O uso de questionários de qualidade de vida na avaliação da dor crônica é incontestável (MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015; GOLDBERG, 2017; MONTEIRO; STEAGALL, 2019). Devido a escassez de questionários validados e com o intuito de avaliar a aplicabilidade e viabilidade das avaliações realizadas na rotina clínica, utilizou-se as recomendações presentes no *Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain* (2014) para avaliação da dor crônica em felinos, nomeada como QV-WSAVA. Além disso, foi aplicado outro questionário de qualidade de vida baseada na escala de qualidade de vida em animais com sinais de dor secundário ao câncer validada para a espécie canina (YAZBEK; FANTONI, 2005). Após adaptação conforme consenso de especialistas de alterações comportamentais relacionados à dor em felinos (MEROLA; MILLS, 2016a) elaborou-se o questionário de qualidade de vida em felinos (QV-felinos). No presente estudo observou-se forte correlação entre EAV-vet e QV-felinos ( $r = -0,69$ ) e moderada correlação entre EAV-vet e QV-WSAVA ( $r = 0,57$ ), ainda que escores de QV-WSAVA e QV-felinos não apresentaram diferença entre os grupos os resultados sugerem que ambos os questionários foram sensíveis e que QV-felinos pode ser uma ferramenta promissora na avaliação de felinos portadores de dor crônica, necessitando de mais estudos para confirmar estes resultados.

O Monofilamento de Semmes-Weinstein é uma versão aperfeiçoada do Monofilamento de Von Frey, isto é, enquanto este último apresenta 20 filamentos o Semmes-Weinstein apresenta 6 sem comprometer a eficácia sobre a avaliação de sensibilidade periférica (WAYLETT-RENDALL, 1988; LEHMAN; ORSINI; NICHOLL, 1993). Leal e Sakata (2014), referiram a aplicabilidade do Monofilamentos de Semmes-Weinstein como um método confiável na avaliação de hiperalgesia a opioides, assim como Boyette-Davis (2012) que avaliou pacientes humanos com neuropatia periférica pós-quimioterapia. Desta forma, baseando-se na literatura citada optou-se por utilizar o Monofilamento de Semmes-Weinstein, minimizando o estresse durante a avaliação dos felinos com a utilização de menos monofilamentos sem comprometer a eficácia da avaliação.

Machin, Kato & Adami (2018) estabeleceram alterações comportamentais como retirada de membro ou cabeça, virada de cabeça, observando o local da aplicação, vocalização, tentativa de morder / arranhar ou qualquer sinal de agressividade de felinos

saudáveis frente ao teste com Monofilamento de Von Frey e observaram um limiar doloroso ao se empregar 300 gramas. O presente trabalho estabeleceu os mesmos parâmetros observados por Machin, Kato & Adami (2018) e observaram que os animais do grupo C apresentaram limiar similares, de 300 gramas corroborando com o estudo.

Já Addison & Clements (2017) avaliaram alguns QSTs em felinos portadores de OA, entre eles o Von Frey Eletrônico e o Von Frey Manual (VF.M) e observaram que ambos os testes foram significativos quando comparados a gatos saudáveis. Ainda que as alterações comportamentais, assim como a quantidade de monofilamentos entre os estudos foram distintas, observou-se que os animais portadores de OA, com VF.M de 4 gramas (g) (com intervalo de confiança (IC) de 95%: 8.61 a 16.61 g) e 15 g (IC de 95%: 7.21 a 37.211.3 g), assim como os felinos do grupo S, com M.SW de  $32,05 \pm 94,17$  g, apresentaram diferença significativa quando comparados ao grupo composto por animais saudáveis, com 100 g (IC de 95%: 81.32 a 118.68 g) e 100 g (IC de 95%: 85.23 a 114.77 g) ao VF.M do estudo com OA e de  $300 \pm 0$  g ao M.SW no presente, demonstrando que felinos portadores de OA e felinos submetidos ao tratamento de SFA apresentarem limiar de dor mais baixos.

Estudos empregando mensuração de alodinia e teste utilizando-se Von Frey se concentram em ambiente de pesquisa (BRADMAN et al., 2015; MARACLE et al., 2016). O presente estudo demonstrou que ainda que seja necessária uma familiaridade com os instrumentos, assim como uma curva de aprendizado para dominar tais avaliações, as informações com mensuração de alodinia tátil, alodinia térmica e teste para mensurar limiar doloroso com Monofilamentos de Semmes-Weisnten podem trazer esclarecimentos ao veterinário e ao tutor sobre mecanismos de sensibilização periférica e central do paciente (ARENDRT-NIELSEN et al., 2015), sendo assim relevantes na avaliação de dor crônica dos felinos.

A IL-6 é uma citocina com características pleiotrópicas, com atuação na remoção de agentes infecciosos e no reestabelecimento dos tecidos lesionados por meio de ativação de respostas de fase aguda, imunes e hematológicas (FISHER; APPENHEIMER; EVANS, 2014; TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014). Todavia, quando produzida de forma exacerbada e por tempo prolongado a IL-6 assume um papel deletério ao organismo, participando assim no desenvolvimento de doenças envolvendo quadro inflamatórios ou processos neoplásicos (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014; KUMARI et al., 2016). Dados da literatura corroboram com a hipótese que níveis séricos aumentados de IL-6 podem estar associados a extensa lesão tecidual, complicações e



morbidade tanto em humanos quanto em cães hospitalizados (GEBHARD et al., 2000; SCHÜTTLER; NEUMANN, 2015). Os estudos que empregaram a avaliação da IL-6 na espécie felina se resumem a asma felina, imunodeficiência felina, modelos experimentais de sepse e mensuração de citocinas em bolsas de sangue estocadas (OHASHI et al., 1992; LAWRENCE; CALLANAN; WILLETT, 1995; DECLUE et al., 2009; EBERHARDT; DECLUE; REINERO, 2009; STICH; DECLUE, 2011), sem relato de sua correlação em felinos portadores de câncer. Luo et al (2017) observaram que o vírus recombinante da raiva utilizado para elaboração de vacinas, expressa IL6. Por outro lado, dados da literatura corroboram para forte correlação de SFA com processos inflamatórios crônicos e com resposta exacerbada à vacinas ou aplicações de fármacos (SABA, 2017; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017), assim optou-se por mensurar tal citocina no presente estudo.

Em humanos saudáveis, as concentrações séricas para IL-6 foram inferiores a 4 pg/ml (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014), podendo sofrer variações conforme o nível de atividade física (REIHMANE; DELA, 2014) ou ainda alimentação e sexo do paciente (PAYETTE et al., 2009). Na espécie canina, Lima (2007) observou que cães saudáveis apresentaram média de  $7.4 \pm 3.8$  pg/ml de IL-6 e cães que sobreviveram a internação após 6 dias de alta hospitalar apresentaram uma média de 84,5 pg/ml de IL-6 (SCHÜTTLER; NEUMANN, 2015). De forma distinta, Ohashi et al (1992) demonstraram que gatos saudáveis apresentaram níveis séricos de IL-6 entre 0,13 a 0,06 ng/ml (130 a 60 pg/ml) no plasma. O presente trabalho observou que os felinos do grupo C apresentaram valores em média de  $83,2 \pm 7,9$  pg/ml e ainda que sejam materiais distintos, os resultados do presente estudo corroboraram com dados da literatura felina, ponderando as particularidades da espécie quando comparada com outras espécies.

Com base nos dados de literatura de IL-6 em felinos, em modelos experimentais de asma felina os valores de IL-6 mostraram-se dentro da normalidade (EBERHARDT; DECLUE; REINERO, 2009). Entretanto, em felinos portadores de imunodeficiência felina foi observado valores de IL-6 plasmático alterados, entre 1,11 a 0,22 ng/ml (1100 a 220 pg/ml ) e correlações entre estado imunológico e níveis séricos de IL-6, inversamente proporcionais (OHASHI et al., 1992; LAWRENCE; CALLANAN; WILLETT, 1995). Em modelo experimental de sepse, Declue et al (2009) mostraram que após a indução, os níveis séricos de IL-6 atingiram pico de concentração em 4 horas, chegando a aproximadamente 1200 pg/ml. Os valores de IL-6 do presente estudo não corroboram com os dados em literatura, uma vez que não houve diferente entre os grupos

S e C. Este fato pode ser atribuído a alguns fatores como n amostral baixo ou ainda pelo fato de se tratar de um estudo clínico transversal em que o grupo S apresentava animais em diferentes fases do estudo, contemplando animais com 3 meses à 2 anos após o tratamento para SFA. Também deve-se levar em conta que apenas três animais do grupo S mostraram valores muito acima da média de seu próprio grupo.

A ligação entre IL-6 e dor crônica é complexa, e ainda que Moore (2016) refira que mediadores inflamatórios como TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 podem estar envolvidos nos processos de sensibilização da dor neuropática, os dados da literatura são controversos na medicina. Um estudo no qual se correlacionou a lombalgia crônica, distúrbio de sono e IL-6 demonstrou que pacientes portadores de dor crônica associada à distúrbio de sono apresentam IL-6 elevadas quando comparadas com o grupo de portadores de lombalgia crônica sem distúrbio do sono (HEFFNER et al., 2011). Já Rambe, Sjahrir e Machfoed (2017) não observaram correlação de IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 em pacientes portadores de dor de cabeça do tipo tensional tratados com antiinflamatório.

Já a relação da IL-6 com o câncer parece estar um pouco melhor estabelecida. Hagi et al (2017) observaram que pacientes humanos com sarcoma de tecidos moles apresentaram níveis séricos de IL-6 significativos quando comparados a paciente portadores de tumores benignos de tecidos moles, com média de 9,04 pg/ml e 3.31 pg/ml de IL-6 sérico respectivamente. Assim como Martins et al (2010) observaram que cães portadores de neoplasia orais apresentaram valores basais de IL-6 superiores quando comparados a cães hígidos, com média de 100,32 pg/mL. Ainda que os valores não sejam significativos, quando analisado mediana, média, desvio padrão e intervalo de valores entre os grupos foi possível observar uma tendência onde 50% dos pacientes do grupo S apresentaram valores de IL-6 maiores a todos os valores dos pacientes do grupo C, ou seja, enquanto o grupo C apresentou mediana de 84,3 pg/ml, média de 83,2 pg/ml e intervalo de 94,2 a 68,9 pg/mL, o grupo S apresentou mediana 97,4pg/ml , média de 108  $\pm$  44,8 pg/ml e intervalo de 189,4 a 44,6 pg/mL. Desta forma, o presente estudo não descarta a hipótese de que felinos com SFA apresentem valores de IL-6 alterados, principalmente no período pré ou pós-operatório.

Nos últimos anos, a atuação do magnésio como adjuvante no controle de dor vem ganhando destaque (RYU et al., 2008; ALBRECHT et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2013) e ainda que condições de hipomagnesemia e dor não estejam bem elucidadas (BROGAN et al., 2000; LÓPEZ-SACA et al., 2013), vários estudos corroboram com a importância de manter níveis séricos normais deste eletrólito em pacientes diabéticos

(CHOWDHURY; NESSA, 2019), em cuidados paliativos (CENTENO; SACA, 2013), em terapia intensiva (HANSEN; BRUSERUD, 2018) assim como uma medida preventiva para ocorrência de tumores colorretais (POLTER et al., 2019) e síndrome dolorosa miofascial (HIGHTOWER et al., 2017). Estudos na veterinária mostraram que hipomagnesemia estava presente em cães braquicefálicos (MELLEMA; HOAREAU, 2014), cães hospitalizados (KHANNA et al., 1998) e gatos renais (VAN DEN BROEK et al., 2018; CHACAR et al., 2019), mostrando a importância da mensuração deste eletrólito. No presente trabalho ambos os grupos apresentaram valores médios de 2,0 mg/dl de magnésio total, tal resultado foi visto como um ponto favorável pois é possível descartar as complicações inerentes a sua deficiência nesses pacientes.

Em modo geral os pacientes oncológicos podem apresentar dor relacionados ao tumor, sendo de origem somática, visceral ou neuropática de forma isolada ou combinada. Ou ainda dores relacionadas ao tratamento antineoplásico com cirurgias, radioterapia e quimioterapia (GAYNOR, 2008; MINSON et al., 2011; FAN, 2014). Após levantamento de dados do grupo S, observou-se que os mesmos encontravam-se livres do câncer, mas todos foram submetidos a abordagens cirúrgicas radicais e extensas conforme preconizado pela literatura (LADLOW, 2013; SABA, 2017; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017; MÜLLER; KESSLER, 2018), 6 animais foram submetidos a terapia antineoplásica com FO-S e nenhum a radioterapia.

