



Dra. Teresinha Martins

Médica-Veterinária - CRMV-SP 8051

Controle da dor em cães com osteoartrose. Um grande desafio.

A Osteoartrose (OA) é uma doença de caráter crônico comum em cães, que podem apresentar dor leve a intensa durante o seu desenvolvimento, além de uma limitação importante de mobilidade, o que pode levar o animal a diminuir sua qualidade de vida e assim a eutanásia precoce. O conhecimento da fisiopatologia da doença, assim como do mecanismo da dor são fundamentais para o diagnóstico e tratamento adequado do paciente, visando a manutenção de suas atividades diárias e conforto geral.

ETIOPATOGENIA DA OSTEARTROSE

Em condições normais, pequenas lesões e de pouca intensidade podem ocorrer na cartilagem articular, sendo resolvidas

por medidas de recuperação do próprio organismo, contudo diante de lesões intensas ou de resolução orgânica deficiente ocorre a degradação da cartilagem, o que se inicia pela liberação e atividade de mediadores inflamatórios como as citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e prostaglandinas que irão comprometer o processo de reparação da cartilagem, como por exemplo tornando os condrócitos mais ativos na produção de enzimas e proteínas que degradam a matriz extracelular. O aumento de mediadores inflamatórios, de enzimas de degradação como agreganases, colagenases e metaloproteinases e da produção de radicais livres comprometem a composição e a complexa organização de alguns compostos como colágeno, ácido hialurônico e condroitina, os quais estão relacionados à resistência, elasticidade e compressibilidade necessárias para dissipar e amortecer forças, além de reduzir a fricção articular.

O resultado é a degeneração e a perda gradual da cartilagem articular. Em casos mais graves há comprometimento do osso subcondral e formação de osteófitos marginais a fim de estabilizar a congruência articular. (Figura 1).

A OA não tem impacto somente sobre a articulação afetada, mas repercute sobre outros tecidos, levando a atrofia muscular do membro comprometido, flacidez de ligamentos, rigidez articular e distúrbios da marcha, levando a alterações da biomecânica do movimento, com instalação de impotência funcional e dor.

De natureza degenerativa, ou seja, desgaste de estruturas articulares, é progressiva, contudo, a OA também está relacionada à atividade anormal de células como os condrócitos,

ocasionando distúrbios regenerativos da matriz extracelular.

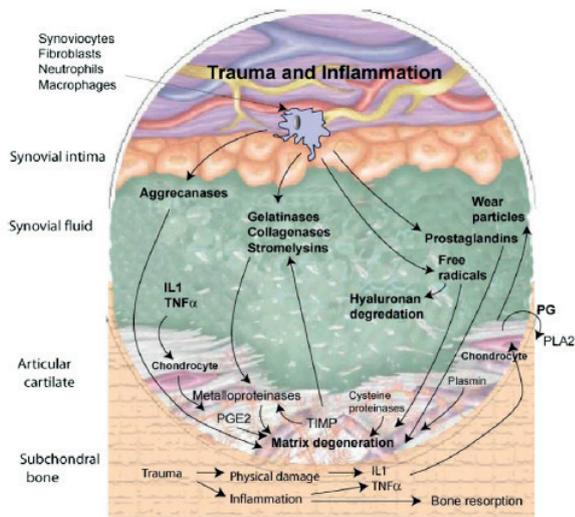


Figura cedida gentilmente por Dra. Teresinha Martins

Figura 1. Fisiopatologia da Osteoartrite (OA). O processo está relacionado à liberação de mediadores inflamatórios resultantes da lesão de cartilagem. As reações que se seguem comprometem as atividades anabólicas e catabólicas que mantêm o equilíbrio da articulação, dentre eles a atividade dos condrocitos na produção de proteoglicanos, colágeno e ácido hialurônico. O desequilíbrio leva à degradação da matriz extracelular e a intensidade do processo pode causar alterações em osso subcondral, contribuindo para a perpetuação do processo inflamatório e de dor. Fox, 2012. Veterinary Clinics: Small Animal Practice. (adaptado).

FISIOPATOLOGIA DA DOR NA OA

A dor é um sinal fisiológico que está relacionado a danos teciduais químicos, térmicos e mecânicos que desencadeiam alterações bioquímicas e celulares que percorrem o sistema nervoso periférico e central sob a forma de potencial de ação, sendo então percebidos como sensação dolorosa quando alcançam estruturas em encéfalo, como o hipotálamo e o córtex. Recentemente, a International Association study for Pain (IASP) definiu a dor como sendo “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante àquela associada ao real ou potencial dano ao tecido”, levando-se em consideração que a dor é uma experiência individual influenciada por fatores biológicos,

psicológicos e sociais, não sendo assim atribuída tão somente à atividade de neurônios sensoriais. A dor pode ser classificada sob vários pontos de vista, sendo que alguns citaremos a seguir.

- **Aguda:** também conhecida como dor fisiológica, a qual ocorre durante o período de tempo considerado normal para resolução de uma lesão tecidual, por exemplo. Tem valor biológico de proteção para o organismo. As vias desencadeantes da dor poderão ser minimizadas por analgésicos simples, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e opioides. A dor aguda produz importantes atividades fisiológicas, como aumento das frequências cardíacas e respiratórias, aumento da pressão arterial, diminuição da dinâmica ventilatória (hipóxia p. ex.) hiperglicemia, diminuição do sistema imunológico, retenção urinária e fecal dentre outras alterações.

- **Crônica:** também conhecida como dor patológica, a qual ocorre durante um período de tempo maior do que o período de resolução de uma lesão tecidual, por exemplo, ou ainda no caso da OA, onde as vias desencadeantes da dor estão amplificadas pelo próprio processo da doença. Não apresenta valor biológico para o organismo e desencadeia alterações importantes de processamento somatossensorial debilitando e diminuindo a qualidade de vida do paciente. O tratamento analgésico se faz com analgésicos simples, mas com adição de outras classes de medicamentos como antidepressivos e anticonvulsivantes, na tentativa de minimizar as vias que estão amplificadas.

- **Nociceptiva:** dor decorrente do processo de transmissão de potenciais de ação, iniciados pela ativação de receptores especiais denominados nociceptores e que são transmitidas por fibras do tipo A delta e C. A dor decorrente da OA tem um componente nociceptivo, mas que também pode estar

associado a um neuropático, sendo então classificada como uma dor mista.

- **Neuropática:** dor decorrente de lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial, ou seja, quando há alterações que modifiquem o funcionamento da bainha de mielina, axônio ou gânglios de neurônios sensoriais, promovendo anormalidades sensitivas evocadas ou espontâneas no indivíduo, como alodinia, hiperalgesia, parestesia e hipoalgesia, sendo discriminadas pelo homem como formigamento, queimação e pontadas sem causa aparente. Estudos demonstram que estágios avançados de OA podem causar manifestações clínicas semelhantes a pacientes portadores de neuropatias dolorosas de outras origens.

- **Somática:** dor originária de estruturas dérmicas, musculares e ósseas. São mais fáceis de localização e podem piorar com o movimento. A OA ocasiona uma dor de origem somática.

- **Visceral:** dor originária de estruturas viscerais. A sua identificação é mais difícil em decorrência da estrutura de distribuição de fibras viscerais e somáticas que sofrem somação no corno dorsal da medula espinal (CDME).

