

Newsletter Vet We Care



O SEU INFORMATIVO TÉCNICO VETERINÁRIO

Tratamento da Dor Crônica em Felinos

Sibele Konno

Gerente Técnica do Hospital Veterinário Pet Care

Nadia Yuri Shimosaka Sato

Médica Veterinária da Equipe Clínica do Pet Care

Promover o alívio da dor e do sofrimento nos animais é um grande desafio, além de fazer parte do compromisso ético como médico veterinário, pode fortalecer o vínculo de confiança tutor-paciente-veterinário. Para tanto, é necessário identificar o foco, tipo de dor e juntamente com a história clínica do animal desenhar um plano para cada paciente.

O tratamento para o paciente portador de dor crônica deve se basear em uma terapia multimodal, que alia medicações com diferentes modos de ação que tem como objetivo alcançar a menor dose eficaz com mínimos efeitos adversos, podendo ainda auxiliar no tratamento de outros sinais clínicos concomitantes, como por exemplo, inapetência ou dificuldade para dormir.

Além dos fármacos, as terapias não medicamentosas como acupuntura, fisioterapia e nutrição promovendo o controle de peso, aumento da mobilidade e analgesia fazem parte do plano de tratamento do paciente com dor crônica. Outros cuidados como o tratamento periodontal, manejo em casa com adaptações às necessidades do paciente e acompanhamento de profissionais com um olhar diferenciado ao paciente portador de doença crônica são fortes aliados para melhorar a qualidade de vida.

E quando o assunto a se tratar é de felinos, é importante lembrar que trata-se de uma espécie com particularidades farmacológicas e metabólicas quando comparados aos cães e humanos. Trata-se de uma espécie que apresenta maior propensão à agregação plaquetária, são mais susceptíveis a distúrbios oxidativos, além de apresentarem deficiência de glicuroniltransferases levando uma metabolização mais lenta e até com mais efeitos adversos frente ao uso de algumas medicamentos. Por último, e não menos importante, a predisposição às doenças urológicas tornam esta espécie mais sensível às injúrias renais mediante a alguns fármacos. Os medicamentos utilizados além dos analgésicos opióides, são os anti-inflamatórios e medicações adjuvantes, que irão atuar principalmente na sensibilização das vias centrais, como antagonistas de receptores NMDA, inibidores de NK1, entre outros. Infelizmente, os estudos com felinos ainda são escassos e assim, o uso de muitas das medicações são baseadas em usos baseados em amostra pequena e sem padronização de protocolos ou conhecimento de níveis plasmáticos da droga.

OPIÓIDES

Os opióides são a classe de drogas mais efetivas e reconhecidas para o tratamento de dor aguda e exerce um papel importante na terapia da dor crônica.



São caracterizados por suas diferentes ações farmacológicas resultantes de suas interações com os receptores opióides (μ , κ e δ). É importante estar atento e se familiarizar com os mecanismo de ação, subtipos, prevenção, reconhecimento e tratamento de efeitos adversos dos opióides existentes. O 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines, sugere que:

os opióides devem ser utilizados como rotina na medicação pré-anestésica, de preferência em combinação com um tranquilizante/sedativo, caso o animal permita (por exemplo: acepromazina, midazolam, agonistas α_2 adrenérgicos).

Agonistas μ total garantem maior e melhor analgesia que os agonistas μ parcial ou κ agonistas. Aplicações subcutâneas em gatos não é recomendada, sendo as vias intramuscular e intravenosa preferíveis e com melhor ação. A buprenorfina tem uma boa absorção via oral e transmucosa. a duração e efeito de cada opióide é individual e pode variar de paciente para paciente. As reavaliações periódicas frequentes são necessárias.

levar em consideração no caso de necessidade de resgates constantes, o uso de opióides de longa duração ou de infusões contínuas constantes intravenosas.

não existem estudos sobre biodisponibilidade de opióides orais para felinos e nem consenso sobre o uso de adesivos de fentanil.

os opióides possuem efeito sinérgico com os agonistas α_2 adrenérgicos, permitindo o seu uso em combinação em doses baixas, com ou sem quetamina, produzindo uma boa sedação e analgesia. em humanos, os opióides têm um papel importante no tratamento de dor crônica e poderia ser mais utilizado em cães e gatos, principalmente em animais com dor oncológica ou em cuidados paliativos. Como efeitos colaterais, pode-se esperar constipação, tolerância à droga e uso recreativo da medicação.

ANTINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

São as drogas mais utilizadas tanto para dor crônica quanto para situações peri-operatórias/agudas, pois atua nos mecanismos central e periférico de dor. A diminuição da inflamação, que é o cerne da atuação dos AINEs, auxilia no controle da dor e diminui o tempo de cicatrização tecidual tornando assim, os anti-inflamatórios medicações seguras e importantes no tratamento de animais.

Alguns cuidados devem ser tomados principalmente na escolha do fármaco utilizado, pois é de conhecimento da comunidade veterinária os riscos e efeitos colaterais de anti-inflamatórios de uso humano que não são aprovados para os animais, como ibuprofeno, naproxeno e diclofenaco, por exemplo. Os efeitos adversos são principalmente gastrointestinais, como vômitos, diarreia e inapetência (principalmente em gatos) e podem variar muito de paciente para paciente. A nefrotoxicidade é outro importante efeito colateral com consequências graves. Conhecer e obter o histórico médico do animal, selecionar bem o paciente (hidratado, sem uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina, hipertensão) para os fatores de risco, realizar exames periódicos, acompanhar o paciente antes/durante/após a utilização da medicação, utilizar protetores gástricos e doses ajustadas para o peso ideal, não utilizar como medicação única, além de informar ao tutor em todas as etapas, minimizam o impacto dos efeitos indesejados.



As discrasias sanguíneas não são observadas em veterinária com o uso de AINEs. Alguns estudos com o uso prolongado de meloxicam em doses baixas em felinos têm obtido bons resultados quanto ao controle de dor e sem prejuízo à saúde dos pacientes, principalmente quanto às alterações renais em pacientes estáveis, incluindo os doentes renais crônicos.

ANESTÉSICOS LOCAIS

É a única classe de fármacos que causa completa analgesia. Em humanos, há evidências, além da analgesia, que o uso de anestésicos locais diminuem a quantidade de anestésicos utilizados em procedimentos, além de relatos de efeitos antimicrobianos e imunomoduladores. Também pode diminuir os casos de dor mal adaptativa em pós operatórios. São medicações bastante seguras, com eventos adversos geralmente devido a doses altas ou aplicação intravenosa acidental. Por todas as suas qualidades, a anestesia local é um procedimento a ser utilizado sempre que possível em todas as cirurgias.

AGONISTAS α_2 ADRENERGICOS

Os receptores α_2 adrenérgicos estão localizados junto aos de opióides. Assim, quando usados juntos, a sinergia dos opióides e agonistas α_2 adrenérgicos é muito boa para sedação e analgesia. As doses podem ser bastante reduzidas nesta combinação, minimizando assim, os riscos cardiovasculares. Porém, mesmo com doses mais baixas, os efeitos cardiovasculares podem ocorrer, mas a duração será menor, assim como da analgesia e sedação.

CETAMINA

A cetamina exerce sua ação modificadora da dor através de ação antagônica no receptor NMDA. Em humanos, as doses sub-anestésicas previnem a dor e tem ação de contra hiperalgisia e alodinia. Em cães, os estudos apresentaram os mesmos efeitos, porém ainda não realizaram estudos para os felinos. O International Veterinary Academy of Pain preconiza que acetamina deve ser parte de uma terapia multimodal no manejo transoperatório da dor devido aos seus efeitos modificadores de dor e segurança das doses sub-anestésicas, principalmente em pacientes com possibilidade de desenvolver dor mal adaptativa ou hiperalgisia.