A necessidade de abordagens cirúrgicas agressivas na SFA é primordial para o sucesso do tratamento (HARTMANN et al., 2015; ZABIELSKA-KOCZYWAS; WOJTALEWICZ; LECHOWSKI, 2017). Em contrapartida, alguns autores descrevem que cirurgias extensas acometendo tecido nervoso ou territórios com inervação estão entre um dos fatores de maior impacto para a instalação de DCPO (KEHLET et al., 2006; LAVAND'HOMME, 2017; PAK et al., 2018). O presente estudo observou que margens cirúrgicas extensas apresentaram correlação significativa ( $p = 0$ ) com todos os parâmetros avaliados no estudo, ou seja, lambertura, automutilação, agressividade, presença de alodinia tátil e térmica e resposta positiva ao Monofilamento de Semmes-Weinstein menor ou igual a 4 g.

Searle e Simpson (2009) e Humble et al (2018) correlacionam traumas cirúrgicos com ativação e sensibilização de fibras A $\delta$  e C periféricas, com liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato) e consequente aumento na expressão dos canais de sódio, levando assim a instalação de mecanismos de sensibilização periférica e posteriormente central. A ocorrência de DCPO relacionada a cirurgias está extensamente

embasada na literatura humana (AASVANG; KEHLET, 2005; POLESHUCK et al., 2006; BAYMAN et al., 2007; HUMBLE; DALTON; LI, 2015; WEIBEL et al., 2016; WYLDE et al., 2017; BLOM-HØGESTØL et al., 2018). Na espécie felina, Martell-Moran, Solano e Townsend (2018) observaram que gatos submetidos a cirurgia de remoção de unhas apresentaram maiores chances sobre a ocorrência de alterações comportamentais de periúria (OR = 7,2), automutilação (OR = 4,5) e alopecia (OR 3,06) de forma significativa quando comparados aos animais saudáveis. No presente trabalho, observou-se que gatos submetidos a tratamento para sarcoma apresentaram maiores chances de alterações comportamentais de lambedura (OR = 100), agressividade (OR = 15), assim como limiar de dor menor ou igual que 4 gramas ao teste com monofilamentos de Semmes-Weinstein (OR = 90) de forma significativa, quando comparados a gatos saudáveis. E ainda que os procedimentos cirúrgicos apresentem abordagens distintas é possível correlaciona-las com alterações comportamentais relacionadas a dor crônica ou neuropática (MATHEWS, 2008; MOORE, 2016; GOLDBERG, 2017; MONTEIRO; STEAGALL, 2019).

A dor pré-existente (VANDENKERKHOF et al., 2012; FLETCHER et al., 2015; HOOFWIJK et al., 2015), assim como a dor pós-operatória de intensidade moderada a intensa (NIKOLAJSEN; BRIX, 2014; FLETCHER et al., 2015; HOOFWIJK et al., 2015) são descritas como fatores predisponente com forte relação com DCPO (LAVAND'HOMME, 2017; HUMBLE et al., 2018). Ainda que os mecanismos que envolvam a instalação da DCPO não estejam bem elucidados, dor pré-existente e dor de intensidade moderada podem estar envolvidos com mecanismos relacionados de sensibilização periférica ou central (CHAPMAN; VIERCK, 2017; LAVAND'HOMME, 2017) ou devido a efeitos neuro-endócrinos, como aumento da atividade simpática e liberação de hormônios do estresse (KALKMAN et al., 2003). O presente estudo demonstrou que a presença de dor pré-operatória estava correlacionada a alteração comportamental de lambedura e resposta ao Monofilamento de Semmes-Weinstein menor ou igual a 4 gramas e baixa qualidade de vida segundo QV-WSAVA e QV-felinos, enquanto a dor pós-operatória de intensidade moderada a intensa apresentou correlação somente com alteração comportamental de lambedura. Desta forma, estes resultados corroboram com a hipótese que dor pré-operatória possa contribuir na instalação de DCPO.

A relação de terapias antineoplásicas como quimioterapia e radioterapia com DCPO ainda é controversa, pois estudos epidemiológicos mostraram que a correlação não é

significativa (FLETCHER et al., 2015; ALKAN et al., 2016). Por outro lado alguns quimioterápicos como taxanos, alcaloides da vinca, compostos de platina, bortezomibe e talidomida podem induzir a neuropatias periféricas e conseqüentemente remeter a dor (MILTENBURG; BOOGERD, 2014; SIMÃO et al., 2015). No presente trabalho, 6 (60%) gatos do grupo S receberam como parte do tratamento antineoplásico FO-S e observou-se que houve correlação com alteração comportamental de lambedura e QV-WSAVA. Os estudos com FO-S em felinos e correlação com dor são escassos, necessitando de mais trabalhos.

A definição aceita hoje para DCPO contempla um desconforto clínico que dura mais de 2 meses após a cirurgia, sem causas de infecção ou outra condição crônica que precede a cirurgia (CROMBIE; DAVIES; MACRAE, 1998; MACRAE, 2001, 2008). Werner (2014) propõe algumas atualizações no conceito de DCPO entre elas: a dor pode ter duração de 3 a 6 meses com impacto significativo na qualidade de vida, podendo apresentar um período assintomático. Corroborando com tais dados, observou-se que achados clínicos como lambedura, automutilação, alopecia e lesões de pele persistente foram observados em 3/10 (30%) animais no período de 12 a 24 semanas após o tratamento, precedente um período assintomático.

Dentre as complicações tardias observou-se que 3 animais vieram com queixa de lambedura, 2 de automutilação e alopecia e 1 com lesão contaminada e agressividade e quando realizado uma correlação com o tratamento e resposta aos medicamentos adjuvantes, observou-se que os pacientes com lambedura responderam num período  $\leq 8$  semanas e os pacientes que apresentaram automutilação e lesão contaminada apresentaram tempo de tratamento  $\geq 48$  semanas ou difícil controle algico. Desta forma, ainda que lambedura e agressividade tenham se mostrado significativos em análises prévias, deve-se considerar alteração comportamental de automutilação como um achado clínico significativo.

Humble (2015) preconizou a abordagem multimodal como medida preventiva a instalação de DCPO após uma revisão sistemática abordando intervenções como bloqueio regionais, crioanalgesia, lidocaina em infusão contínua, assim como uso de medicações adjuvantes orais como gabapentina/pregabalina ou antidepressivos tricíclicos. No presente trabalho 6/10 pacientes fizeram uso de medicações adjuvantes, 4/10 utilizaram gabapentina, 2/10 amitriptilina e 2/10 gabapentina e amitriptilina em associação. Ainda que os dados da literatura com o uso de gabapentina na prevenção da DCPO sejam controversos (CLARKE et al., 2012; REDDI, 2016; HUMBLE et al., 2018), esta

medicação é descrita na espécie felina de forma rotineira pelos clínicos (ADRIAN et al., 2018), além de ser recomendada no tratamento da dor crônica em modo geral (EPSTEIN; F, 2014; MATHEWS et al., 2014; EPSTEIN et al., 2015; ADRIAN et al., 2017), sendo tolerada em felinos geriátricos portadores de AO (GUEDES et al., 2018).

As limitações no presente estudo foram decorrentes ao modelo de estudo clínico ser do tipo transversal, ter apenas um avaliador para dor e n amostral baixo. No presente estudo foi possível elucidar alguns questionamentos, todavia faz-se necessário estudos prospectivos para acompanhar intervenções com terapia multimodal ou ainda bloqueios locorreionais como medida preventiva na ocorrência de DCPO. Na avaliação da dor preconiza-se a repetição da avaliação com intervalo de tempo ou ainda dois avaliadores, afim de minimizar a subjetividade, por outro lado Addison & Clements (2017) observaram que gatos com OA apresentaram uma diferença significativa entre a primeira e a segunda mensuração do limiar doloroso ao Von Frey, sugerindo que uma avaliação em pacientes portadores de dor crônica pode ser confiável, assim em futuros estudos recomenda-se a filmagem das avaliações para posterior avaliação de outro pesquisador. E por fim, observou-se que o n amostral baixo pode ter comprometendo acurácia de alguns métodos aplicados como por exemplo a avaliação objetiva e a mensuração de IL-6. Desta forma sugere-se que futuros estudos sejam realizados de forma prospectiva acompanhando o pós-operatório imediato de felinos submetidos ao tratamento de SFA, assim como o estudo de populações coortes abrangendo melhor a população de gatos com SFA.

## 7 CONCLUSÃO

- Os gatos tratados para SFA apresentam manifestações clínicas compatíveis com presença de dor, como alterações comportamentais de lambedura e agressividade, tal como menor limiar de dor quando comparados aos gatos saudáveis. Cerca de 30% dos felinos do grupo S caracterizaram-se como portadores de dor crônica ou DCPO apresentando dor de intensidade moderada
- Tanto a IL-6 quanto o magnésio total não se caracterizou como preditor de dor crônica nestes pacientes. Todavia acredita-se que mensurações de IL-6 em momentos como pré ou pós-operatório imediato possam contribuir na quantificação da inflamação desses pacientes.
- Margens extensas e dor pré-operatória demonstraram ser dentre os fatores para DCPO de maior ocorrência no grupo S. Todavia mais estudos são necessários para avaliar a importância da associação de terapia multimodal na prevenção de DCPO em felinos submetidos ao tratamento cirurgico, assim como realizar acompanhamento a longo prazo dos pacientes submetidos ao tratamento de SFA pode prevenir complicações tardias relacionadas a dor crônica.
- Pacientes que apresentaram alteração comportamental de automutilação apresentaram maior tempo de tratamento com medicações adjuvantes, mostrando ser uma alteração com impacto clínico.

## 8 REFERÊNCIAS

- AASVANG, E.; KEHLET, H. Chronic postoperative pain: The case of inguinal herniorrhaphy. **British Journal of Anaesthesia**, v. 95, n. 1, p. 69–76, 2005.
- ADDISON, E. S.; CLEMENTS, D. N. Repeatability of quantitative sensory testing in healthy cats in a clinical setting with comparison to cats with osteoarthritis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 19, n. 12, p. 1274–1282, 2017.
- ADRIAN, D. E.; RISHNIW, M.; SCHERK, M.; LASCELLES, B. D. X. Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 2018.
- ADRIAN, D.; PAPICH, M.; BAYNES, R.; MURRELL, J.; LASCELLES, B. D. X. Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. **Veterinary Journal**, v. 230, p. 52–61, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.08.006>>.
- AGHIGHI, S. A.; TIPOLD, A.; PIECHOTTA, M.; LEWCZUK, P.; KÄSTNER, S. B. R. Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 39, n. 6, p. 636–646, 2012.
- ALBRECHT, E.; KIRKHAM, K. R.; LIU, S. S.; BRULL, R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: A meta-analysis. **Anaesthesia**, v. 68, n. 1, p. 79–90, 2013.
- ALKAN, A.; GUC, Z. G.; SENLER, F. C.; YAVUZSEN, T.; ONUR, H.; DOGAN, M.; KARCI, E.; YASAR, A.; KOKSOY, E. B.; TANRIVERDI, O.; TURHAL, S.; URUN, Y.; OZKAN, A.; MIZRAK, D.; AKBULUT, H. Breast cancer survivors suffer from persistent postmastectomy pain syndrome and posttraumatic stress disorder (ORTHUS study): a study of the palliative care working committee of the Turkish Oncology Group (TOG). **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 9, p. 3747–3755, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3202-6>>.
- ANASTÁCIO, L. de B.; DELMASCHIO, C. R.; OLIVEIRA, D. A.; CHEQUER, F. M. D. Synthetic phosphoethanolamine: The state of the art of scientific production. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 4, 2017.
- ARENDRT-NIELSEN, L.; SKOU, S. T.; NIELSEN, T. A.; PETERSEN, K. K. Altered Central Sensitization and Pain Modulation in the CNS in Chronic Joint Pain. **Current**



**Osteoporosis Reports**, v. 13, n. 4, p. 225–234, 2015.

ARENDRT-NIELSEN, L.; YARNITSKY, D. Experimental and Clinical Applications of Quantitative Sensory Testing Applied to Skin, Muscles and Viscera. **Journal of Pain**, v. 10, n. 6, p. 556–572, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.02.002>>.