O mecanismo fisiológico e patológico pelo qual a dor ocorre é complexo e a sua percepção está relacionada a condições multifatoriais. Assim, podemos dividir esse processo didaticamente em 4 fases distintas, mas que se conectam e interagem, conforme comentaremos a seguir:

- **Fase da Transdução:** quando ocorre estímulos nocivos de diferentes origens, há rapidamente a liberação de substâncias sinalizadoras e reparadoras de danos nessa região com potencial para iniciar uma resposta inflamatória e desencadeamento de dor (são as denominadas substâncias algogênicas). Histamina, bradicinina, leucotrienos, citocinas

(interleucinas 1L-1 beta e 1L-6), óxido nítrico, potássio, glutamato, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), serotonina, prostaglandinas (PGs), substância P (SP), acetilcolina, fator de ativação plaquetário, fator de crescimento neural (NGF) e radicais ácidos são alguns dos mediadores e neuropeptídeos liberados que modificarão o ambiente celular e químico da região o suficiente para ativar receptores denominados nociceptores, iniciando um potencial de ação que percorrerá o SN periférico até chegar ao SN central onde será percebido como dor, além de aspectos dessa dor como, intensidade e localização.

- **Fase de Transmissão:** o estímulo nervoso será enviado para as regiões centrais por meio de fibras especializadas nessa função: fibras A-delta (mielinizadas) e C (não mielinizada), sendo que os nociceptores relacionados às fibras C respondem à estimulação mecânica, térmica e química e estão relacionadas à transmissão de dor secundária descrita no homem como queimação. Já a fibra A-delta é responsável pela transmissão de dor primária, descrita como picada, de transmissão rápida, decorrente da mielinização da sua estrutura. Durante essa fase, ocorre ativação de neuropeptídeos e enzimas, como sP, fator de crescimento neural (NGF) e receptor de tirosina-cinase A (TrkA) entre outras, aumentando a plasticidade neuronal como no aumento de atividade de canais iônicos e na liberação de neurotransmissores, e então o indivíduo começa a experimentar a dor aguda com relação a um estímulo que anteriormente não era percebido como dor, que se não for manejada pode ser intensificada. Os estímulos nervosos ascendentes chegam à região de gânglios sensitivos, que também produzem neuropeptídeos como sP, de onde emergem fibras que adentram a medula espinal, mais especificamente na região do corno dorsal da medula espinal (CDME).

- **Fase de Modulação:** Ocorre na região do

CDME, onde há uma grande quantidade de fibras nervosas aferentes, além de tratos de projeção rostrocaudais ou caudorostrais e de outros compostos celulares importantes para a condução, modulação e atividade de circuitos nervosos regionais, interferindo no processamento de impulsos dos eferentes até a região de hipotálamo e córtex cerebral. Os aferentes sensitivos somáticos e viscerais convergem para estruturas denominadas lâminas de Rexed (I a X), controlando o fluxo de informações recebidos dos aferentes e também inibindo ou amplificando tais informações para os segmentos do SNC.

A atividade de canais iônicos, como os do tipo cálcio voltagem dependente, promove o influxo neuronal de íons promovendo reações enzimáticas e liberação de neuropeptídeos excitatórios como glutamato, aspartato e sP interagem com seus respectivos receptores. O glutamato, por exemplo, pode ativar receptores iônicos em neurônios pós sinápticos dos tipos NMDA, AMPA e caianato e a sP pode ativar os receptores NK1, proporcionando contínuo influxo iônico (como cálcio em receptores NMDA) e perpetuação do impulso nervoso. Outras vias também são acionadas, como atividade de cicloxigenase para a produção de PGE2, ativação da proteína cinase C (PKC) e sintetase do óxido nítrico (NOS), intensificando a atividade neuronal no CDME. A principal inibição do impulso nervoso nesta região ocorre por meio da glicina e do GABA, que quando ativados promovem o influxo do Cl⁻ e estado de hiperpolarização de membrana neuronal, diminuindo o fluxo do impulso nervoso periférico. Aqui na região do CDME também é importante a participação de células da glia, como a micróglia e astrócitos, que tem a função de regulação de neuropeptídeos do meio ambiente da citada região. Ainda, há a atividade do GABA e glicina como componentes inibitórios dos impulsos nervosos que ascendem esta região.

• **Percepção:** a região de encéfalo, como

hipotálamo, tálamo e córtex, recebe informações do CDME por meio de fibras especializadas denominadas tratos como o espinotalâmico, espinoreticular e neo-espinotalâmico, ocasionando manifestações do indivíduo frente aos estímulos nocivos oriundos dos neurônios aferentes como reações emocionais, funções de memória da dor, localização e intensidade da dor.

Percebe-se, dessa forma, que as fases de transdução, transmissão e modulação estão relacionadas ao fenômeno de nocicepção, o que é diferente da fase de percepção, onde o indivíduo traduz toda informação processada em diferentes manifestações relacionadas à dor, que depende de vários fatores e dentre eles os ambientais e ligados à espécie.



Durante toda a atividade das vias envolvidas no mecanismo da dor, processos de inibição descendente da dor também são ativados, no intuito de minimizar a progressão dos impulsos nervosos e promover analgesia. São ativadas vias opioidérgicas, monoaminérgicas e noradrenérgicas em regiões de SNC, como na região da substância cinzenta periaquedutal (PAG), importante região onde há atuação de níveis elevados de peptídeos e receptores opioides endógenos, ou do eixo PAG e CDME, onde há grande atividade de serotonina e noradrenalina como moduladores

da transmissão dolorosa. Assim como, ativação do sistema inibitório, por meio da atividade do GABA e da glicina. A dor no paciente com OA é crônica e progressiva, de origem somática, com características nociceptivas e, em alguns casos, com componente neuropático (dor mista), levando à incapacidade física e diminuição do seu bem-estar. Todo processo da dor na OA decorre de maior intensidade das fases no processamento da dor e da deficiência no mecanismo descendente inibitório da dor com modificações do comportamento fisiológico e anatômicos normais do SN periférico e central, levando a um quadro de plasticidade neuronal com repercussões negativas para o paciente. Com o processo de degeneração da cartilagem e subsequente liberação de mediadores inflamatórios, nociceptores sensitivos localizados em músculos, tendões, cápsulas sinoviais e ossos, são ativados sob estímulos nocivos ou inócuos, promovendo potenciais de ação transmitidas por fibras do tipo A e C, sendo que nos processos inflamatórios e de dor CRÔNICA há grande participação de fibras do tipo C. Diante do processo inflamatório instalado na OA, há liberação de substâncias algogênicas (algumas delas citadas na fase de transdução da dor) sensibilizando vias aferentes e promovendo vasodilatação, contudo diante da progressão da degeneração da cartilagem há amplificação da liberação de mediadores inflamatórios e de neuropeptídios perpetuando a geração de potencial de ação. Esse processo leva à sensibilização periférica pelo aumento do processo de exacerbação (mediadores inflamatórios e neuropeptídios) em resposta ao estímulo doloroso. O sistema nervoso neurovegetativo simpático também pode ser ativado com liberação de noradrenalina e prostaglandinas que também contribuem para maior sensibilização de nociceptores, instalando-se assim o quadro de sensibilização periférica, amplificando a inervação de tecidos já inervados ou ainda dos não inervados como a cartilagem, com o paciente demonstrando alterações sensitivas como a alodinia mecânica.

Não é incomum que nessa fase o paciente apresente dor musculoesquelética de diferentes graus por estimulação de nociceptores em tecidos adjacentes à articulação afetada e que são mais facilmente ativados por estímulos de natureza mecânica, térmica ou química em decorrência do estado de sensibilização periférica.