LIDOCAÍNA SISTÊMICA

Em humanos, há fortes evidências dos benefícios e segurança do uso da lidocaína intravenosa após a cirurgia abdominal, incluindo analgesia e retorno à função intestinal. Em cães e gatos, ainda não há conclusões definitivas desses mesmos benefícios, a não ser a diminuição das doses de outros anestésicos. Em felinos, alguns autores não recomendam a utilização de lidocaína devido aos efeitos cardiovasculares, apesar de outros referirem o uso com bons resultados.



CLORIDRATO DE TRAMADOL

O tramadol é uma droga sintética derivada dos opióides. Seus efeitos analgésicos provém de diferentes mecanismos de ação, incluindo uma ação fraca em receptores μ opióides, norepinefrina e inibição da recaptação de serotonina e ligação em receptores α_2 adrenérgicos nas vias de dor conhecidas. O primeiro metabólito M1 (o-desmetiltramadol) é o responsável pela maioria dos efeitos analgésicos em humanos através de mecanismos opióides. Ainda não há evidências convincentes sobre o efeito modificador de dor do tramadol oral em cães e gatos. Em cães, observa-se que o tramadol tem uma meia-vida muito curta (1,7h) e uma quantidade insignificante de metabólitos opióide M1 são produzidos. Ao contrário dos cães, os gatos produzem o metabólito M1 e alguns estudos demonstram bons resultados de analgesia, ainda mais quando associados com outras medicações. Quanto aos efeitos adversos mais comuns em felinos, observam-se: midríase, sedação, hipersalivação, vômitos e estomatorragia. O sabor amargo pode ser um dos fatores contra e responsável por algumas das reações descritas. Ainda assim, o uso do cloridrato de tramadol em felinos para os casos de dor mal adaptativa é bastante promissor.

GABAPENTINÓIDES

Os gabapentinóides são anticonvulsivantes com propriedades analgésicas devido à sua ação nos canais de cálcio voltagem dependentes. Incluem-se nesse grupo a gabapentina e a pregabalina. São substâncias análogas ao ácido gama-aminobutírico, que modula a permeabilidade da membrana aos íons de sódio, cálcio e potássio, potencializando a ação inibitória de neurotransmissores (GABA) e assim diminuindo o glutamato nas fendas sinápticas. Devido a sua eficácia e boa tolerância, a gabapentina é muito utilizada em humanos para o tratamento de dor crônica e mal adaptativa. Em animais, os estudos do seu uso como analgésico são promissores, porém as evidências da gabapentina em gatos com dor crônica são escassas. Os avanços no conhecimento da farmacocinética desse fármaco em gatos são importantes para o estabelecimento de doses mais adequadas e frequência ajustada. Tanto em cães quanto em humanos, o efeito adverso mais comum é a sonolência.

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos são as medicações de escolha no tratamento de dor neuropática em humanos, além da indicação para analgesia de cistite intersticial. O fármaco mais conhecido e utilizado é a amitriptilina. Sua ação é através da inibição da recaptação de serotonina, norepinefrina e dopamina (menor escala) na fenda sináptica. Em cães, além do uso para distúrbios comportamentais, também é utilizada em casos de dor neuropática. Nos felinos, a utilização para o tratamento da cistite intersticial, similarmente à humana, revelou que a melhora clínica deve-se a analgesia proporcionada pela amitriptilina.



Em paralelo, outro estudo verificou que a amitriptilina pode auxiliar a corrigir o processo inibitório disfuncional que o sistema nervoso central apresenta em modelos de dor mal adaptativa. Dos efeitos indesejados em felinos, podemos esperar diminuição dos cuidados, sedação, ganho de peso e retenção urinária secundária a ação anti-colinérgica.

Um dos principais cuidados que os especialistas sugerem é o cuidado na combinação das medicações, pois muitas tem como ação expressão da serotonina ou ativação de outras aminas, como o tramadol, amitriptilina, amantadina, metoclorpramida, seleginina, amitraz, mirtazapina, trazodona. Pois a associação destas medicações pode levar à síndrome serotoninérgica e consequente sinais de intoxicação.