ARGOFF, C. E. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 2, p. 195–205, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.11.015>>.

BACKONJA, M. M.; WALK, D.; EDWARDS, R. R.; SEHGAL, N.; MOELLER-BERTRAM, T.; WASAN, A.; IRVING, G.; ARGOFF, C.; WALLACE, M. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. **Clinical Journal of Pain**, v. 25, n. 7, p. 641–647, 2009.

BAYMAN, E. O.; PAREKH, K. R.; KEECH, J.; SELTE, A.; BRENNAN, T. J. A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery. **Anesthesiology**, n. 126, p. 938–51, 2007.

BENITO, J.; HANSEN, B.; DEPUY, V.; DAVIDSON, G. S.; THOMSON, A.; SIMPSON, W.; ROE, S.; HARDIE, E.; LASCELLES, B. D. X. Feline Musculoskeletal Pain Index: Responsiveness and Testing of Criterion Validity. **J Vet Intern Med**, v. 27, p. 474–482, 2013.

BERTILSON, B. C.; GRUNNESJÖ, M.; JOHANSSON, S. E.; STRENDER, L. E. Pain drawing in the assessment of neurogenic pain and dysfunction in the neck/shoulder Region: Inter-Examiner reliability and concordance with clinical examination. **Pain Medicine**, v. 8, n. 2, p. 134–146, 2007.

BLOM-HØGESTØL, I. K.; STUBHAUG, A.; KRISTINSSON, J. A.; MALA, T. Diagnosis and treatment of chronic abdominal pain five years after Roux-en-Y-gastric bypass. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.06.004>>.

BOYETTE-DAVIS, J. A.; ENG, C.; WANG, X. S.; CLEELAND, C. S.; WENDELSCHAFER-CRABB, G.; KENNEDY, W. R.; SIMONE, D. A.; ZHANG, H.; DOUGHERTY, P. M. Subclinical Peripheral Neuropathy Is a Common Finding in Colorectal Cancer Patients Prior to Chemotherapy. **Clinical Cancer Research**, v. 18, n. 11, p. 3180–3188, 2012.

BRADMAN, M. J. G.; FERRINI, F.; SALIO, C.; MERIGHI, A. Practical mechanical threshold estimation in rodents using von Frey hairs/Semmes-Weinstein monofilaments: Towards a rational method. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 255, p. 92–103, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.010>>.

BRAY, J.; POLTON, G. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: Results in 21 cats. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 14, n. 2, p. 147–160, 2016.

BREGAZZI, V. S.; LARUE, S. M.; MCNIEL, E.; MACY, D. W.; DERNELL, W. S.; POWERS, B. E.; WITHROW, S. J. Treatment with a combination of doxorubicin, surgery, and radiation versus surgery and radiation alone for cats with vaccine-associated sarcomas: 25 cases (1995–2000). **J Am Vet Med Assoc**, v. 218, n. 4, p. 547–550, 2001.

BREIVIK, H. Fifty years on the Visual Analogue Scale (VAS) for pain-intensity is still good for acute pain. But multidimensional assessment is needed for chronic pain. **Scandinavian Journal of Pain**, v. 11, p. 150–152, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.02.004>>.

BROGAN, G.; EXTON, L.; KUROWSKA, A.; TOOKMAN, A. The importance of low magnesium in palliative care: Two case reports. **Palliative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 59–61, 2000.

BROWN, M. R. D.; FARQUHAR-SMITH, P. Persistent Pain in Cancer Survivors: Pathogenesis and Treatment Options. **PAIN: CLINICAL UPDATES**, v. 24, n. 4, p. 1–8, 2016.

BUJALSKA, M.; MALINOWSKA, E.; MAKULSKA-NOWAK, H.; GUMUŁKA, S. W. Magnesium ions and opioid agonist activity in streptozotocin-induced hyperalgesia. **Pharmacology**, v. 82, n. 3, p. 180–186, 2008.

CARNEIRO, C. S.; DE QUEIROZ, G. F.; PINTO, A. C. B. C. F.; DAGLI, M. L. Z.; MATERA, J. M. Feline injection site sarcoma: immunohistochemical characteristics. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 4, p. 314–321, 2019.

CENTENO, C.; SACA, J. M. L. An update on the importance of monitoring serum magnesium in advanced disease patients. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 7, n. 4, p. 396–405, 2013.

CHACAR, F. C.; KOGIKA, M. M.; FERREIRA, A. C.; KANAYAMA, K. K.; RECHE, A. Total serum magnesium in cats with chronic kidney disease with nephrolithiasis.

**Journal of Feline Medicine and Surgery**, 2019.

CHAPMAN, C. R.; VIERCK, C. J. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. **Journal of Pain**, v. 18, n. 4, p. 359.e1-359.e38, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.004>>.

CHEW, D. J.; BUFFINGTON, C. A.; KENDALL, M. S.; DIBARTOLA, S. P.; WOODWORTH, B. E. Amitriptyline Treatment for Severe Recurrent Idiopathic Cystitis in Cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 213, n. 9, p. 1282–1286, nov. 1998.

CHIUCHETTA, F. A.; GIUBLIN, M. L. Antidepressivos. In: **Tratado de Dor Publicação da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor**. [s.l: s.n.]p. 1705–1708.

CHOWDHURY, J. A.; NESSA, A. Study on Serum Magnesium, Fasting Serum Glucose, Serum Glucose 2 Hours after Meal in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Mymensingh medical journal : MMJ**, v. 28, n. 4, p. 773–778, out. 2019.

CLARKE, H.; BONIN, R. P.; ORSER, B. A.; ENGLESAKIS, M.; WIJEYSUNDERA, D. N.; KATZ, J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: A combined systematic review and meta-analysis. **Anesthesia and Analgesia**, v. 115, n. 2, p. 428–442, 2012.

COUCEIRO, T. C. de M.; LIMA, L. C.; COUTINHO JÚNIOR, M. P.; MELLO, P. F. da L. S. de O.; FERREIRA, T. M. M. L.; FIRMINO, A. L. P. Prevalence of neuropathic pain in patients with cancer. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 1, n. 3, p. 231–235, 2018. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2595-0118.20180045>>.

CROCIOLLI, G. C.; CASSU, R. N.; BARBERO, R. C.; ROCHA, T. L. A.; GOMES, D. R.; NICÁCIO, G. M. Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. n. Im, 2015.

CROMBIE, I. K.; DAVIES, H. T. O.; MACRAE, W. A. Cut and thrust: Antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. **Pain**, v. 76, n. 1–2, p. 167–171, 1998.

DE LIMA, V. M. F.; PEIRO, J. R.; DE OLIVEIRA VASCONCELOS, R. IL-6 and TNF- $\alpha$  production during active canine visceral leishmaniasis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 115, n. 1–2, p. 189–193, 2007.

DE MAN, M. M. G.; DUCATELLE, R. V. Bilateral Subcutaneous Fibrosarcomas in a Cat Following Feline Parvo-, Herpes- and Calicivirus Vaccination. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 9, n. 5, p. 432–434, out. 2007.

DE OLIVEIRA, G. S.; CASTRO-ALVES, L. J.; KHAN, J. H.; MCCARTHY, R. J. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain meta-analysis of randomized controlled trials. **Anesthesiology**, v. 119, n. 1, p. 178–190, 2013.

DECLUE, A. E.; WILLIAMS, K. J.; SHARP, C.; HAAK, C.; LECHNER, E.; REINERO, C. R. Systemic response to low-dose endotoxin infusion in cats. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 132, n. 2–4, p. 167–174, 2009.

DOWNING S, R. Pain management for veterinary palliative care and hospice patients. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 41, n. 3, p. 531–550, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.03.010>>.

EBERHARDT, J. M.; DECLUE, A. E.; REINERO, C. R. Chronic use of the immunomodulating tripeptide feG-COOH in experimental feline asthma. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 132, n. 2–4, p. 175–180, 2009.

EPSTEIN, M. E.; F, D. A. C. Adjunctive , Pain-Modifying , Analgesic Drugs. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 29, n. 2, p. 30–34, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2014.07.001>>.

EPSTEIN, M.; RODAN, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRLIK, J.; PETTY, M.; ROBERTSON, S.; SIMPSON, W. 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats\*. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 51, n. 2, p. 67–84, 2015. Disponível em: <<http://jaaha.org/doi/10.5326/JAAHA-MS-7331>>.

FAN, T. M. P veri n M an ag emen t i n V e t e r i n a r y P a t i e n t s w i t h C a n c e r Nociception Analgesia Cancer Quality of life Palliative therapy Hyperalgesia. **Vet Clin Small Anim**, v. 44, p. 989–1001, 2014.

FERREIRA, A. K.; MENEGUELO, R.; MARQUES, F. L. N.; RADIN, A.; FILHO, O. M. R.; NETO, S. C.; CHIERICE, G. O.; MARIA, D. A. Synthetic phosphoethanolamine a precursor of membrane phospholipids reduce tumor growth in mice bearing melanoma B16-F10 and in vitro induce apoptosis and arrest in G2/M phase. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 66, n. 7, p. 541–548, 2012.

FERREIRA, A. K.; MENEGUELO, R.; PEREIRA, A.; FILHO, O. M. R.; CHIERICE,

G. O.; MARIA, D. A. Synthetic phosphoethanolamine induces cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells through the mitochondrial pathway. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 67, n. 6, p. 481–487, 2013.

FIGUEIREDO, R. C. C. **Avaliação comparativa da ação da Gabapentina ou Amitriptilina controle da dor neuropática de origem não-oncológica e sobre os níveis séricos de interleucina-6(IL-6) e TNF-  $\alpha$  em cães. Dissertação ( Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária . 2012. 2012.**

FISHER, D. T.; APPENHEIMER, M. M.; EVANS, S. S. The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. **Seminars in Immunology**, v. 26, n. 1, p. 38–47, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.008>>.

FLEMING, K.; NEMANIC, S.; LÖHR, C. V.; TERRY, J.; MILOVANCEV, M. CT angiography and MRI imaging features do not predict the tumor type and grade of feline injection site sarcoma. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, n. June, p. 1–12, 2019.

FLETCHER, D.; STAMER, U. M.; POGATZKI-ZAHN, E.; ZASLANSKY, R.; TANASE, N. V.; PERRUCHOUD, C.; KRANKE, P.; KOMANN, M.; LEHMAN, T.; LAVAND HOMME, P.; VERCAUTEREN, M.; MEISSNER, W.; IOHOM, G.; CINNELLA, G.; AURILIO, C.; BELII, A.; FILIPESCU, D.; REHBERG-KLUG, B.; DECOSTERED, I.; SUTER, M. R.; BLUMENTHAL, S.; PUIG, M.; GARCIA-FILOSO, A.; BRANDNER, B.; VARVINSKIY, A. M.; LISNYY, I.; KUCHYN, I. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 32, n. 10, p. 725–734, 2015.

FLÔR, P. B.; YAZBEK, K. V.; IDA, K. K.; FANTONI, D. T. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 3, p. 316–327, 2013.

FLORES, M. P.; CARVALHO, A.; SANTOS, J. dos; DE CASTRO, A. P. C. R.; NASCIMENTO, J. dos S. Analgésicos Tópicos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 2, p. 244–252, 2012. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094\(12\)70122-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7094(12)70122-8)>.

FREEMAN, L. M.; RODENBERG, C.; NARAYANAN, A.; OLDING, J.; GOODING, M. A.; KOOCHAKI, P. E. Development and initial validation of the Cat Health and Wellbeing ( CHEW ) Questionnaire : a generic health-related. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. May, p. 689–701, 2016.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E.; OYAMA, M. A.; MACDONALD, K. A.; CUNNINGHAM, S. M.; BULMER, B.; MACGREGOR, J. M.; LASTE, N. J.; MALAKOFF, R. L.; HALL, D. J.; TRAFNY, D. J. Development and evaluation of a questionnaire for assessment of health-related quality of life in cats with cardiac disease. **J Am Vet Med Assoc**, v. 240, n. 10, 2012.

GARCIA, J. B. S.; ISSY, A. M.; SAKATA, R. K. Citocinas e Anestesia \*. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 52, n. II, p. 86–100, 2002.

GAYNOR, J. S. Control of Cancer Pain in Veterinary Patients. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1429–1448, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.009>>.

GEBHARD, F.; PFETSCH, H.; STEINBACH, G.; STRECKER, W.; KINZL, L.; UWE B. BRU"CKNER. Is Interleukin 6 an Early Marker of Injury Severity Following Major Trauma in Humans? **Arch Surg**, v. 135, p. 291–295, 2000.