Com a progressão da doença, potenciais de ação de baixa frequência e prolongados – conhecidos por wind up – estimulam a liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e aspartato, ativando receptores como o NMDA, aumentando o influxo de Ca^{+2} e a resposta à dor quando de estímulos repetidos e de mesma intensidade em região de CDME. A progressão do wind up acarreta modificações no limiar periférico, com redução ou aumento de respostas a potenciais gerados por estruturas aferentes, alteração de fenótipo celular, expressão de novos receptores e mudança na estrutura neural, instalando-se assim um quadro de sensibilização central, contribuindo para ampliar o campo receptivo neuronal com relação à articulação que abrange os tecidos não articulares, repercutindo também no aumento do campo receptivo de neurônios no CDME, sendo que agora o paciente pode expressar dor diante de estímulos não dolorosos (alodinia) ou pouco



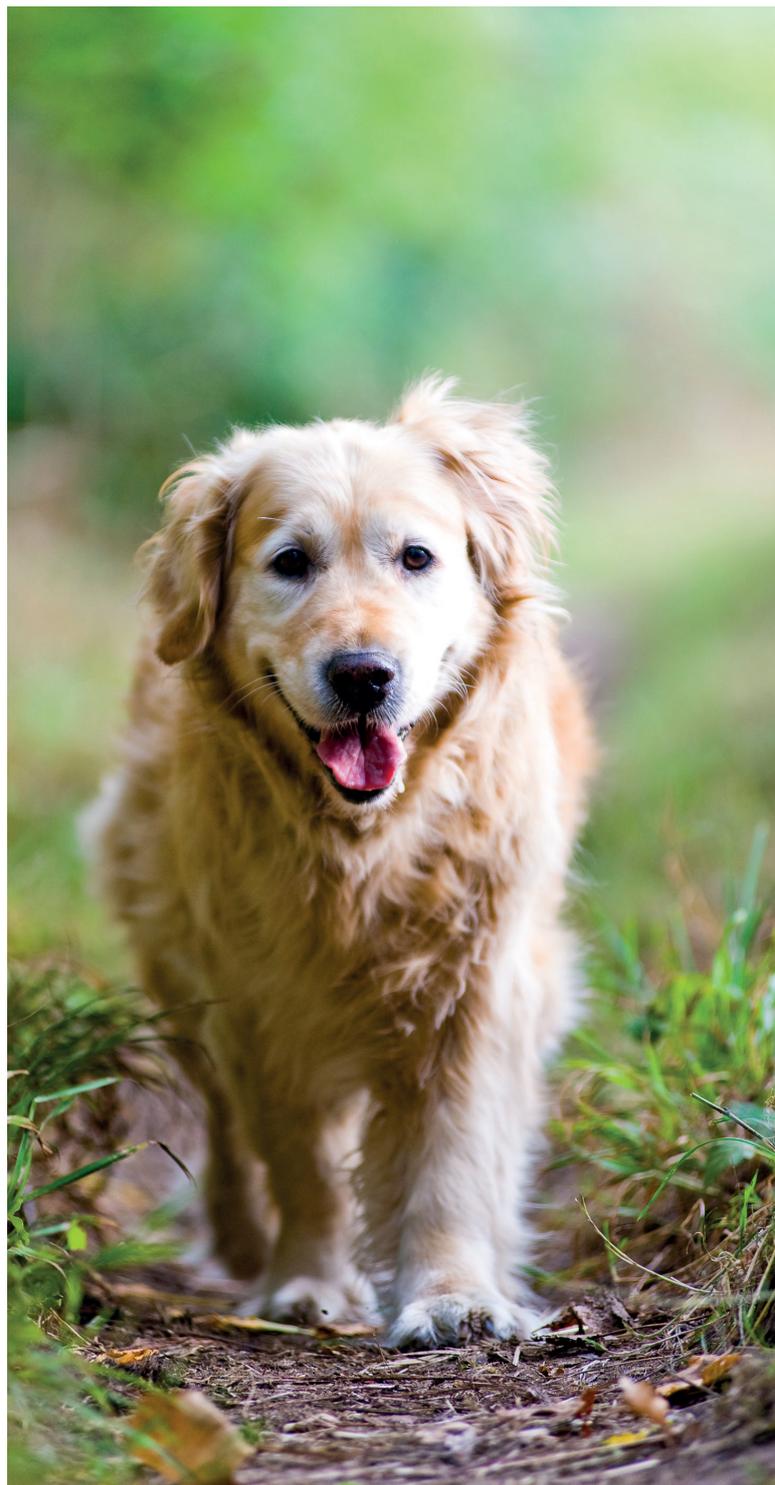
dolorosos (hiperalgesia) em regiões adjacentes à articulação afetada. A ascendência dos estímulos para a região encefálica (como a do sistema límbico por exemplo) justificam manifestações emocionais, motoras e neuroimunitárias.

Os mecanismos descendentes inibitórios da dor se tornam insuficientes por hipoatividade dos sistemas inibitórios ou hiperatividade do sistema de ativação da dor. Sistema da glia interage negativamente nesse processo recaptando neurotransmissores excitatórios como o glutamato para o citoplasma neuronal. Mudanças de comportamento de fibras na lâmina de Rexed ocorrem sensibilizando as vias periféricas. Assim, na OA ocorre uma sensibilização periférica desencadeando sensibilização central, resultando em diminuição do limiar de estímulos periféricos, amplificação de campos neuronais receptivos e aumento de atividade espontânea neuronal. O paciente pode apresentar hiperalgesia, alodinia e dor espontânea.

Diferentemente da dor aguda, cujo tratamento analgésico pode ser realizado por meio de analgésicos simples, como AINEs e opioides, a dor crônica necessita de associação de medicamentos considerados adjuvantes para adequado controle, pois os mecanismos que geram dor podem estar sendo muito ativados, amplificando vias que em situação normal não seriam acionadas e/ou ainda, as vias supressoras dos mecanismos relacionados à dor não estão sendo suficientemente eficazes. (Figura 2A-B). Anormalidades somatossensoriais podem estar presentes, como hipoalgesia, alodinia, hiperalgesia e dor espontânea.

Em casos graves, o componente neuropático pode estar presente, levando a alterações somatossensoriais decorrentes de alteração funcional de estruturas e neurotransmissores do sistema nervoso, podendo ser sentida

pelo animal como dor em forma de pontada, queimação e formigamento sem causa aparente. Assim, a dor crônica presente na OA deverá ser manejada com analgésicos simples, mas também pela associação de outras classes farmacológicas como os antidepressivos, anticonvulsivantes e antagonistas NMDA, como serão discutidos no item tratamento analgésico.