AMANTADINA

Amantadina é utilizada como medicação anti-viral (por mecanismo de ação desconhecido) e para o tratamento de Mal de Parkinson devido aos seus efeitos moduladores nas concentrações de dopamina no sistema nervoso central em seres humanos. Pela sua ação analgesica, também já foi relatada a ação antagonista em receptores NMDA. Tanto os receptores NMDA quanto o seu ligante (o neurotransmissor glutamato), há anos têm sido implicados, no desenvolvimento e manutenção da plasticidade central, aumentando ou mantendo a excitação dos neurônios e subseqüente alterações de expressão do gene e expressão do receptor. O bloqueio desses receptores com antagonistas NMDA tem demonstrado prevenção do desenvolvimento da plasticidade central e tratamento da dor mal adaptativa em animais.

Nos estudos já realizados, não há indícios do uso da amantadina como analgesico solo, mas os resultados são promissores em casos de terapia com múltiplos fármacos ou quando refratários a AINEs. Dos trabalhos publicado com farmacocinética em felinos, ainda faltam dados que corroborem com a dose utilizada e ação, pois os modelos utilizados não apresentavam indícios de dor crônica mal adaptativa, que é a principal indicação da droga, mesmo assim, é uma das medicações que merecem a atenção do médico veterinário por promissora no tratamento da dor.

MAROPITANT

O maropitant é um potente e seletivo antagonista do receptor de neuroquinina-1 (NK-1R) que funciona como um anti-emético central e periférico. Este receptor também é compartilhado pela substância P, que têm sido estudado pelo seu papel nas vias inflamatórias e nociceptivas. É uma droga de interesse na pesquisa de efeitos analgésicos. Porém, apesar de estudos demonstrarem que o uso do maropitant no transcirúrgico diminui a CAM (concentração mínima alveolar) de anestésicos inalatórios, a CAM não reflete um estado de analgesia, visto que o midazolam (benzodiazepínico) também apresenta os mesmos resultados. Ainda faltam dados para a comprovação da eficácia do maropitant para o tratamento da dor.



Aliado à falta de evidências, em estudos clínicos os antagonistas NK-1 falharam no controle de condições muito dolorosas em humanos, talvez pelas vias paralelas que se estabelecem ou por má interpretação do efeito da droga na ansiedade de animais.

NOVAS MEDICAÇÕES:

GRAPIPRANT

Grapiprant é um antagonista seletivo do receptor 4 da prostaglandina E (EP4). Este receptor é importante na mediação da dor associada com a dor de osteoartrite e reumatóide, assim como as inflamações em geral. Assim, seu mecanismo de ação é muito similar ao dos AINEs e portanto sua eficácia para as síndromes de dores mal adaptativas é baixa. Foi realizado um estudo de toxicidade e segurança em felinos, com doses de 0-15mg/kg/SID durante 28 dias. Não foram observados sinais gastrointestinais, apesar de insignificantes alterações hematológicas.

ANTICORPOS ANTI-FATOR DE CRESCIMENTO NERVOSO

Recentemente, o fator de crescimento nervoso (NGF) ganhou notoriedade, pois essa proteína regula o crescimento, manutenção e sobrevivência de neurônios durante o desenvolvimento dos animais. Também se comprovou que esta proteína aumenta nas articulações de humanos e cães com osteoartrite, onde age aumentando a sensibilidade e excitabilidade de nociceptores e estimulando o crescimento de novas feixes nervosos dentro do tecido inflamado. O mecanismo de ação do NGF é através da ligação com um receptor específico de tirosina quinase (TrKA), o resultado é uma cascata de ações que ao seu final produz proteínas pró-inflamatórias e também ativa mastócitos.

Os anticorpos monoclonais específicos para cães (ranevetmab) e gatos (frunevetmab) contra NGF estão em desenvolvimento. Nos ensaios clínicos, os resultados têm sido bons, sem efeitos adversos. Os animais selecionados para o estudo apresentam dor crônica mal adaptativa e utilizados parâmetros objetivos e subjetivos, durante 6 meses. Uma das grandes vantagens é de ser medicação injetável, o que torna a medicação mais acessível para os animais que não toleram a administração de drogas via oral.