GIOIA, F.; GORGA, D.; NAGLER, W. The value of pain drawings in the care of neck and back pain. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 8, n. 3, p. 209–214, 1997.

GOLDBERG, M. E. A look at chronic pain in cats. **Veterinary Nursing Journal**, v. 32, n. 3, p. 67–77, 2017. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17415349.2016.1269625>>.

GRAF, R.; GUSCETTI, F.; WELLE, M.; MEIER, D.; POSPISCHIL, A. Feline Injection Site Sarcomas: Data from Switzerland 2009–2014. **Journal of Comparative Pathology**, v. 163, p. 1–5, 2018. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.06.008>>.

GRUBB, T. Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 1, p. 45–52, 2010. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.007>>.

GUEDES, A. G. P.; MEADOWS, J. M.; PYPENDOP, B. H.; JOHNSON, E. G.; ZAFFARANO, B. Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 253, n. 5, p. 579–585, 2018. Disponível em:

<<https://avmajournals.avma.org/doi/pdf/10.2460/javma.253.5.579>>.

GUILLOT, M.; THOMSON, A. E.; HEIT, M.; LASCELLES, D. X.; TRONCY, E. Development and Preliminary Validity and Reliability of the Montreal Instrument for

Cat Arthritis Testing, for Use by Caretaker/OwnI MI-CAT(C), via a Randomised Clinical Trial. **Applied Animal Behaviour Science**, n. C, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.applanim.2017.11.013>>.

GUNN-MOORE, D. Considering older cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 47, n. 8, p. 430–431, 2006.

HAAFTEN, K. A. van; FORSYTHE, L. R. E.; STELOW, E. A.; BAIN, M. J. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. **J Am Vet Med Assoc**, v. 251, n. 10, p. 1175–1181, 2017.

HAGI, T.; NAKAMURA, T.; IINO, T.; MATSUBARA, T.; ASANUMA, K.; MATSUMINE, A.; SUDO, A. The diagnostic and prognostic value of interleukin-6 in patients with soft tissue sarcomas. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08781-6>>.

HAMPEL, V.; SCHWARZ, B.; KEMPF, C.; KÖSTLIN, R.; SCHILLINGER, U.; KÜCHENHOFF, H.; FENSKE, N.; BRILL, T.; HIRSCHBERGER, J. Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon- $\omega$ . **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 1340–1346, 2007.

HANSEN, B. A.; BRUSERUD, Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. **Journal of Intensive Care**, v. 6, n. 1, p. 1–11, 2018.

HARDIE, E. M.; ROE, S. C.; MARTIN, F. R. Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1934-1997). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 5, p. 628–632, 2002.

HARTMANN, K.; DAY, M. J.; THIRY, E.; LLORET, A.; FRYMUS, T.; ADDIE, D.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; GRUFFYDD-JONES, T.; HORZINEK, M. C.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; PENNISI, M. G.; RADFORD, A. D.; TRUYEN, U.; MÖSTL, K. Feline injection-site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 7, p. 606–613, 2015.

HAZUCHOVA, K.; GOSTELOW, R.; SCUDDER, C.; FORCADA, Y.; CHURCH, D. B.; NIESSEN, S. J. M. Acceptance of home blood glucose monitoring by owners of recently diagnosed diabetic cats and impact on quality of life changes in cat and owner. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1–10, 2017.

HEFFNER, K. L.; FRANCE, C. R.; TROST, Z.; MEI NG, H.; PIGEON, W. R. Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. **Clinical Journal of Pain**, v. 27, n. 1, p. 35–41, 2011.

HENDRICK, M. J.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H.; HAVILAND, J. C.; SCHELLING, S. H.; ENGLER, S. J.; GLIATTO, J. M. Comparison of Fibrosarcomas That Developed at Vaccination Sites and at Nonvaccination Sites in Cats: 239 Cases (1991-1992). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 205, n. 10, p. 1425–1429, nov. 1994.

HIELM-BJÖRKMAN, A. K.; KAPATKIN, A. S.; RITA, H. J. Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, n. 5, p. 601–607, 2011.

HIGHTOWER, J. M.; DALESSANDRI, K. M.; POPE, K.; HERNÁNDEZ, G. T. Low 25-Hydroxyvitamin D and Myofascial Pain: Association of Cancer, Colon Polyps, and Tendon Rupture. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 36, n. 6, p. 455–461, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1320951>>.

HOOFWIJK, D. M. N.; FIDDELMERS, A. A. A.; PETERS, M. L.; BJÖRN, S.; KESSELS, A. G. H.; JOOSTEN, E. A.; GRAMKE, H. F.; MARCUS, M. A. E. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and poor global recovery 1 year after outpatient surgery. **Clinical Journal of Pain**, v. 31, n. 12, p. 1017–1025, 2015.

HUMBLE, S. R.; DALTON, A. J.; LI, L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. **European Journal of Pain (United Kingdom)**, v. 19, n. 4, p. 451–465, 2015.

HUMBLE, S. R.; VARELA, N.; JAYAWEERA, A.; BHASKAR, A. Chronic postsurgical pain and cancer: The catch of surviving the unsurvivable. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 12, n. 2, p. 118–123, 2018.

HUMPHREY, S.; KIRBY, R.; RUDLOFF, E. Magnesium physiology and clinical therapy in veterinary critical care. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 25, n. 2, p. 210–225, 2015.

IBGE. IBGE - População de animais de estimação no Brasil - 2013. **2013**, p. 1–7, 2013. Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br/assuntos/camaras-setoriais-tematicas/documentos/camaras-tematicas/insumos-agropecuarios/anos-anteriores/ibge-populacao-de-animais-de-estimacao-no-brasil-2013-abinpet-79.pdf>>.



INCA/MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cuidados paliativos oncológicos - controle da Dor**. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual\\_dor.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_dor.pdf)>.

JENSEN, T. S.; FINNERUP, N. B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. **The Lancet Neurology**, v. 13, n. 9, p. 924–935, 2014. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)>.

KALKMAN, C. J.; VISSER, K.; MOEN, J.; BONSEL, G. J.; GROBBEE, D. E.; MOONS, K. G. M. Preoperative prediction of severe postoperative pain. **Pain**, v. 105, p. 415–423, 2003.

KATO, M.; SUZUKI, H.; MURAKAMI, M.; AKAMA, M.; MATSUKAWA, S.; HASHIMOTO, Y. Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. **Journal of Clinical Anesthesia**, v. 9, n. 4, p. 293–298, 1997.

KEHLET, H.; JENSEN, T. S.; WOOLF, C. J.; CENTRE, M. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. **The Lancet**, v. 367, p. 1618–25, 2006.

KHANNA, C.; LUND, E. M.; RAFFE, M.; ARMSTRONG, P. J. Hypomagnesemia in 188 dogs: a hospital population-based prevalence study. **Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 4, p. 304–309, 1998.

KIRKLAND, A. E.; SARLO, G. L.; HOLTON, K. F. The role of magnesium in neurological disorders. **Nutrients**, v. 10, n. 6, p. 1–23, 2018.

KOBAYASHI, T.; HAUCK, M. L.; DODGE, R.; PAGE, R. L.; PRICE, G. S.; WILLIAMS, L. E.; HARDIE, E. M.; MATHEWS, K. G.; THRALL, D. E. Preoperative Radiotherapy for Vaccine Associated Sarcoma in 92 Cats. **Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association**, v. 43, n. 5, p. 473–479, 2002.

KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. D. A.; VALENTE, C. M. L. Pro-inflammatory cytokines and pain. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, n. 3, p. 199–206, 2006.

KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K.; LANNES, L. de O. C.; BANDEIRA, I. D.; SADATSUNE, E. J. Dor crônica persistente pós-operatória: o que sabemos sobre prevenção, fatores de risco e tratamento? **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 66,

n. 5, p. 505–512, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2014.12.002>>.

KUMARI, N.; DWARAKANATH, B. S.; DAS, A.; BHATT, A. N. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. **Tumor Biology**, v. 37, n. 9, p. 11553–11572, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13277-016-5098-7>>.

LADLOW, J. Injection Site-Associated Sarcoma in the Cat: Treatment recommendations and results to date. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 5, p. 409–418, 2013.

LAMONT, L. A. Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1173–1186, 2008a. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.005>>.

LAMONT, L. A. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1187–1203, 2008b. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.002>>.

LASCELLES, B. D. X.; BROWN, D. C.; CONZEMIUS, M.; GILL, M.; OSHINSKY, M. L.; SHARKEY, M. Measurement of chronic pain in companion animals: Priorities for future research and development based on discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. **The Veterinary Journal**, v. 252, p. 105370, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105370>>.

LAVAND'HOMME, P. Transition from acute to chronic pain after surgery. **Pain**, v. 158, n. 4, p. s50–s54, 2017.

LAWRENCE, C. E.; CALLANAN, J. J.; WILLETT, B. J. Cytokine production by cats infected with feline immunodeficiency virus : a longitudinal study. p. 568–574, 1995.

LEAL, P. da C.; SAKATA, R. K. Methods for the assessment of opioid-induced hyperalgesia in the perioperative period \*. **Rev Dor. São Paulo**, v. 15, n. 4, p. 296–299, 2014.

LEHMAN, L. F.; ORSINI, M. B. P.; NICHOLL, A. R. J. The Development and Adaptation of the Semmes-Weinstein Monofilaments in Brazil. **Journal of Hand Therapy**, v. 6, n. 4, p. 290–297, 1993. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0894-1130\(12\)80330-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0894-1130(12)80330-9)>.

LODUCA, A.; MÜLLER, B. M.; AMARAL, R.; SOUZA, A. C. M. da S.; FOCOSI, A. S.; SAMUELIAN, C.; YENG, L. T.; BATISTA, M. Chronic pain portrait: pain perception through the eyes of sufferers. **Revista Dor**, v. 15, n. 1, p. 30–35, 2014.

LÓPEZ-SACA, J. M.; LÓPEZ-PICAZO, J. M.; LARUMBE, A.; URDÍROZ, J.; CENTENO, C. Hypomagnesemia as a possible explanation behind episodes of severe pain in cancer patients receiving palliative care. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 2, p. 649–652, 2013.

LORENZ, N. D.; COMERFORD, E. J.; IFF, I. Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 15, n. 6, p. 507–12, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253881>>.

LOVICH-SAPOLA, J.; SMITH, C. E.; BRANDT, C. P. Postoperative Pain Control. **Surgical Clinics of North America**, v. 95, n. 2, p. 301–318, 2015.

LUO, J.; ZHANG, B.; WU, Y.; TIAN, Q.; ZHAO, J.; LYU, Z.; ZHANG, Q.; MEI, M.; LUO, Y.; GUO, X. Expression of interleukin-6 by a recombinant rabies virus enhances its immunogenicity as a potential vaccine. **Vaccine**, v. 35, n. 6, p. 938–944, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.069>>.

MACDOWALL, A.; ROBINSON, Y.; SKEPPHOLM, M.; OLERUD, C. Pain drawings predict outcome of surgical treatment for degenerative disc disease in the cervical spine. **Upsala Journal of Medical Sciences**, v. 122, n. 3, p. 194–200, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/03009734.2017.1340372>>.

MACFARLANE, P. D.; TUTE, A. S.; ALDERSON, B. Therapeutic options for the treatment of chronic pain in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 55, n. 3, p. 127–134, 2014.

MACHIN, H.; KATO, E.; ADAMI, C. Quantitative sensory testing with Electronic von Frey Anaesthesiometer and von Frey filaments in non-painful cats: a pilot study. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.003>>.

MACRAE, W. A. Chronic pain after surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 87, n. 1, p. 88–98, 2001.

MACRAE, W. A. Chronic post-surgical pain: 10 Years on. **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n. 1, p. 77–86, 2008.

MARACLE, E. C.; HUNG, L. Y.; FELL, S. I.; MICHAEL, R.; BROWN, S. H. M.; SRBELY, J. Z. ORIGINAL ARTICLE A Comparison of the Sensitivity of Brush

Allodynia and Semmes – Weinstein Monofilament Testing in the Detection of Allodynia Within Regions of Secondary Hyperalgesia in Humans. **Pain Practice**, p. 1–9, 2016.

MARTANO, M.; MORELLO, E.; BURACCO, P. Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives. **Veterinary Journal**, v. 188, n. 2, p. 136–141, 2011.