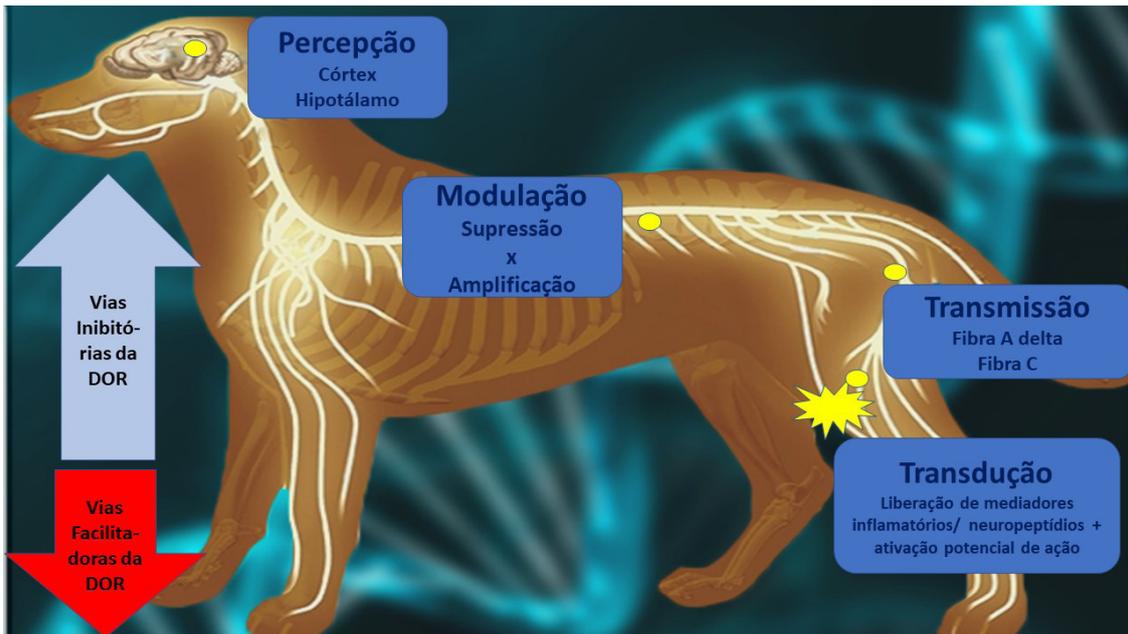


Figura cedida gentilmente por Dra. Teresinha Martins

Figura 2A - Temos as fases didáticas do mecanismo da dor, onde os estímulos nocivos (figura amarela) desencadeiam o que chamamos de Transdução, que é a liberação de substâncias como histamina, citocinas, prostaglandinas entre outros que são capazes de gerar um potencial de ação em receptores especializados denominados nociceptores. O transporte desses potenciais até a região de SN central é denominado transmissão, que é realizada por fibras A-delta e C. Quando chegam em região de corno dorsal de medula, os potenciais sofrem o processo de Modulação por meio de mecanismos de supressão ou de amplificação. Em região de córtex, os potenciais de ação são percebidos como dor e ocorre a ativação dos sistemas inibitórios descendentes da dor.

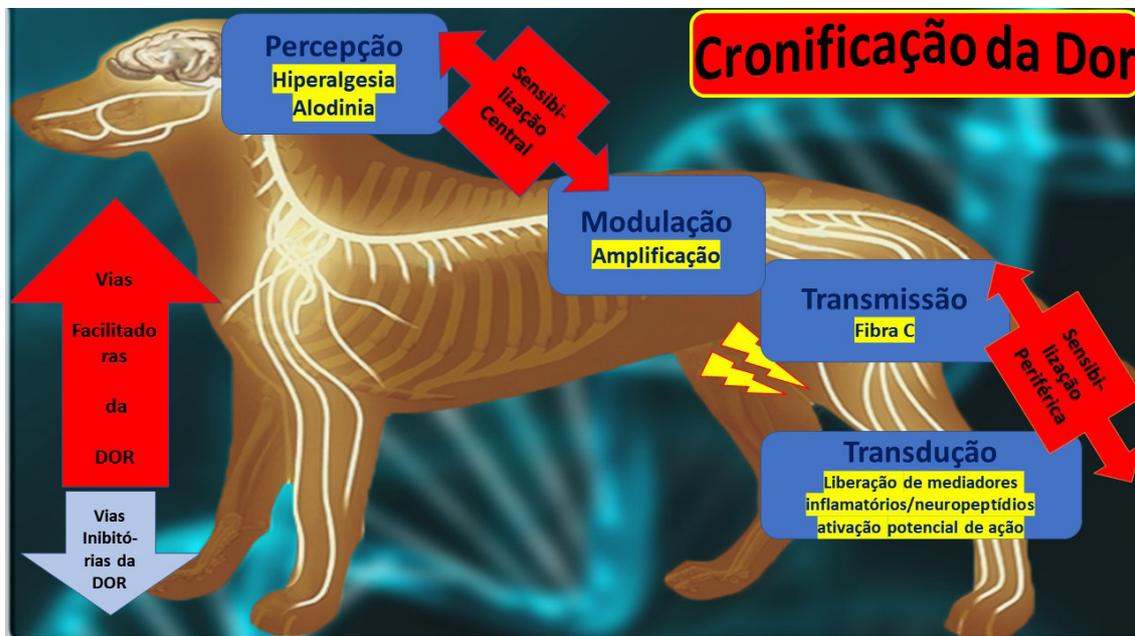


Figura cedida gentilmente por Dra. Teresinha Martins

Figura 2B - Temos as mesmas fases, contudo como os estímulos nocivos são constantes há um aumento do fenômeno de transdução e transmissão de potenciais de ação por fibras do tipo C, gerando o que chamamos de sensibilização periférica. Em região de medula espinhal, há um processo de amplificação desses potenciais por meio de maior atividade de receptores (AMPA, NMDA, NK1, p. ex.) e da liberação de neurotransmissores excitatórios (glutamato, aspartato e substância P, p. ex.) e menor atividade de processos que minimizam esses potenciais instalando-se o fenômeno de Sensibilização Central e promovendo maior ascensão de estímulos a serem percebidos como dor, inclusive de estímulos que teoricamente são inócuos ou pouco dolorosos, instalando-se por exemplo, a alodinia nesse paciente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas de dor no cão com OA evidentes estão relacionadas ao aparelho locomotor, contudo outras alterações podem ser observadas (Figura 3). As alterações surgem de forma discreta e lentamente tornam-se mais evidentes e intensas conforme a evolução da doença. A dor nesse paciente também pode ter características peculiares quando submetidos a estímulos externos, como alodinia mecânica e térmica (resposta de dor a um estímulo não doloroso) e hiperalgesia mecânica e térmica (resposta de dor maior frente a um estímulo pouco doloroso), além do relato de comportamentos sugestivos de dor espontânea. Alterações de amplitude de movimento no membro da articulação afetada, modificações de respostas de reflexos neurológicos (propriocepção, patelar e isquiático, por exemplo) poderão acarretar alterações de marcha (como ataxia), descarga de peso, atrofia muscular, dor miofascial (sendo, inclusive, um tipo de dor muito prevalente na OA) em outras regiões do corpo resultantes de alteração da biomecânica do movimento, o que poderão ser evidenciadas por observação da movimentação e exame físico do animal. História e observação de lambeduras e mordeduras constantes em áreas articulares poderão sugerir componente neuropático na dor crônica do animal.