CANABINÓIDES

A maconha (*Cannabis sativa*, *Cannabis indica*) é utilizada há vários séculos para o tratamento de diversas enfermidades, devido a suas propriedades antiespasmódicas, ansiolíticas, anti-eméticas. Diversos estudos sobre os efeitos da maconha e seus compostos, entre a década de 60 até meados dos 90, investigaram tanto a parte medicinal quanto a recreativa destas substâncias. Os canabinóides são substâncias sintéticas ou naturais que se ligam aos receptores canabinóides (CB1/CB2).



As duas substâncias mais conhecidas são o $\Delta 9$ tetrahydrocannabinol (THC) que é o principal canabinoide psicoativo da maconha e o canabidiol (CBD) que é o fitocanabinóide não psicoativo mais conhecido e que está relacionado às propriedades medicinais.

A investigação sobre os canabinóides e descoberta de receptores levou ao conhecimento de todo um sistema endocanabinóide, que engloba uma sinalização intracelular bastante complexa incluindo enzimas que são conectam a biossíntese e inativação e desempenha um papel fisiológico em vários sistemas como o neurológico, inflamatório e imunológico.

Os endocanabinóides (canabinóides endógenos) mais conhecidos e bem estudados são o anandamida (AEA) e 2-AG que o organismo produz em resposta a situações de estresse. Os endocanabinóides são produzidos de acordo com a necessidade do organismo, a partir da membrana de fosfolípidos para ser utilizada de forma autócrina (dentro da mesma célula) ou parácrina (células próximas) e são rapidamente hidrolisados. Tem ação 4 a 20 vezes menos potente que o THC e duram significativamente menos. O uso de canabinóides exógenos interrompe o processo de sinalização dos endocanabinóides e podem resultar em sinais comuns de intoxicação por THC (delírios, alucinações, paranóia e sedação). Os alvos dos canabinóides endógenos ou exógenos são os receptores canabinóides 1 e 2 (CBD1 e CBD2), que são similares aos receptores opióides. Estes receptores estão presentes na membrana neuronal pós sináptica e age via retrógrada utilizando sinalizadores que inibem a liberação de neurotransmissores de neurônios pré-sinápticos. Os CB1 estão mais localizados no sistema nervoso central do que no periférico e envolvido na função cognitiva, emoções, movimento, fome e neuroproteção em eventos pós traumáticos e doenças degenerativas. Também está relacionado à percepção de dor, efeitos cardiovasculares, gastrointestinais e respiratórios. A ativação inibe a liberação de acetilcolina, dopamina, GABA, serotonina, histamina, glutamato e/ou noradrenalina entre outros neurotransmissores. O CB2 está localizado principalmente no sistema nervoso periférico e não tem atividade psicotrópica, está envolvido na redução da inflamação e alívio da dor crônica e sua ativação inibe a produção e consequente liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Os estudos na Medicina Veterinária são promissores. Em humanos, as indicações terapêuticas do canabidiol são muitas: anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, analgésicos, anti-tumorais, antipsicóticos e ansiolíticos. É uma substância lipofílica e observou-se que a diluição dessa droga em óleo apresenta melhor absorção. Em cães existem estudos quanto ao uso na dor crônica (osteoartrose) e em gatos, alguns relacionados ao controle de convulsões. As quantidades de THC e CBD em produtos comerciais encontrados, principalmente na América do Norte, nem sempre correspondem ao rótulo e deve-se tomar o cuidado com as intoxicações. Os efeitos adversos em cães e gatos, estão mais relacionados ao THC e incluem letargia, depressão de sistema nervoso central, ataxia, vômitos, incontinência urinária, hipersensibilidade ao som e movimentos, midríase, hiperestesia, sialorréia e bradicardia. Desde 2016, o CBD passou a ser uma substância controlada na "Lista C1" da Portaria SVS/MS.