MARTANO, M.; MORELLO, E.; IUSSICH, S.; BURACCO, P. A Case of Feline Injection-Site Sarcoma at the Site of Cisplatin Injections. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 10, p. 751–754, out. 2012.

MARTELL-MORAN, N. K.; SOLANO, M.; TOWNSEND, H. G. G. Pain and adverse behavior in declawed cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 4, p. 280–288, 2018.

MARTINS, T. L.; KAHVEGIAN, M. a P.; NOEL-MORGAN, J.; LEON-ROMÁN, M. a; OTSUKI, D. a; FANTONI, D. T. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 9, p. 1019–1026, 2010.

MATHEWS, K. A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 729–755, 2000. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70004-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70004-4)>.

MATHEWS, K. A. Manejo da Dor em Felinos. In: **DOR Avaliação e Tratamento em Pequenos Animais**. [s.l.: s.n.].p. 156–167.

MATHEWS, K. A. Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1365–1414, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.09.001>>.

MATHEWS, K.; KRONEN, P.; LASCELLES, D.; NOLAN, a. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. **Journal of Small Animal Practice**, v. Mathews, K, n. June, p. 10.1111/jsap.12200, 2014.

MELLEMA, M. S.; HOAREAU, G. L. Hypomagnesemia in Brachycephalic Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 5, p. 1418–1423, 2014.

MEROLA, I.; MILLS, D. S. Systematic review of the behavioural assessment of pain in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 60–76, 2016a.

MEROLA, I.; MILLS, D. S. Behavioural signs of pain in cats: An expert consensus. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, p. 1–15, 2016b.

MILTENBURG, N. C.; BOOGERD, W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. **Cancer Treatment Reviews**, v. 40, n. 7, p. 872–882, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.04.004>>.

MINSON, F. P.; GARCIA, J. B. S.; OLIVEIRA JR, J. osvaldo; SIQUEIRA, J. T. T.; JALES JR, L. H. **II Concenso Nacional de Dor oncológica**. [s.l: s.n.]

MONTEIRO, B. P.; STEAGALL, P. V. Chronic pain in cats: Recent advances in clinical assessment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 21, n. 7, p. 601–614, 2019.

MOORE, S. A. Managing Neuropathic Pain in Dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 3, n. February, p. 1–8, 2016. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fvets.2016.00012/abstract>>.

MÜLLER, N.; KESSLER, M. Curative-intent radical en bloc resection using a minimum of a 3 cm margin in feline injection-site sarcomas: a retrospective analysis of 131 cases. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 6, p. 509–519, 2018.

MUNDAY, J. S.; BANYAY, K.; ABERDEIN, D.; FRENCH, A. F. Development of an Injection Site Sarcoma Shortly after Meloxicam Injection in an Unvaccinated Cat. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 13, n. 12, p. 988–991, dez. 2011.

MUNRO, A.; GEORGE, R. B.; CHORNEY, J.; SNELGROVE-CLARKE, E.; ROSEN, N. O. Prevalence and Predictors of Chronic Pain in Pregnancy and Postpartum. **XXX**, p. 1–8, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.01.026>>.

MUSSO, C. G. Magnesium metabolism in health and disease. **International Urology and Nephrology**, v. 41, n. 2, p. 357–362, 2009.

NEMANIC, S.; MILOVANCEV, M.; TERRY, J. L.; STIEGER-VANEGAS, S. M.; LÖHR, C. V. Microscopic Evaluation of Peritumoral Lesions of Feline Injection Site Sarcomas Identified by Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography.

**Veterinary Surgery**, v. 45, n. 3, p. 392–401, 2016.

NIKOLAJSEN, L.; BRIX, L. D. Chronic pain after surgery in children. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 27, n. 5, p. 507–512, 2014.

NOBLE, C. E.; WISEMAN-ORR, L. M.; SCOTT, M. E.; NOLAN, A. M.; REID, J. Development , initial validation and reliability testing of a web-based , generic feline health-related quality-of-life instrument. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, p. 1–11, 2018.

NOGUEIRA, R. T. E.; VIEIRA, É. B. de M.; SOUSA, L. H. A.; GARCIA, J. B. S. Difficult situation in cancer pain: breakthrough pain. **Revista Dor**, v. 15, n. 1, p. 41–47, 2014. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20140010>>.

OHASHI, T.; GOITSUKA, R.; WATARI, T.; HAJIME TSUJIMOTO ATSUIIKO HASEGAWA, A. Elevation of Feline Interleukin 6-like Activity in Feline Immunodeficiency Virus Infection. **Clinical Immunology and Immunopathology**, v. 65, n. 3, p. 207–211, 1992.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GEROLA, L. R.; SALOMÃO, R. Citoveras e Dor. **Rev Bras Anesthesiol**, v. 61, n. 2, p. 255–265, 2011.

OLIVEIRA, L. F. de. Capítulo 6: Fisiopatologia da Dor Crônica. In: **Tratado da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. [s.l.: s.n.]p. 1729–1982.

ORTEL, S.; GOLDBERG, M. E.; CONARTON, L.; KOUDELKA, K.; DOWNING, R.; Pain Management for Veterinary Technicians and Nurses. p. 309–330, 2015.

PAK, D. j.; YONG, R. J.; URMAN, R. D.; KAYE, A. D. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. **Current Pain and Headache Reports**, v. 22, n. 9, p. 2–6, 2018.

PANKRATZ, K. E.; FERRIS, K. K.; GRIFFITH, E. H.; SHERMAN, B. L. Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 6, p. 535–543, 2018.

PAYETTE, C.; BLACKBURN, P.; LAMARCHE, B.; TREMBLAY, A.; BERGERON, J.; LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J. P.; COUILLARD, C. Sex differences in postprandial plasma tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and C-reactive protein concentrations.

**Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 58, n. 11, p. 1593–1601, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.05.011>>.

PAYNE, R. Recognition and Diagnosis of Breakthrough Pain ABSTRACT. v. 8, 2007. PEREIRA, M. A. A.; CAMPOS, K. D.; EVANGELISTA, M. C.; GONÇALVES, L. A.; THURLER, R. S.; NAGASHIMA, J. K.; GARCIA FILHO, S. G.; RIBEIRO, C. M.; FANTONI, D. T. Recognition and behavioral assessment of acute pain in cats: literature review. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 54, n. 4, p. 298, 2017. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/128900>>.

PERGOLIZZI, J.; AHLBECK, K.; ALDINGTON, D.; ALON, E.; COLUZZI, F.; DAHAN, A.; HUYGEN, F.; KOCOT-KEOPSKA, M.; MANGAS, A. C.; MAVROCORDATOS, P.; MORLION, B.; MÜLLER-SCHWEFE, G.; NICOLAOU, A.; PÉREZ HERNÁNDEZ, C.; SICHÈRE, P.; SCHÄFER, M.; VARRASSI, G. The development of chronic pain: Physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. **Current Medical Research and Opinion**, v. 29, n. 9, p. 1127–1135, 2013.

PERSSON, A. L.; GARAMETSOS, S.; PEDERSEN, J. Computer-aided surface estimation of pain drawings - intra- and inter-rater reliability. **Journal of Pain Research**, v. 4, n. May 2011, p. 135–141, 2011.

PHELPS, H. A.; KUNTZ, C. A.; MILNER, R. J.; POWERS, B. E.; BACON, N. J. Radical excision with five-centimeter margins for treatment of feline injection-site sarcomas: 91 cases (1998-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 239, n. 1, p. 97–106, 2011.

PICKERING, G.; MARTIN, E.; TIBERGHIE, F.; DELORME, C.; MICK, G. Localized neuropathic pain: An expert consensus on local treatments. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 11, p. 2709–2718, 2017.

POLESHUCK, E. L.; KATZ, J.; ANDRUS, C. H.; HOGAN, L. A.; JUNG, B. F.; KULICK, D. I.; DWORKIN, R. H. Risk Factors for Chronic Pain Following Breast Cancer Surgery: A Prospective Study. **The Journal of pain**, v. 7, n. 9, p. 626–634, 2006.

POLTER, E. J.; ONYEAGHALA, G.; LUTSEY, P. L.; FOLSOM, A. R.; JOSHUA, C. E.; PLATZ, E. A.; PRIZMENT, A. E. Prospective Association of Serum and Dietary Magnesium with Colorectal Cancer Incidence. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 28, n. 8, p. 1292–1299, 2019.

PONDÉ, N.; DE AZAMBUJA, E.; ADES, F. Phosphoethanolamine and the danger of

unproven drugs. **Ecancermedicalsecience**, v. 10, p. 1–6, 2016.

PORTO, I. G.; MARANGONI, E. B.; ABRANTES, J. C.; CAMPOS, L. F.; RIBEIRO, R. X.; ITRIA, A. Brazilian Knowledge about Phosphoethanolamine “ Cancer Cure Pills ”: Poison or Medicine ? **International Journal of Biotechnology and Biomedical Sciences**, v. 2, n. 3, p. 187–189, 2016.

RAMBE, A. S.; SJHRIR, H.; MACHFOED, M. H. Tumour necrosis factor-A, interleukin-1 and interleukin-6 serum levels and its correlation with pain severity in chronic tension-type headache patients: Analysing effect of dexketoprofen administration. **Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 5, n. 1, p. 54–57, 2017.

REDDI, D. Preventing chronic postoperative pain. **Anaesthesia**, v. 71, p. 64–71, 2016.

REIHMANE, D.; DELA, F. Interleukin-6: Possible biological roles during exercise. **European Journal of Sport Science**, v. 14, n. 3, p. 242–250, 2014.

ROBERTSON, S. A. Managing Pain in Feline Patients. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 38, n. 6, p. 1267–1290, 2008.

ROCCA, G.; SALVO, A. Di; MARENZONI, M. L.; BELLEZZA, E.; PASTORINO, G.; MONTEIRO, B.; STEAGALL, P. Development , Preliminary Validation , and Refinement of the Composite Oral and Maxillofacial Pain Scale-Canine / Feline ( COPS-C / F ). **Frontiers in Veterinary Science**, v. 6; article, n. August 2019, p. 1–10, 2019.

RODAN, I.; SUNDAHL, E.; CARNEY, H.; GAGNON, A. C.; HEATH, S.; LANDSBERG, G.; SEKSEL, K.; YIN, S. AAEP and ISFM Feline-Friendly Handling Guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 5, p. 364–375, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2011.03.012>>.

ROLDAN, C. J.; ABDI, S. Quantitative sensory testing in pain management. **Pain Management**, v. 5, n. 6, p. 483–491, 2015.

RYU, J. H.; KANG, M. H.; PARK, K. S.; DO, S. H. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 100, n. 3, p. 397–403, 2008.

SABA, C. Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives. **Veterinary**



**Medicine: Research and Reports**, v. Volume 8, p. 13–20, 2017.

SAKATA, R. K.; VLAINICH, R. Anticonvulsivantes. In: **Guia da Dor - 2a. edição**. [s.l: s.n.]p. 183–191.

SANTELICES IGLESIAS, O. A.; WRIGHT, C.; DUCHENE, A. G.; RISSO, M. A.; RISSO, P.; ZANUZZI, C. N.; NISHIDA, F.; LAVID, A.; CONFENTE, F.; DÍAZ, M.; PORTIANSKY, E. L.; GIMENO, E. J.; BARBEITO, C. G. Association between Degree of Anaplasia and Degree of Inflammation with the Expression of COX-2 in Feline Injection Site Sarcomas. **Journal of Comparative Pathology**, v. 165, p. 45–51, 2018.

SCHÜTTLER, J.; NEUMANN, S. Interleukin-6 as a prognostic marker in dogs in an intensive care unit. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 44, n. 2, p. 223–228, 2015.  
SEARLE, R.; SIMPSON, K. Chronic post-surgical pain. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 10, n. 15, p. 12–14, 2009.

SERRANO, S. C.; GROSSMANN, E. Capítulo 140 - Anticonvulsivantes. In: **Tratado de Dor Publicação da Sociedade Brasileira para Estudo da Dor**. [s.l: s.n.]p. 1697–1703.

SIAO, K. T.; PYPENDOP, B. H.; ILKIW, J. E. Pharmacokinetics of Gabapentin in Cats.pdf. **American Journal of Veterinary Research**, v. 71, n. 7, p. 817–821, 2010.