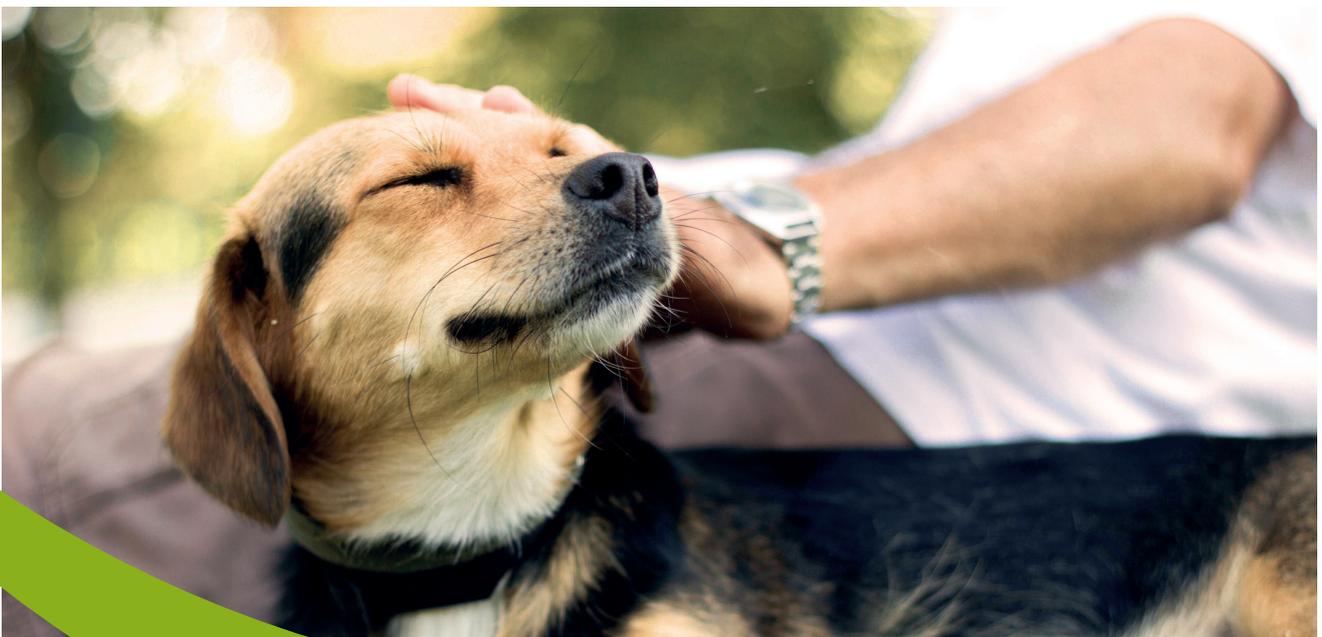
Locomotoras

- Claudicação
- Dor
- Relutância ao exercício
- Rigidez articular
- Atrofia muscular
- Aumento de volume articular
- Alteração da amplitude de movimento
- Alteração do comportamento de mobilidade

Estado Geral

- Apatia/Depressão
- Diminuição de apetite
- Alteração do padrão de sono
- Dificuldade em urinar/defecar
- Infecções urinárias/fecalomas
- Úlceras de decúbito
- Alteração do comportamento social

Figura 3. Manifestações clínicas locomotoras e gerais observadas em cães com OA.



AVALIAÇÃO DA DOR

A dor que não é mensurada não pode ser tratada adequadamente, assim é importante a adoção de métodos para avaliação da dor, pois se trata de um sinal fisiológico subjetivo e com características de manifestação que podem modificar-se de um organismo para outro, de espécie para espécie. Para orientar na mensuração da intensidade da dor e escolha do analgésico conforme a esta intensidade, pode-se utilizar ferramentas de avaliação simples, como Escala Numérica (EN), Escala Visual Analógica (EVA) ou a Escala de Descritores Verbais (EDV) (Figura 4) durante observação e palpação do animal, e ainda, solicitar a participação do tutor na avaliação do escore de dor.

É importante frisar que a ferramenta de avaliação e mensuração de dor deverá ser utilizada durante todo o tratamento do paciente.

Avaliações mais complexas, que aliam aspectos de comportamento e locomoção, são mais fidedignas, proporcionando melhor leitura a respeito das condições dolorosas e de incapacidade locomotora do paciente. Dentre elas, podemos citar o Breve Inventário de Dor Crônica (Figura 5) e o Questionário de Helsingue (Figura 6), validados para cão com dor decorrente de OA. O Questionário de Helsingue reduzido tem 11 questões e totaliza escore de 44 nas citações de OA e intensa dor. Já o Breve inventário de dor crônica também é constituído de 11 questões e totaliza escore de 100 nas citações mais dolorosas.

Escala Numérica de 0 a 10

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Escala de Descritores Verbais

sem dor	dor leve	dor moderada	dor intensa	dor insuportável
---------	----------	--------------	-------------	------------------

Escala Visual Analógica

sem dor

dor máxima

Figura 4. Nas escalas numéricas (EN), o número pode variar de 0 a 10 (até 10 pontos), sendo que nelas a intensidade da dor é quantificada assinalando-se determinado número, de modo verbal ou visual. A nota 0 representa ausência de dor e a nota máxima 10, a pior dor possível. A escala visual analógica (EVA) é uma escala sensível, facilmente reproduzida e viável em estudos da dor em medicina veterinária. Consiste numa faixa de 10 cm de comprimento, representando a intensidade de dor; suas extremidades correspondem a: sem dor e pior dor possível. A mensuração ocorre pela avaliação da distância entre a extremidade ancorada pela descrição sem dor e o ponto assinalado pelo tutor (cm). As escalas de descritores que utilizam adjetivos do tipo leve, moderada, intensa, insuportável ou variantes desses, com 5 ou 6 pontos geralmente, expressam a dor de maneira qualitativa.





Breve Inventário de Dor Crônica

Data: ____/____/____

Identificação do paciente

Nome: _____ Raça: _____ Sexo: _____

Tutor: _____

Classifique a dor do seu cão

Descrição da dor

1) Preencha o espaço oval, do lado do **número** que melhor descreve a **pior** dor, observada nos últimos sete dias.

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Sem dor

Dor extrema

2) Preencha o espaço oval, do lado do **número** que melhor descreve a **menor** dor, observada nos últimos sete dias.

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Sem dor

Dor extrema

3) Preencha o espaço oval, do lado do **número** que melhor descreve a **média** de dor, observada nos últimos sete dias.

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Sem dor

Dor extrema

4) Preencha o espaço oval, do lado do **número** que **melhor** descreve como está agora.

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Sem dor

Dor extrema

Descrição da função

Preencha o espaço oval, do lado do **número** que melhor descreve, como durante os últimos sete dias, a **dor interferiu** no seu cachorro com relação a:

5) Atividade em geral:

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Não interfere

Interfere completamente

6) Prazer de vida:

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Não interfere

Interfere completamente

7) Capacidade de se levantar quando estava deitado:

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Não interfere

Interfere completamente

8) Capacidade de andar:

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Não interfere

Interfere completamente

9) Capacidade de correr

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Não interfere

Interfere completamente

10) Capacidade de subir (por exemplo: escadas, passeio, calçadas)

01 02 03 04 05 06 07 08 09 10

Não interfere

Interfere completamente

Impressão geral:

11) Preencha o espaço oval da resposta que melhor descreve a qualidade de vida em geral do seu cachorro **nos últimos sete dias?**

Ruim Razoável Boa Muito boa Excelente



Indicador de Dor Crônica de Helsinque

Questionário nº 1 2 3 4 5

Data: ____/____/____

Identificação do paciente

MV: _____ CRMV: _____

Dados do(a) tutor(a): _____

Nome do cão: _____ Raça: _____ Sexo: _____

Diagnóstico: _____

Assinatura do responsável pelas informações do questionário:

Estado geral do(a) paciente agora:

Marque com "X" apenas uma resposta para cada pergunta: aquela que melhor explica o estado de seu / seu cachorro / cadela na semana passada.

1) O estado de ânimo está:

muito ativo ativo nem ativo, nem abatido abatido muito abatido

2) O cão brinca:

com muita vontade com vontade com má vontade não brinca

3) O cão chora de dor:

nunca raramente às vezes frequentemente muito frequentemente

4) a. O cão anda:

com muita vontade com dificuldade não anda

com vontade com muita dificuldade



4) b. O cão anda:

- | | | |
|----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="radio"/> muito facilmente | <input type="radio"/> razoável | <input type="radio"/> muito dificilmente |
| <input type="radio"/> facilmente | <input type="radio"/> dificilmente | |

5) a. O cão trotta:

- | | | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="radio"/> com muita vontade | <input type="radio"/> com dificuldade | <input type="radio"/> não trotta |
| <input type="radio"/> com vontade | <input type="radio"/> com muita dificuldade | |

5) b. O cão trotta:

- | | | |
|----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="radio"/> muito facilmente | <input type="radio"/> razoável | <input type="radio"/> muito dificilmente |
| <input type="radio"/> facilmente | <input type="radio"/> dificilmente | |

6) a. O cão galopa:

- | | | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|
| <input type="radio"/> com muita vontade | <input type="radio"/> com dificuldade | <input type="radio"/> não galopa |
| <input type="radio"/> com vontade | <input type="radio"/> com muita dificuldade | |

6) b. O cão galopa:

- | | | |
|----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="radio"/> muito facilmente | <input type="radio"/> razoável | <input type="radio"/> muito dificilmente |
| <input type="radio"/> facilmente | <input type="radio"/> dificilmente | |

7) a. O cão pula (por exemplo no sofá ou no carro):

- | | | |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|
| <input type="radio"/> com muita vontade | <input type="radio"/> com dificuldade | <input type="radio"/> não pula |
| <input type="radio"/> com vontade | <input type="radio"/> com muita dificuldade | |

7) b. O cão pula (por exemplo no sofá no carro):

- | | | |
|----------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="radio"/> muito facilmente | <input type="radio"/> razoável | <input type="radio"/> muito dificilmente |
| <input type="radio"/> facilmente | <input type="radio"/> dificilmente | |



8) O cão se deita:

- muito facilmente razoavelmente muito dificilmente
 facilmente dificilmente

9) O cão se levanta de uma posição deitada:

- muito facilmente razoavelmente muito dificilmente
 facilmente dificilmente

10) Após um esforço físico ou esforço intenso, o cão se move:

- muito facilmente razoavelmente muito dificilmente
 facilmente dificilmente

Figura 6. Indicador de dor crônica de Helsinque (HCPI): é uma ferramenta em língua inglesa para o tutor do animal avaliar o tratamento da dor crônica decorrente de osteoartrose (OA) em cães. Possui 15 questões com 5 possibilidades de respostas com notas de 0 a 4 (zero: sem alterações e quatro: a pior alteração clínica) abordando aspectos relacionados ao estado de ânimo do cão, comportamento, locomoção e aspecto emocional da dor, que totalizam 0 a 60 pontos, sendo que de 0 a 6 – animal está normal, 7 a 11 – animal pode estar com dor e 11 a 60 – o animal está com dor crônica. Ainda não é validada para o nosso idioma. Adaptado de Hielm-Bjorkman et al., 2009.

TRATAMENTO ANALGÉSICO

O tratamento da dor no cão com OA é multidisciplinar e interdisciplinar, assim devemos contemplar vários fatores na intenção de manejar melhor a sua dor. Dentre estes fatores, podemos citar:

Utilização de fármacos analgésicos	AINES típicos e atípicos, opioides, antidepressivos e anticonvulsivantes são algumas das opções farmacológicas que podem ser utilizadas isoladamente e em associação para manejar a dor. Também a acupuntura poderá ser empregada com o intuito de fornecer conforto analgésico.
Cuidados gerais de saúde e adaptação do meio ambiente	Quanto mais saudável estiver o animal melhor será sua resposta ao controle da dor, assim vacinação, prevenção de ecto e endoparasitas, profilaxia dentária e demais cuidados deverão ser continuados no paciente com OA. Adaptações de locomoção, de altura de comedouro, de aderência de piso e de altura de locais de descanso do animal são algumas das modificações a serem realizadas pelo tutor, para promover segurança e confiança do animal durante a locomoção.
Modificações das condições articulares	Correções cirúrgicas como de eixo ósseo e de rupturas de ligamentos poderão ser realizadas para melhor condição anatômica articular. Medidas que visem a conservação do líquido sinovial e de substâncias presentes na matriz extracelular para manutenção da cartilagem articular.
Controle de peso	Controle do peso: sabe-se que o excesso de peso pode causar aumento de pressão sobre todas as articulações, além do fato de que no tecido gorduroso encontra-se interleucinas que perpetuam o processo inflamatório, contribuindo para o desafio do controle da dor.
Reabilitação física	Medidas como esteira aquática, TENS, laser e massagem são exemplos de técnicas que promovem fortalecimento de tecidos moles (músculo e ligamentos p. ex.) contribuindo para a melhor mobilidade e controle de dor do animal.
Reavaliação periódica do médico-veterinário	Durante grande parte da vida do cão com OA haverá necessidade de cuidados rotineiros para prevenir e minimizar as manifestações clínicas da progressão da doença.

As opções farmacológicas deverão ser empregadas de forma multimodal, ou seja, associações de 2 ou mais fármacos de classes diferentes, em menores doses, a fim de ampliar a ação nas vias do mecanismo de dor, promovendo sinergismo e menor incidência de efeitos adversos. A escolha do analgésico deverá ser de acordo com a intensidade e características gerais da dor e ainda poderá ser baseada na Escada Analgésica da Dor (Figura 7), organizada em 1984 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). No quadro 1 listamos alguns dos analgésicos normalmente prescritos no controle da dor decorrente de OA.

TRATAMENTO ANALGÉSICO

O tratamento da dor no cão com OA é multidisciplinar e interdisciplinar, assim devemos contemplar vários fatores na intenção de manejar melhor a sua dor. Dentre estes fatores, podemos citar:



OMS, 1984

Figura 7. Adaptação da Escada Analgésica da OMS. A OMS sugere a utilização de diferentes analgésicos conforme a intensidade de dor: leve, moderada e intensa, sendo uma boa orientação na prescrição de analgésicos após a avaliação da intensidade da dor do paciente animal. Vale salientar que, na dor crônica como a que ocorre na OA, a intensidade de dor é crescente, sendo necessário o incremento da posologia e associação de medicamentos para manejo do quadro álgico. Na dor intratável, métodos farmacológicos são mantidos em associação a métodos mais invasivos, como bloqueio de nervos periféricos e espinais. Adaptado de Vargas-Schaffer 2010.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os analgésicos de primeira linha, diminuindo a produção de prostaglandinas (PGs) via cicloxigenases (COX) em região periférica e central (CDME) e assim diminuindo as PGs relacionadas ao processo de inflamação e dor. Dá-se prioridade àqueles AINEs que inibem de formas diferentes a atividade de COX2 na produção de PGs, como os preferenciais (inibição de atividade da COX-2 é maior que da COX-1, como meloxicam e carprofeno) ou seletivos, também chamados de coxibes (inibição seletivamente para a COX-2, como cimicoxib, firocoxibe, mavacoxibe e robenacoxibe), minimizando assim os efeitos adversos pela menor atividade frente a COX-1 nas PGs que são responsáveis por diversas atividades fisiológicas como a citoproteção gástrica e renal, muito embora se saiba que a COX2 também

está relacionada a regulações fisiológicas como a da manutenção da taxa de filtração glomerular principalmente nos pacientes idosos. Em decorrência da necessidade de longos períodos de administração é necessário a escolha criteriosa e controle de efeitos adversos (como o uso de IBPs no controle de dispepsias e gastrites) durante a utilização dessa classe de medicamentos. As contraindicações já conhecidas como nefropatia, presença de êmese, desidratação, hipotensão e sangramento devem ser consideradas quando da prescrição. Avaliações periódicas de níveis de ureia e creatinina plasmática, urinálise e hemograma devem ser programados e associações de iECAs, diuréticos, anticoagulantes entre outros devem ser discutidos com o tutor do animal. Estudos de segurança e eficácia com o meloxicam demonstram resultados