OUTRAS TERAPIAS:

Além do manejo farmacológico da dor, é interessante e recomendável a utilização de outras modalidades de tratamento. Entre as que podem adicionar qualidade ao tratamento seguem:

PERDA DE PESO: Os adipócitos secretam citocinas que circulam pelo organismo contribuindo para o desenvolvimento de várias doenças e para a hipersensibilização de outros processos inflamatórios em geral. Manter um bom escore corporal, além de não haver o problema da sobrecarga do peso, ajuda no tratamento da dor crônica.

ACUPUNTURA: é considerado um método seguro e convincente para o manejo de dor em pacientes na Medicina Veterinária, e é fortemente recomendado como parte do tratamento multimodal de dor. É minimamente invasivo, não causa dor e desde que bem realizado, não tem efeitos adversos.

FISIOTERAPIA: É uma modalidade que combina a restauração da função e auxilia na diminuição da dor. Tem indicação principalmente em tratamentos a longo prazo, em dores de origem musculoesquelética, para auxílio na perda de peso, entre outras.

MANEJO NUTRICIONAL: tem indicação tanto para a perda de peso quanto para garantir uma boa condição energética aos pacientes.

MANEJO AMBIENTAL: há evidências fortes de que o estresse da hospitalização modifica o comportamento dos animais, como comer, autolimpeza, sono e defecação. Promover o conforto através de almofadas, camas confortáveis, incidência de luz, passeios, utilização de ferômonios sintéticos, podem diminuir a ansiedade dos animais e assim, evitar casos de hiperalgesia.

Assim, chegado o momento da escolha da ou das medicações devemos ponderar a idade do animal, presença de comorbidades, como por exemplo, cardiopatia, nefropatia e alterações hepáticas, avaliar risco/benefício dos fármacos respeitando a metabolização da espécie, assim como considerar características da dor quanto a duração, intensidade e origem/causa.



O modelo da escada analgésica para pacientes portadores de Dor Crônica conforme recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (FIGURA 1) em que podemos escolher os fármacos baseando-se na intensidade da dor (leve, moderada, intensa ou torturante) pode nos auxiliar, assim como as doenças relacionadas ao tipo de causa/origem da dor ilustrado na tabela abaixo (TABELA 1).

Então o tratamento da dor crônica inicia-se com o reconhecimento e classificação da dor e assim, com o apoio e confiança dos tutores, iniciar um ciclo que modifica não só a rotina do animal mas de todos os que o rodeiam. A escolha de um único medicamento ou modalidade de tratamento, está sujeito a maior falha. O papel do médico veterinário em todas as etapas, inclusive quando é necessário encaminhar o paciente para que este tenha o melhor tratamento dentro das suas possibilidades é essencial.