SIMÃO, D. A. da S.; MURAD, M.; MARTINS, C.; FERNANDES, V. C.; CAPTEIN, K. M.; TEIXEIRA, A. L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice. **Revista Dor**, v. 16, n. 3, p. 215–220, 2015. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20150043>>.

SINN, L. Advances in Behavioral Psychopharmacology. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 48, n. 3, p. 457–471, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.12.011>>.

STASIOWSKA, M. K.; NG, S. C.; GUBBAY, A. N.; CREGG R. Post-operative Pain Post-operative Pain MANAGEMENT. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 76, n. 10, p. 2–3, 2015.

STEAGALL, P. V.; BENITO, J.; MONTEIRO, B. P.; DOODNAUGHT, G. M.; BEAUCHAMP, G.; EVANGELISTA, M. C. Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 20, n. 8, p.

1098612X1773017, 2017. Disponível em:  
<<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1098612X17730173>>.

STICH, A. N.; DECLUE, A. E. Pathogen associated molecular pattern-induced TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 and CXCL-8 production from feline whole blood culture. **Research in Veterinary Science**, v. 90, n. 1, p. 59–63, 2011. Disponível em:  
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.04.015>>.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, n. 10, 2014.

TAYLOR, P. M.; ROBERTSON, S. A. Pain management in cats - Past, present and future. Part 1. The cat is unique. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 5, p. 313–320, 2004.

TEJERO-TALDO, M. I.; CHMIELINSKA, J. J.; GONZALEZ, G.; MAK, I. T.; WEGLICKI, W. B. N-methyl-D-aspartate receptor blockade inhibits cardiac inflammation in the Mg<sup>2+</sup>-deficient rat. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 311, n. 1, p. 8–13, 2004.

TZANNES, S.; HAMMOND, M. F.; MURPHY, S.; SPARKES, A.; BLACKWOOD, L. Owners 'perception of their cats' quality of life during COP chemotherapy for lymphoma. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, p. 73–81, 2008.

UDDIN, Z.; MACDERMID, J. C. Quantitative sensory testing in chronic musculoskeletal pain. **Pain Medicine Advance**, v. 17, n. 9, p. 1694–1703, 2016.

VAN DEN BROEK, D. H. N.; CHANG, Y. M.; ELLIOTT, J.; JEPSON, R. E. Prognostic importance of plasma total magnesium in a cohort of cats with azotemic chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n. 4, p. 1359–1371, 2018.

VANDENKERKHOF, E. G.; HOPMAN, W. M.; GOLDSTEIN, D. H.; WILSON, R. A.; TOWHEED, T. E.; LAM, M.; HARRISON, M. B.; REITSMA, M. L.; JOHNSTON, S. L.; MEDD, J. D.; GILRON, I. Impact of perioperative pain intensity, pain qualities, and opioid use on chronic pain after surgery: A prospective cohort study. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 37, n. 1, p. 19–27, 2012.

VETTORATO, E.; CORLETTO, F. Gabapentin as part of multi-modal analgesia in two cats suffering multiple injuries. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 38, n. 5, p. 518–520, 2011.

WAGNER, A. E.; MICH, P. M.; UHRIG, S. R.; HELLYER, P. W. Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 236, p. 751–756, 2010.

WAYLETT-RENDALL, J. Sensibility Evaluation and Rehabilitation. **The Orthopedic clinics of North America**, v. 19, n. 1, p. 43–56, jan. 1988.

WEIBEL, S.; NEUBERT, K.; JELTING, Y.; MEISSNER, W.; CKEL, A. W.; ROEWER, N. P. K. Incidence and severity of chronic pain after caesarean section A systematic review with meta-analysis. **Eur J Anaesthesiol**, v. 33, p. 853–865, 2016.

WERNER, M. U.; KONGSGAARD, U. E. Defining persistent post-surgical pain: Is an update required? **British Journal of Anaesthesia**, v. 113, n. 1, p. 1–4, 2014.

WOOLF, C. J. Central sensitization : Implications for the diagnosis and treatment of pain. **Pain**, v. 152, n. 3, p. S2–S15, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>>.

WYLDE, V.; BESWICK, A. D.; DENNIS, J.; GOOBERMAN-HILL, R. Post-operative patient-related risk factors for chronic pain after total knee replacement: A systematic review. **BMJ Open**, v. 7, n. 11, p. 1–12, 2017.

YAZBEK, K. V. B.; FANTONI, D. T. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 8, p. 1354–1358, 2005. Disponível em: <<papers2://publication/uuid/B5054057-9C6F-4B32-8735-CD26E5C1A944>>.

ZABIELSKA-KOCZYWAS, K.; WOJTALEWICZ, A.; LECHOWSKI, R. Current knowledge on feline injection-site sarcoma treatment. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 59, n. 1, p. 1–7, 2017.



Apêndice A – Tabelas com descrição de idade, peso e gênero do grupo S e grupo C, com mediana, média e desvio-padrão.

	<b>Animais</b>	<b>Idade (meses)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>
Grupo S	1	73	5,3	F	SRD
	2	102	3,7	F	SRD
	3	92	4,7	F	SRD
	4	85	6,1	M	SRD
	5	156	3,3	M	SRD
	6	82	3,7	F	SRD
	7	152	2,8	F	SRD
	8	113	4,4	F	SRD
	9	120	6	M	SRD
	10	47	4,5	M	SRD
	<b>Mediana</b>	<b>97</b>	<b>4,45</b>		
	<b>Média</b>	<b>102,2</b>	<b>4,5</b>		
	<b>Desvio-padrão</b>	<b>34,2</b>	<b>1,1</b>		

	<b>Animais</b>	<b>Idade (meses)</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>
Grupo C	1	24	5	M	SRD
	2	42	5,1	M	PERSA
	3	60	5,4	M	SRD
	4	48	5,4	M	SRD
	5	21	5,1	M	RAGDOL
	6	21	5,3	M	RAGDOL
	7	45	6	M	SRD
	8	72	5	F	SRD
	9	36	5,1	M	SRD
	10	78	4	F	SRD
	<b>Mediana</b>	<b>43,5</b>	<b>5,1</b>		
	<b>Média</b>	<b>44,7</b>	<b>5,1</b>		
	<b>Desvio-padrão</b>	<b>20,4</b>	<b>0,5</b>		

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, n: número de animais acometidos

Apêndice B – Tabelas com descrição da média dos pontos sensíveis por animal do grupo S e grupo C.

<b>Mapeamento de Pontos Sensíveis Identificados</b>		
	<b>Animal</b>	<b>Escore</b>
Grupo S	1	3
	2	4
	3	0
	4	8
	5	8
	6	4
	7	3
	8	3
	9	4
	10	3
	<b>Mediana</b>	<b>3,500</b>
	<b>Média</b>	<b>4,000</b>
	<b>desvio Padrão</b>	<b>2,404</b>

<b>Mapeamento de Pontos Sensíveis Identificados</b>		
	<b>Animal</b>	<b>Escore</b>
Grupo C	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
	5	0
	6	0
	7	0
	8	0
	9	0
	10	0
	<b>Mediana</b>	<b>0,000</b>
	<b>Média</b>	<b>0,000</b>
	<b>desvio Padrão</b>	<b>0,000</b>

Fonte: SATO, N. Y. S.,(2019)

Legenda: S: Sarcoma, n: número de animais acometidos

Apêndice C – Tabelas com descrição da localização dos pontos sensíveis a avaliações de Alodinia tátil (A. Tátil), Alodinia Térmica (A. Térmica), Monofilamento de Semmes-Weinstein (M.SW) e Achados Clínicos de Dor á palpação (Dor) e Contratura Muscular (C. Muscular) do grupo S e C.

<b>Avaliações Objetivas e Achados clínicos</b>						
	A. Tátil	A. Termica	M.SW	Dor	C. Muscular	TOTAL
<b>Locais</b>						
GRUPO S						
MTD			5			
TEM			3			
MPD			3			
MPE			5	1		
Cervical			1		1	
Torácica			3			
Lombar	1	1		3	2	
Cicatriz	1	1	1	1	1	
Anterior			3	1		
Posterior			2			
lado direito						
lado esquerdo						
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>26</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>40</b>

<b>Avaliações Objetivas e Achados clínicos</b>						
	A. Tátil	A. Termica	M.SW	Dor	C. Muscular	TOTAL
<b>Locais</b>						
GRUPO C						
MTD						
TEM						
MPD						
MPE						
Cervical						
Torácica						
Lombar						
Cicatriz						
Anterior						
Posterior						
lado direito						
lado esquerdo						
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, n: número de animais acometidos

Apêndice D – Tabelas com alterações comportamentais e frequência segundo tutor do grupo S e C.

<b>Alterações Comportamentais</b>				
	Frequência	Lambedura	Automutilação	Agressividade
Grupo S	Nunca	0	6	4
	Raro	1	2	1
	Ocasional	4	2	1
	Frequentemente	3	1	1
	Sempre	2		3
Grupo C	Nunca	10	10	10
	Raro			
	Ocasional			
	Frequentemente			
	Sempre			

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, C: Controle



Apêndice E – Tabelas com escores de Escala Analógica Visual (EAV) com valores de EAV – tutor e EAV- Vet do grupo S e C com mediana, média e desvio padrão.

		<b>EAV- tutor</b>	<b>EAV- vet</b>
Grupo S	1	0	1
	2	6,7	5
	3	0	1
	4	4	2
	5	0	4
	6	0	2
	7	8	8
	8	0	1
	9	0	1
	10	2	0
<b>Mediana</b>		<b>0</b>	<b>1,5</b>
<b>Média</b>		<b>2,1</b>	<b>2,5</b>
<b>Desvio-padrão</b>		<b>3,1</b>	<b>2,5</b>

		<b>EAV- tutor</b>	<b>EAV- vet</b>
Grupo C	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
	7	0	0
	8	0	0
	9	0	0
	10	0	0
<b>Mediana</b>		<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Média</b>		<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>Desvio-padrão</b>		<b>0,0</b>	<b>0,0</b>

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, C: Controle, EAV-tutor: escala analógica visual segundo tutor, EAV-Vet: escala analógica visual segundo veterinário

Apêndice F – Tabelas com escores de Questionários de Qualidade de vida segundo QV- Felinos do grupo S e C com mediana, média e desvio padrão.

		<b>QV-Felinos</b>
Grupo S	1	34
	2	32
	3	32
	4	33
	5	32
	6	34
	7	23
	8	36
	9	31
	10	33
<b>Mediana</b>		<b>32,5</b>
<b>Média</b>		<b>32,0</b>
<b>Desvio-padrão</b>		<b>3,5</b>

		<b>QV-felinos</b>
Grupo C	1	33
	2	36
	3	36
	4	36
	5	35
	6	35
	7	36
	8	36
	9	35
	10	35
<b>Mediana</b>		<b>35,5</b>
<b>Média</b>		<b>35,3</b>
<b>Desvio-padrão</b>		<b>0,9</b>

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, C: Controle, QV-felinos: Questionario de qualidade de vida baseado em YAZBEK &FANTONI

Apêndice G – Tabelas com média dos escores de QV-WSAVA do grupo S e C com mediana, média e desvio padrão.

	<b>Animais</b>	<b>QV-WSAVA (média)</b>
Grupo S	1	0
	2	1,3
	3	0,6
	4	0,3
	5	1,8
	6	0
	7	4,2
	8	0
	9	0
	10	0,3
	<b>Mediana</b>	<b>0,3</b>
	<b>Média</b>	<b>0,9</b>
	<b>Desvio-padrão</b>	<b>1,3</b>

	<b>Animais</b>	<b>QV- WSAVA (média)</b>
Grupo C	1	0
	2	0
	3	0
	4	0
	5	0
	6	0
	7	0
	8	0
	9	0,3
	10	0,5
	<b>Mediana</b>	<b>0</b>
	<b>Média</b>	<b>0,1</b>
	<b>Desvio-padrão</b>	<b>0,2</b>

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, C: Controle, QV-WSAVA: questionário de qualidade de vida baseado nas diretrizes de WSAVA(2014)

Apêndice H – Tabelas com respostas positivas e negativas à avaliações de alodinia tátil e térmica do grupo S e C com mediana, média e desvio padrão. Identificado em cinza (300 g) como padrão normal.