semelhantes quando comparados ao coxibe do tipo mavacoxibe em um período de 12 semanas, com a possibilidade de diminuição da dose de meloxicam até se obter a menor dose clínica efetiva associada aos menores efeitos adversos. Já entre os coxibes, o cimicoxib apresentou eficácia com relação à melhor mobilidade e controle de dor em um grupo de 206 cães com algum tipo de OA (joelho, quadril e cotovelo, por exemplo) e ocorrência de leve aumento dos níveis de ureia após 30 dias de tratamento, mas sem apresentar aumento de creatinina. Dentre os AINEs, podemos citar ainda, exemplos que não apresentam efeito predominante na cascata do ácido araquidônico, mas que podem auxiliar muito na analgesia do paciente com OA, como o grapiprant, a dipirona e a diacereína. A dipirona apresenta vários mecanismos de ação, como ação opiodérgica, canabinoides e inibe a ativação de COX-3 na produção de PGE2 em região de córtex, podendo, portanto, ser associadas aos AINEs convencionais. A diacereína, derivada da raiz de ruibarbo, tem seu uso aprovado no homem com dor decorrente de OA e refratário aos AINEs típicos, exercendo efeito durante algum tempo mesmo após a suspensão, contudo os melhores resultados ocorrem após longos períodos de administração (meses), podendo ocasionar diarreia em alguns pacientes e sendo contraindicada naqueles com hepatopatias. Seu mecanismo de ação está relacionado à interferência de mediadores pró-antiflamatório como interleucina 10, possui efeitos anticatabólico e pro-anabólicos na cartilagem e, ainda, diminuiu a ação de osteoclastos subcondrais. Já o grapiprant está relacionado ao bloqueio da ligação da PGE2 ao seu receptor – o EP4, diminuindo assim a sensibilização neural ocasionada pela citada prostaglandina. Seu uso está indicado em pacientes refratários ou que manifestam efeitos adversos intensos com os AINEs convencionais.

Os corticosteroides intra-articulares como a triancinolona, promovem rápido conforto para o paciente por meio da ação sobre os mediadores inflamatórios, contudo podem causar toxicidade em condrócitos e repetidas injeções levam à formação de cristais articulares.



Os opioides atuam na via descendentes moduladora da dor, estando utilizados com sucesso por via parenteral, já alguns deles apresentam baixa biodisponibilidade pela via oral, não devendo ser a única opção de analgésico e nem utilizando por muito tempo, sendo que a morfina, fentanil e metadona, por exemplo, deverão ser utilizados nos momentos de dor intensa, podendo ser administrados na forma de bolus, infusão contínua e até por via epidural e intra-articular como é o caso da morfina. O tramadol, classificado como um opioide atípico, pois apresenta ação sobre receptores opioides, mas principalmente sobre a inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina tem sua utilização no controle da dor moderada, com excelente biodisponibilidade oral, contribuindo para a

dessensibilização central no paciente com dor crônica, apresentando grande eficácia clínica no paciente com dor decorrente de OA quando associado a outras classes farmacológicas como os AINEs. Deve-se evitar o uso de altas doses concomitantes com antidepressivos como a amitriptilina, pois pode ocorrer a síndrome serotoninérgica.

Os antagonistas NMDA (N-metil-D-asparto), como a cetamina e a amantadina, deverão ser utilizados quando da ocorrência de hiperalgisia e alodinia, pois vias excitatórias que permitem a transmissão de impulsos ascendentes de dor por meio dos citados receptores podem estar ativadas. A dose de cetamina é baixa, não devendo ultrapassar 1mg/kg, por via oral. Já a amantadina, para uso oral, demonstrou ser efetiva no controle de dor em cães com OA e já refratários ao controle analgésico somente com AINEs. Os gabapentínicos, como a gabapentina e pregabalina, apresentam o mesmo objetivo dos antagonistas NMDA, ou seja, minimizar a hiperalgisia e alodinia, mas por meio da menor ativação de canais de cálcio voltagem dependentes e assim diminuir a liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato e a atividade de receptores excitatórios como o NMDA.

A amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, utilizada em baixas doses promove analgesia por aumentar os níveis de serotonina e noradrenalina em sistema nervoso, além de apresentar efeito miorrelaxante e melhorar o sono do paciente, lembrando que a qualidade do sono é um fator a ser pesquisado e melhorado no paciente com dor.

Mais recentemente, o canabidiol (CBC), substância extraída na Cannabis sativa, tem sido investigada no controle da dor na OA em cães, contudo, os estudos clínicos ainda são

escassos, sugerindo que o alívio da dor com o uso do CBD é inferior quando comparado ao observado em cães tratados com AINE. Novas terapias modificadoras da doença e assim diminuir a dor, têm sido investigadas. Elas agiriam sobre diferentes alvos da fisiopatologia da OA e poderiam impedir a progressão estrutural da doença como anticorpos do fator de crescimento neuronal (NGF) e inibidores de interleucina 10 e 0, contudo os resultados ainda são insuficientes e não disponíveis na área veterinária.



Classe do Medicamento	Medicamento	Dose/intervalo de administração/via	Observação
AINEs	Carprofeno	2,2 mg/kg SID ou BID VO	Usar a menor dose efetiva para controle da dor crônica
	Cimicoxib	2mg/kg BID VO	Metabólito inativo excretado via renal
	Firocoxibe	5mg/kg SID VO	Usar a menor dose efetiva para controle da dor crônica
	Meloxicam	0,2mg/kg SID VO (1ª dose) 0,1mg/kg SID VO a partir da 2ª dose 510 µg/kg SID (0,1ml/kg) transdérmico a cada 3 dias	Usar a menor dose efetiva para controle da dor crônica. Meloxicam transdérmico evita o metabolismo hepático de 1ª fase e diminui efeitos adversos decorrentes de lesão tóxica em células gástricas.
	Robenacoxibe	1mg/kg SID VO	Usar a menor dose efetiva para controle da dor crônica
	Mavacoxibe	2mg/kg SID VO	Repetir a administração em 14 dias e depois uma administração mensal por até 5 vezes. Tempo de meia vida longa
AINEs Atípicos	Dipirona	25-30mg/kg BID/TID VO/IM/SC/IV	Emprego em dores miofasciais podendo ser associada aos AINEs convencionais
	Diacereína	1-2mg/kg SID VO	Efeito clínico máximo necessita de longo período de administração, contudo mesmo após a sua suspensão mantém efeito por algum tempo.
	Grapiprant	2mg/kg SID VO	Fezes amolecidas/diarreia podem ocorrer com remissão espontânea.
Antagonistas NMDA	Amantadina	3-5mg/kg SID VO	Retarda a abertura do NMDA, diminuindo o influxo de Ca ²⁺ e Na ⁺ pela membrana neuronal.
Anticonvulsivantes	Gabapentina	5-20mg/kg BID/TID VO	Pode ocorrer sonolência. Diminui a hiperalgesia e alodinia associada à sensibilização central.
	Pregabalina	2-4mg/kg BID VO	Pode ocorrer sonolência. Diminui a hiperalgesia e alodinia associada à sensibilização central
Antidepressivos	Amitriptilina	1-2mg/kg SID/BID VO	O reajuste da dose poderá ser realizado em 2-4 semanas em média. Deve ser evitado em cães obesos, pois aumenta apetite.
Opioides	Fentanil	Bolus 2-5 µg/kg + CRI 3-6 µg/kg/h IV	Pode ser associado à cetamina e lidocaína, sob a forma de IC.
	Metadona	0,2-0,4mg/kg IV 0,2-0,6mg/kg IM	Além de ser agonista de receptores opioides, possui ação antagonistas NMDA, diminuindo quadro dolorosos associados à hiperalgesia e alodinia.
	Morfina	0,25-1 mg/kg a cada 2-4h IM 0,1mg/kg IV lento e acréscimo de 0,1mg/kg se necessário	Pode ser associado à cetamina e lidocaína, sob a forma de IC
	Tramadol	2-6mg/kg TID/QID VO	A associação de altas dosagem de tramadol a altas doses de ADT pode promover a síndrome serotoninérgica, assim como a associação do tramadol à ondansetrona pode diminuir a sua ação analgésica.