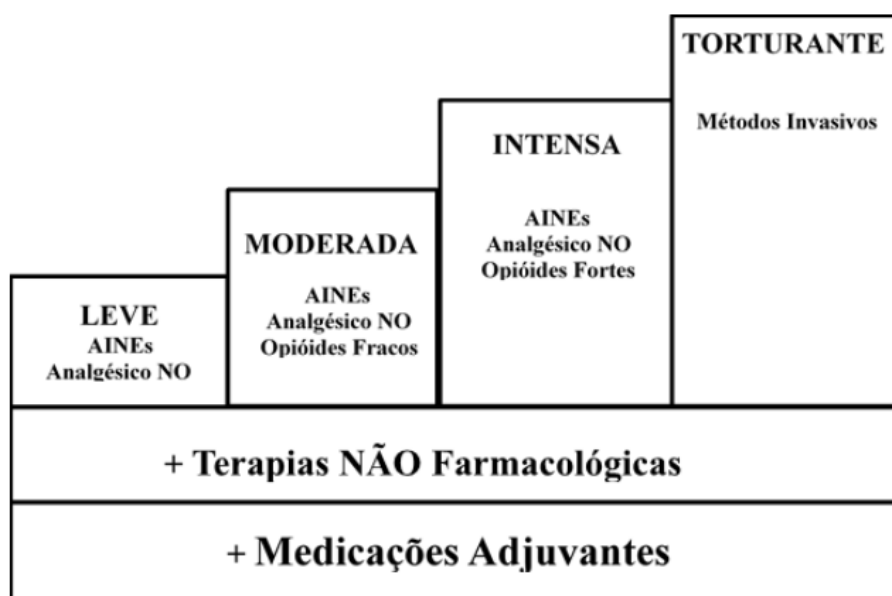


Figura: Escada Analgésica Segundo OMS para pacientes portadores de dor crônica. (AINE- Antiinflamatório não esteroidais, NO- Não opioids)



Tabela 1: Tipos de dor

Tipo de dor	Características
Dor Nociceptiva	<ul style="list-style-type: none"> - Dor causada pela ativação de nociceptores em resposta a um estímulo que produz dano tecidual real ou potencial - "Dor protetora" - Pode ser Somática ou Visceral
Dor Inflamatória	<ul style="list-style-type: none"> - Dor causada pela liberação de mediadores inflamatórios após lesão tecidual. - Comumente associado a cirurgia ou trauma, mas pode estar presente em uma variedade de condições crônicas que levam a dor crônica como osteoartrite (OA), câncer, gengivite, otite, pancreatite, feridas crônicas e uveíte
Dor Neuropática	<ul style="list-style-type: none"> - Dor causada por uma lesão ou doença que afeta o Sistema nervoso central ou periférica. - Associada à neuropatia induzida por diabetes, dor pós-cirúrgica persistente (amputação, onicectomia), câncer e OA, entre outros
Dor Funcional	<ul style="list-style-type: none"> - Dor causada por mecanismos desconhecidos nos quais a etiologia não pode ser identificada (não detectável causa estrutural, metabólica ou imunológica) - Exemplos incluem doença inflamatória intestinal, cistite intersticial e possivelmente síndrome de dor orofacial felina (FOPS)

Fonte: Modificado a partir de MONTEIRO, B. P.; STEAGALL, P. V. Chronic Pain in cats: Recent advances in clinical assessment. Journal of Feline Medicine and Surgery



TABELA DE SUGESTÃO DE DOSES*

MEDICAMENTO	DOSE SISTÊMICA	OUTRAS FORMULAÇÕES
Amitriptilina	2,5 a 12,5mg/gato/VO/SID OU 0,5 a 2mg/kg/VO/SID	Tópico: 2% SID
Gabapentina	5-10mg/kg/VO/BID ou TID ou 8mg/kg/VO/TID	pouca absorção transdérmica
Pregabalina	1 a 4 mg/kg/VO/BID	
Cetamina	bólus: 0,3-0,5mg/kg/IV/QID ou VO/TID	
Citrato de Maropitant	5mg/kg/IV	Infusão Contínua 30-150mcg/kg/h
Lidocaína	não indicado	Tópico, associado a Amitriptilina
Canabidiol	sem doses de referência	
Metadona	0,1 - 0,3mg/kg/IM/TID ou QID	pouca absorção oral

REFERÊNCIAS:

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>>.

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>>.

BRUTLAG, A.; HOMMERDING H.. Toxicology of Marijuana, synthetic cannabinoids, and cannabidiol in dogs and cats. Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, v 48, p 1087-1102, 2018.

MONTEIRO, B. P.; STEAGALL, P. V. Chronic Pain in cats: Recent advances in clinical assessment. Journal of Feline Medicine and Surgery, vol 21, p 601-614, 2019.

STEAGALL, P. V.; MONTEIRO, B.P. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. Journal of Feline Medicine and Surgery, v 1, p 1-10. 2018.

ADRIAN, D.; PAPICH, M.G.; BAYNES, R.; STAFFORD, E.; LASCELLES B.D.X. The pharmacokinetics of gabapentin in cats. Journal of Veterinary Internal Medicine, v 32, p 1996-2002, 2018.