		Alodinia Tátil	Alodinia Térmica
Grupo S	1	1	1
	2	1	0
	3	0	1
	4	2	0
	5	2	3
	6	0	1
	7	1	1
	8	0	0
	9	1	0
	10	0	0
<b>Mediana</b>		<b>1,000</b>	<b>0,500</b>
<b>Média</b>		<b>0,800</b>	<b>0,700</b>
<b>Desvio-padrão</b>		<b>0,789</b>	<b>0,949</b>

		Alodinia Tátil	Alodinia Térmica
Grupo C	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
	7	0	0
	8	0	0
	9	0	0
	10	0	0
<b>Mediana</b>		<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Média</b>		<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Desvio-padrão</b>		<b>0</b>	<b>0</b>

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, C: Controle

Apêndice I – Tabelas respostas positivas aos pesos conforme avaliação de Monofilamentos de Semmes-Weinstein do grupo S e C com mediana, média e desvio padrão. Identificado em cinza ( 300 g) como padrão normal.

<b>Monofilamentos de Semmes-Weinstein</b>		
	<b>Animais</b>	<b>Peso (g)</b>
Grupo S	1	2
	2	4
	3	300
	4	2
	5	2
	6	2
	7	2
	8	2
	9	0,05
	10	4
	<b>Mediana</b>	<b>2,000</b>
	<b>Média</b>	<b>32,005</b>
	<b>Desvio Padrão</b>	<b>94,171</b>

<b>Monofilamentos de Semmes-Weinstein</b>		
	<b>Animais</b>	<b>Peso (g)</b>
Grupo C	1	300
	2	300
	3	300
	4	300
	5	300
	6	300
	7	300
	8	300
	9	300
	10	300
	<b>Mediana</b>	<b>300,000</b>
	<b>Média</b>	<b>300,000</b>
	<b>Desvio Padrão</b>	<b>0,000</b>

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, C: Controle, g: grams

Apêndice J – Tabela correlacionando alterações comportamentais com Parâmetros utilizada para análise de OR de grupos S e C.

<b>GRUPO S</b>								
<b>Parâmetros</b>								
<b>Alt. Comportamental</b>		A. Tátil	A. Térm	M. SW	EAV tutor	EAV vet	QV WSAVA	QV-felinos
Lambadura	Sim	2	1	9	3	3	1	0
	Não	8	9	1	7	7	10	10
Automutilação	Sim	0	0	7	1	1	1	0
	Não	10	10	3	10	10	10	10
Agressividade	Sim	2	1	5	2	2	1	0
	Não	8	9	5	8	8	10	10

<b>GRUPO C</b>								
<b>Parâmetros</b>								
<b>Al.Comportamental</b>		A. Tátil	A. Térm.	M. SW	EAV-tutor	EAV-vet	QV-WSAVA	QV-felinos
Lambadura	Sim	0	0	0	0	0	0	0
	Não	10	10	10	10	10	10	10
Automutilação	Sim	0	0	0	0	0	0	0
	Não	10	10	10	10	10	10	10
Agressividade	Sim	0	0	0	0	0	0	0
	Não	10	10	10	10	10	10	10

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, An: número de animais acometidos

APÊNDICE L - Tabelas com valores de IL-6 (pg/ml) em duplicata dos grupos S e C com mediana, média e desvio-padrão

		IL-6	IL-6	Média
<b>Grupo S</b>	<b>1</b>	77,235	84,975	81,1
	<b>2</b>	100,19	85,825	93,0
	<b>3</b>	92,965	88,956	91,0
	<b>4</b>	169,83	150,53	160,2
	<b>5</b>	149,66	<6,2500	149,7
	<b>6</b>	101,99	<6,2500	102,0
	<b>7</b>	44,549	<6,2500	44,6
	<b>8</b>	246,71	132,16	189,4
	<b>9</b>	72,784	62,646	67,7
	<b>10</b>	98,994	104,42	101,7
	<b>Mediana</b>	99,592	88,956	97,4
	<b>Média</b>	115,5	101,4	<b>108,0</b>
	<b>Desvio-padrão</b>	58,6	30,4	44,8
		IL-6	IL-6	Média
<b>Grupo C</b>	<b>1</b>	89,099	92,678	90,9
	<b>2</b>	91,101	97,29	94,2
	<b>3</b>	75,701	101,79	88,7
	<b>4</b>	83,2	83,2	83,2
	<b>5</b>	85,542	85,542	85,5
	<b>6</b>	86,109	89,67	87,9
	<b>7</b>	75,005	81,302	78,2
	<b>8</b>	74,171	74,866	74,5
	<b>9</b>	65,91	71,816	68,9
	<b>10</b>	81,866	77,375	79,6
	<b>Mediana</b>	82,533	84,371	84,3
	<b>Média</b>	80,8	85,6	<b>83,2</b>
	<b>Desvio-padrão</b>	7,9	9,8	7,9

Fonte: SATO, N. Y. S.,(2019)

Legenda: S: Sarcoma, C: Controle, IL-6: interleucina 6

APÊNDICE M - Tabelas com valores de Magnésio total ( mg/dl) em duplicada dos grupos S e C com média e desvio-padrão

				<b>Média</b>
<b>Grupo S</b>	<b>1</b>	2,02	1,87	1,945
	<b>2</b>	1,86	1,77	1,815
	<b>3</b>	2,24	2,16	2,2
	<b>4</b>	2,41	2,3	2,355
	<b>5</b>	2,18	2,11	2,145
	<b>6</b>	1,86	1,83	1,845
	<b>7</b>	2,16	2,25	2,205
	<b>8</b>	2,044	2,044	2,044
	<b>9</b>	1,91	1,9	1,905
	<b>10</b>	1,95	2,01	1,98
<b>Média</b>		<b>2,1</b>	<b>2,0</b>	<b>2,0</b>
<b>Desvio-padrão</b>		<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>

				<b>Média</b>
<b>Grupo C</b>	<b>1</b>	2,11	2,16	2,135
	<b>2</b>	1,65	1,66	1,655
	<b>3</b>	1,93	2,02	1,975
	<b>4</b>	2,07	2,03	2,05
	<b>5</b>	2,04	1,99	2,015
	<b>6</b>	2,07	2,11	2,09
	<b>7</b>	2,02	2,11	2,065
	<b>8</b>	1,76	1,82	1,79
	<b>9</b>	1,85	1,86	1,855
	<b>10</b>	1,94	1,9	1,92
<b>Média</b>		<b>1,9</b>	<b>2,0</b>	<b>2,0</b>
<b>Desvio-padrão</b>		<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,143</b>

Fonte: SATO, N. Y. S.,(2019)

Legenda: S: Sarcoma, C: Controle



Apêndice N – Quadros com levantamento de dados sobre fatores predisponentes á instalação de DCPO do grupo S - Pré-operatório com tempo de evolução, características histológicas, localiação e dor préoperatoria e em idade do tratamento com mediana, média e desvio padrão de idade do tratamento

Grupo S	Pré Cirurgico				
	Evolução (semanas)	Características histológicas		Localização	Dor Pré-operatoria
		Diagnóstico	Grau		
1	2	Sarcoma	1	Flanco Direito	Não
2	16	Sarcoma	2 a 3	Flanco lateral direito	Não
3	48	Sarcoma	3	Lombossacra esquerda	Sim
4	12	Sarcoma	2	Lombossacra	Não
5	4* / recidiva	Fibrossarcoma	2	Abdomen lateral	Não
6	16	Sarcoma	3	Lombossacra	Não
7	32* / recidiva	Sarcoma	2	Flanco lateral direito	Não
8	12	Sarcoma	2	Abdomen lateral direito	Não
9	12	Sarcoma	2	Flanco lateral direito	Não
10	4	Sarcoma	-	Flanco lateral direito	Não

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma

Grupo S	Pré Cirurgico
	Idade do Tratamento (anos)
1	4,6
2	8
3	3,8
4	6
5	9,8
6	4,5
7	10
8	8,6
9	9
10	3,7
<b>Mediana</b>	<b>7</b>
<b>Média</b>	<b>6,8</b>
<b>DP</b>	<b>2,5</b>

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma

Apêndice O – Quadros com levantamento de dados sobre fatores predisponentes á instalação de DCPO do grupo S - Abordagem Cirurgica

Grupo S	Abordagem cirurgica				
	Tamanho (cm)	Margem Livre (cm)	Descrição Cirurgica	Tela Cirurgica	T.cirúrgico (minutos)
1	3,6 x1,9 x 1,4	4	M. obliquo AbdominalEexterno	Não	120
2	12 X8,7 x7,1	3 x 4 x 3	2 costelas caudais direito	Sim	180
3	6,5x5 x3	4	Flap em avanço	Não	205
4	2,3x3x2	3	Excisão	Não	120
5	1,7 x 1,6 x1,4	4	Excisão em plano profundo musc.	Não	120
6	5,0x4,9x2,5	3,5	Margem Profunda fáschia Musc.	Não	120
7	10	20 x 12 x 7,5	Anaplastia	Sim	200
8	3,9x2,9x1,3	4	Par. abdominal, Mm. Obliquo Ext e Int.	Sim	210
9	4,5x3,5x2,5	4	Anaplastia	Não	80
10	1 x 1,2 x 0,9	3,5	Mm. Fascia	Não	120

Fonte: SATO, N. Y. S.,( 2019)

Legenda: S: Sarcoma, cm: centímetros, T.cirúrgico: tempo cirúrgico

Apêndice P – Quadro com levantamento de dados com tratamento antineoplásico e pós-cirúrgico dos animais do grupo S

Grupo S	TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO			PÓS CIRURGICO ( ATÉ 30 DIAS DA CIRURGIA)		
	Sem FO-S	FO-S Pré e		Deiscência de Pontos	Controle Antiálgico	
		FOS Pós IC	FO-S Pós IC		Dor no PO SEVERA	Med. Adjuvante
1			X	Sim	Não	Não
2	X			Não	Não	Não
3			X	Sim	Não	Não
4	X			Sim	Não	Sim. Gabapentina
5		X		Não	Não	Não
6			X	Não	Não	Não
7			X	Não	Sim	Não
8			X	Não	Não	Não
9	X			Não	Sim	Não
10	X			Sim	Sim	Sim. Gabapentina

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, FO-S: fosfoetilonamina sintética, IC:intervenção cirúrgica, PO: pós-operatório; Med.:Medicações

Apêndice Q – Quadro com levantamento de dados com complicações tardias apresentadas pelos animais do grupo S

GRUPO S	Complicações Tardias relacionadas a DOR ( após Alta )					
	QUEIXA		MED. ADJUVANTES			Duração do Trat. ( semanas)
	Achado Clínico	Tempo Após Trat. (semanas)	Gabapentina	ADT. VO	ADT TD	
1	Alopecia Lambadura	32			X	8
2	Agressividade Lambadura	24	X			8
3	Lesão ulcerativa	0	X	X	X	96
4	Alopecia Lambadura	8	X			4
5	-	0	-	-	-	0
6	Automutilação	24			X	Até o momento
7	Automutilação	124	X	X		0
8	-	0	-	-		0
9	-	0	-			0
10	-	0				0

Fonte: SATO, N. Y. S., (2019)

Legenda: S: Sarcoma, n: número de animais acometidos, MED.: Medicações, Trat.: tratamento, ADT: antidepressivos tricíclicos, VO: via oral, TD: transdérmico



## ANEXO A – Termo de Consentimento Livre Esclarecimento

**Termo de Consentimento Livre Esclarecimento****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PROPRIETÁRIO OU RESPONSÁVEL**

1. NOME: ..... CPF: .....
- SEXO: M  F  DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
- ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
- BAIRRO: ..... CIDADE .....
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL**

2. NOME DO ANIMAL E/OU NÚMERO DE REGISTRO.....
- ESPÉCIE:..... RAÇA:..... PELAGEM:.....
- SEXO:..... DATA DE NASCIMENTO: .....

**DADOS SOBRE A PESQUISA**

3. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
- Prevalência de dor crônica em felinos com Sarcoma de Aplicação submetidos a tratamento clínico-cirúrgico com Fosfoetanolamina Sintética (FO-S).**  
 PESQUISADOR...Nadia Yuri Shimosaka Sato.....
- CARGO/FUNÇÃO:mestranda..INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ...25349/SP.....
4. Departamento: Clínica Cirúrgica Veterinária Serviço: Anestesiologia Veterinária.....
5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO  RISCO MAIOR
6. DURAÇÃO DA PESQUISA :15 dias.

**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

O objetivo do presente estudo é realizar um estudo sobre a prevalência da dor crônica em felinos com sarcoma de aplicação submetidos a tratamento clínico-cirúrgico com fosfoetanolamina sintética (FO-S).

Sobre os procedimentos a serem realizados, inicialmente o paciente será submetido a uma avaliação física geral e posteriormente uma avaliação focado para dor. Na avaliação geral serão mensurados: frequência cardíaca, frequência respiratória, hidratação, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas, auscultação cardíaca e respiratória, palpação abdominal e temperatura retal.

Já na avaliação focado para dor será observado alterações comportamentais durante a consulta manifestadas pelo paciente após serem estimulados por alguns testes com auxílio de instrumentos. Esta avaliação consistirá na verificação da presença ou não de uma sensibilidade exacerbada ou uma resposta alterada a estímulos que em uma condição normal são indolores, como a pressão manual leve e homogênea sobre a região, conhecida como alodinia tátil, ou uma resposta exacerbada pela perda de temperatura corpórea na região a ser avaliada com o auxílio de algodão umedecido com álcool, conhecida como alodinia térmica. Os monofilamentos de von frey trata-se de um instrumento utilizado para quantificar alterações comportamentais frente a estímulos dolorosos de menor a maior intensidade. Trata-se de 5 monofilamentos de diferentes graus de peso, utilizados um por vez e será realizado uma leve pressão dos mesmos sobre as regiões a serem avaliadas. Os paciente portadores de dor crônica apresentarão respostas exacerbadas a estímulos com monofilamentos de baixo calibre. A avaliação será realizada sob a pele íntegra, sem realização de tricotomia, nos membros anteriores e posteriores da extremidade à articulação mais próxima a coluna, na região próximo a coluna vertebral (até 2 cm de cada lado) e na região da ferida cirúrgica e região próximo em até 3 cm da cicatriz cirúrgica. Por fim, será realizada coleta de sangue pela veia jugular ou cefálica para avaliação laboratorial mensuração sérica de interleucina-6.

Aos tutores será direcionada questionamentos sobre estado geral, uma nota de 0 a 10 (escala de dor – EAV) quando o paciente apresentar dor e um questionário de qualidade de vida com o auxílio de um roteiro (QV- felinos).

Os riscos e desconfortos aos animais nestes procedimentos são mínimos.

Os animais terão um benefício direto no reconhecimento de dor crônica e os tutores serão orientados em relação à necessidade de tratamento posteriormente. Ademais, as avaliações de alodinia com auxílio do Von Frey e mensuração da interleucina-6 não terão custo ao tutor.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Nadia Yuri Shimosaka Sato que pode ser encontrado no endereço Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo /Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 87 - Cidade Universitária São Paulo/SP – Brasil CEP 05508 270 email: nadiayuriss@usp.br.

E garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de tratamento do animal na Instituição;

As informações obtidas (relativas tanto ao proprietário quanto ao animal) serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum animal ou proprietário.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " Prevalência de dor crônica em felinos com Sarcoma de Aplicação submetidos a tratamento clínico-cirúrgico com Fosfoetanolamina Sintética (FO-S)."

Eu discuti com a Nadia Yuri Shimosaka Sato, sobre a minha decisão em incluir meu(s) animal(is) nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados em meu(s) animal(is), seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Concordo voluntariamente que meu(s) animal(is) participe(m) deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu ou meu(s) animal(is) possa(m) ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Nome e assinatura do proprietário ou responsável

Data   /  /  

---

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste proprietário para a participação de seu(s) animal(is) neste estudo.

---

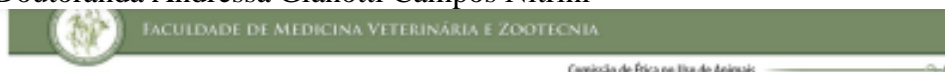
Nome e assinatura do responsável pelo estudo

Data   /  /  

Fonte: SATO, N Y S, (2019)



## ANEXO B -Certificado de aprovação pela CEUA do Projeto de Pesquisa da Doutoranda Andressa Gianotti Campos Nitrini



### CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "UTILIZAÇÃO DA FOSFOETANOLAMINA SINTÉTICA (FO-5) NO SARCOMA DE APLICAÇÃO FELINO [ ] ESTUDO CLÍNICO-CIRÚRGICO, HISTOPATOLÓGICO, IMUNOHISTOQUÍMICO E TERMOGRÁFICO.", protocolado sob o CEUA nº 2940110715, sob a responsabilidade de **Julia Maria Matera** e equipe; Andressa Gianotti Campos Nitrini - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovado** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (CEUA/FMVZ) na reunião de 02/03/2016.

We certify that the proposal "Synthetic Phosphoethanolamine in Feline Injection-Site Sarcoma: Clinical, Surgical, Immunohistochemical and Thermography Evaluation.", utilizing 20 Cats (20 males), protocol number CEUA 2940110715, under the responsibility of **Julia Maria Matera** and team; Andressa Gianotti Campos Nitrini - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the University of São Paulo (CEUA/FMVZ) in the meeting of 03/02/2016.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa**

Vigência da Proposta: de **08/2015** a **08/2017** Área: **Cirurgia**

Procedência: **HOVET/FMVZ/USP**

Espécie: **Gatos** sexo: **Machos** idade: **a** N: **20**

Linhagem: **N/A** Peso: **a**

Resumo: Propoe-se a utilização de um novo tratamento adjuvante no Sarcoma de Aplicação Felino, composto por um fosfolípide antitumoral denominado Fosfoetanolamina Sintética, cuja aplicação em algumas neoplasias em humanos e animais de laboratório vem demonstrando resultados promissores.

Local do experimento:

São Paulo, 20 de maio de 2016

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni  
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
de São Paulo

Roseli da Costa Gomes  
Secretaria Executiva da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
de São Paulo

## ANEXO C - Ficha de Avaliação clínica e acompanhamento

NOME: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 Espécie FEL ( ) OUTROS: \_\_\_\_\_  
 RAÇA: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_  
 SEXO: F ( ) M ( ) (ou cole a etiqueta)

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_

**A. Estado geral**

- 1) Alimentação :  apetite normal  hiporexia  anorexia  apetite caprichoso
- 2) Ingestão de água:  normal  oligodipsia  polidipsia
- 3) Necessidades: A) Fezes:  normal  anormal B) Urina:  normal  anormal
- 4) Sono (predominantemente):  normal  ANORMAL
- 5) Histórico prévio de doenças e comorbidades: \_\_\_\_\_
- 6.) Estado geral do paciente Antes da cirurgia:  Péssimo  Ruim  Normal  Bom  Ótimo  
 Após da cirurgia:  Péssimo  Ruim  Normal  Bom  Ótimo
- 7.) Tempo de evolução da doença:  menos de 6 meses  6 meses- 1 ano  1 ano - 2 anos  acima de 2 anos
- 8.) Medicções contínuas:

Medicções	Dose	Tempo realizado

**B. Avaliação da DOR:**

- 1.) O seu animal sente dor?  sim  não 2.) Localização: \_\_\_\_\_
- 3.) Qual o Intensidade da dor atual do paciente?: VAS: \_\_\_\_\_
- 4.) Tempo de incidência de DOR após cirurgia/quimioterapia  
 menos de 6 meses  6 meses- 1 ano  1 ano - 2 anos  acima de 2 anos
- 5) Incidência de sinais clínicos relacionados a dor crônica
  - A. Lamber a região:  NUNCA  Raramente  Ocasionalmente  Frequentemente  SEMPRE
  - B. Morde a região:  NUNCA  Raramente  Ocasionalmente  Frequentemente  SEMPRE
  - C. Reage agressivamente quando manipula a região:  
 NUNCA  Raramente  Ocasionalmente  Frequentemente  SEMPRE

**C. Impacto na qualidade de vida**

( VAS 0-10)

Mobilidade geral (facilidade de movimentação):	
Performance de atividades (brincar, pular ou caçar)	
Descansar ou relaxar	
Interação com o tutor	
Ronronar	
Temperamento geral	

-----Avaliação VETERINÁRIO

**Exame Físico**

FC: \_\_\_\_\_ bpm FR: \_\_\_\_\_ mpm T-C \_\_\_\_\_ hidratação: \_\_\_\_\_

Mucosas:  róseas  pálidas  hiperêmicas  cianóticas

Auscultação Cardíaca: \_\_\_\_\_ Pulmonar: \_\_\_\_\_

Palpação abdominal: \_\_\_\_\_

**Avaliação da DOR:**

1.) Localização de lesão: A.) Dor a palpação: VAS: \_\_\_\_\_

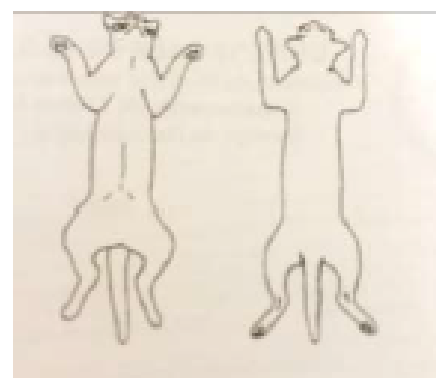
Descrição: \_\_\_\_\_

**2) Avaliação Objetiva**

A.) Alodinia Tátil: escore: \_\_\_\_\_

B.) Alodinia Térmica: escore: \_\_\_\_\_

C.) Von Frey: \_\_\_\_\_



Contratura Muscular/ Miofascial: VAS : \_\_\_\_\_

Escore: ( ) Bandas de tensão muscular

( ) Dor intensa a palpação de PG com dor referida

( ) Limitação de amplitude de movimento

( ) Presença de twitch response

( ) Resposta Contrátil ao agulhamento de PG

( ) dor a palpação de PG

## ANEXO D – Escala Analógica Visual



Fonte:Modificado de MATHEWS K.,(2014)

ANEXO E- QV felinos - Escala para avaliação de qualidade de vida para felinos com dor crônica, baseado em Yazbek e Fantoni(2005)

<p>1. Você acha que a doença atrapalha a vida do seu animal?</p> <p>0.( ) muitíssimo 1.( ) muito 2.( ) um pouco 3.( ) não</p>	<p>7. O seu animal está se escondendo, apresenta relutância para movimentar-se?</p> <p>0.( ) sempre 1.( ) frequentemente 2.( ) raramente 3.( ) está normal</p>
<p>2. O seu animal continua fazendo as coisas que gosta ( brincar, caçar, pular...)?</p> <p>0.( ) nunca mais fez 1.( ) raramente 2.( ) frequentemente 3.( ) normalmente</p>	<p>8. Como está o sono do seu animal?</p> <p>0.( ) muito ruim 1.( ) ruim 2.( ) bom 3.( ) normal</p>
<p>3. Como está o temperamento do seu animal?</p> <p>0.( ) totalmente alterado 1.( ) alguns episódios de alteração 2.( ) mudou pouco 3.( ) normal</p>	<p>9. O seu animal apresenta alteração gastrointestinal (vômito, diarreia ou constipação)?</p> <p>0.( ) sempre 1.( ) frequentemente 2.( ) raramente 3.( ) não</p>
<p>4. O seu animal manteve os hábitos de higiene ( lambar-se, p ex)?</p> <p>0.( ) não 1.( ) raramente 2.( ) menos que antes 3.( ) está normal</p>	<p>10. Como está o nível de atividade e postura geral do paciente?</p> <p>0.( ) péssimo 1.( ) ruim 2.( ) quase normal 3.( ) normal</p>
<p>5. Você acha que o seu animal sente dor?</p> <p>0.( ) sempre 1.( ) frequentemente 2.( ) raramente 3.( ) nunca</p>	<p>11. O seu animal é capaz de ronronar, arranhar?</p> <p>0.( ) nunca mais 1.( ) raramente consegue 2.( ) às vezes consegue 3.( ) consegue normalmente</p>
<p>6. O seu animal tem apetite?</p> <p>0.( ) não 1.( ) só come forçado/só o que gosta 2.( ) pouco 3.( ) normal</p>	<p>12. Quanta atenção o animal está dando para a família?</p> <p>0.( ) está indiferente 1.( ) pouca atenção 2.( ) aumentou muito ( carência) 3.( ) não mudou /está normal</p>

Fonte:Modificado de YAZBEK K.V.B, FANTONI D.T ( 2005)

## ANEXO F- Monofilamentos Semmes-Weinstein

---

Tipos de Monofilamentos	
Verde	0,05g
Azul	0,2g
Violeta	2g
Vermelho escuro	4g
Laranja	10g
Rosa	300 g

---

Fonte: Manual do usuário Estesiomêtro SORRI®(2019)