Quadro 1. AINEs típicos e atípicos, Anticonvulsivantes, Antidepressivos, Antagonistas NMDA. Opioides. Doses recomendadas. VO: via oral, IM: intramuscular, SID: a cada 24h, BID: a cada 12h, TID: a cada 8h. QID: a cada 6h, IC: infusão contínua.

SUPOORTE ARTICULAR E NUTRACÊUTICOS

A doença articular inicia e perpetua processos inflamatórios e modificações de composição de substâncias como o colágeno, ácido hialurônico e condroitina, os quais estão relacionados à atividade da matriz extracelular e equilíbrio da articulação com relação à resistência, elasticidade e resiliência ao impacto. (Figura 8). Os glicosaminoglicanos polissulfatado (PSGAG) são aprovados como agentes modificadores articulares na OA, diminuindo a claudicação por inibir a degradação da matriz extracelular. O ácido hialurônico, um glicosaminoglicano não sulfatado, é um importante componente do líquido sinovial, devendo ser administrado por via intra-articular, contudo os estudos clínicos existentes são controversos a respeito do benefício no controle da doença e da dor no cão com OA. O colágeno, o qual sofre intensa destruição durante o avanço da OA, apresenta papel importante na complexa organização estrutural articular, sendo que estudos em cães demonstraram que a administração de colágeno tipo II não desnaturado durante 30 dias consecutivos produziu bons resultados no controle da dor quando comparado ao grupo tratado somente com AINEs, mas em casos mais graves a melhor resposta clínica se dá por meio da associação colágeno-AINEs.

Sulfato de glucosamina e de condroitina são nutracêuticos que fazem parte da estrutura da cartilagem, contribuindo para melhor resistência à compressão articular, estimulando a produção de ácido hialurônico e de proteoglicanos. Os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA), como o ômega 3 originado de peixe marinho, produz prostaglandinas das séries 3 e 5 que são menos inflamatórias que aquelas produzidas se utilizando o ácido araquidônico como substrato da membrana celular, resultando em menor potencial inflamatório em média 60-90 dias após o início do tratamento.

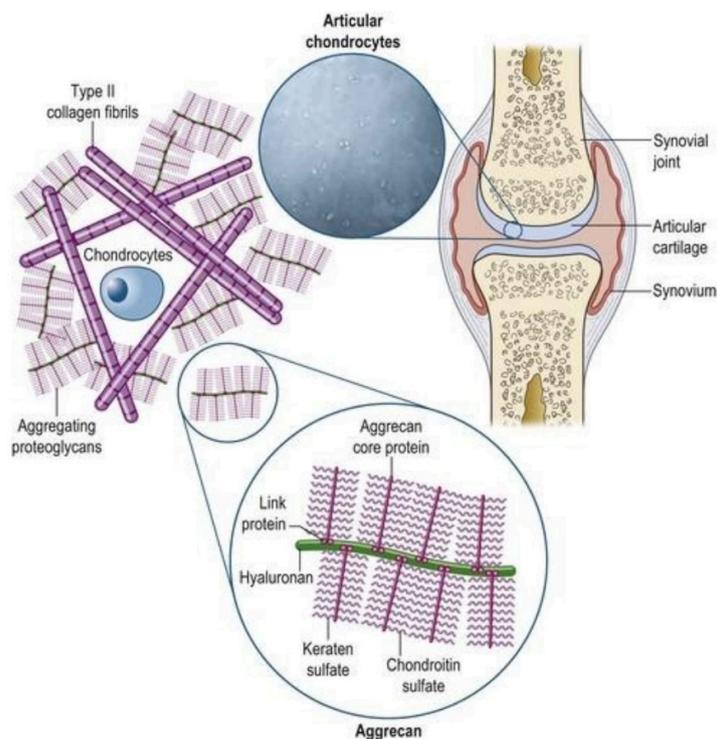


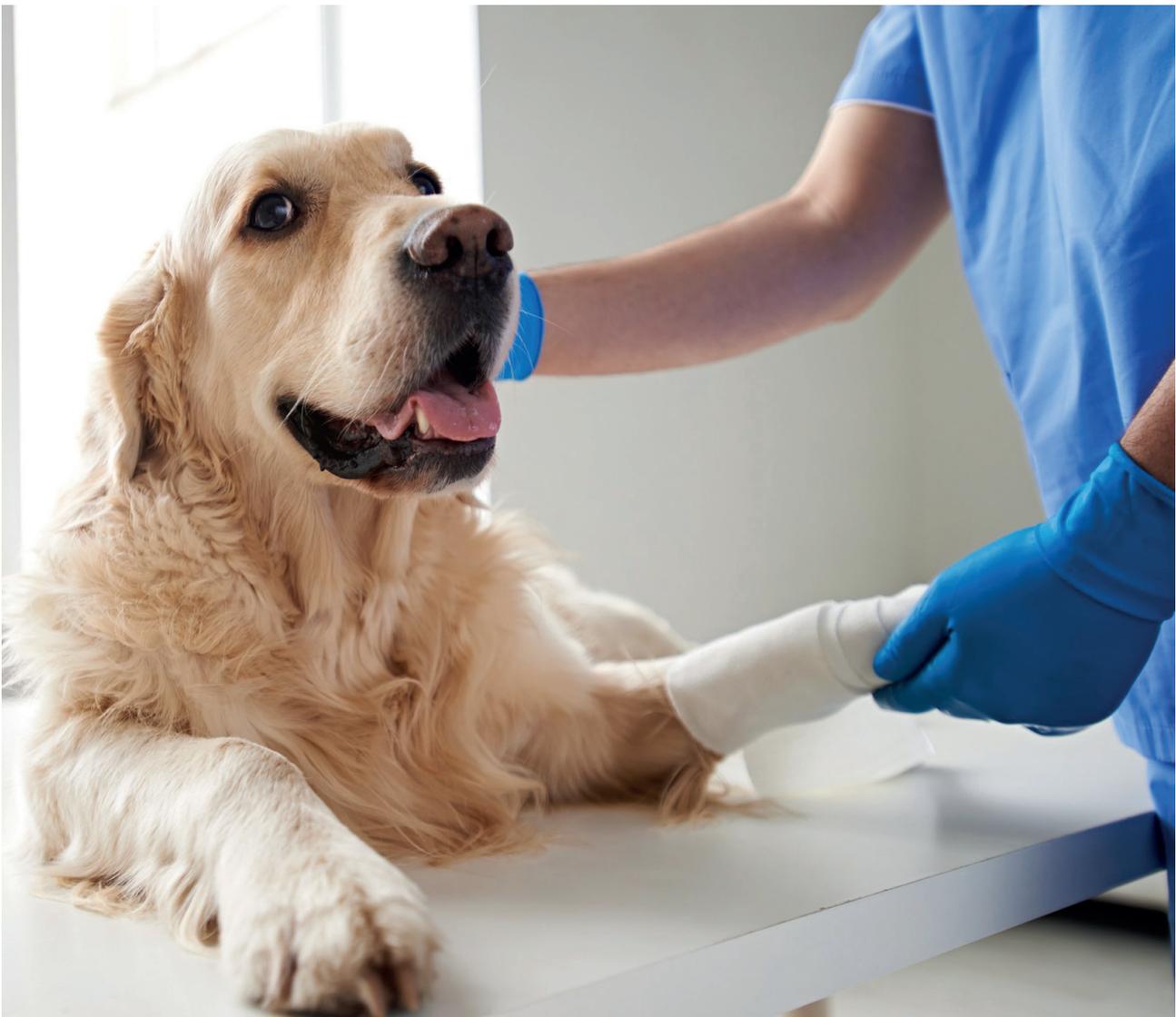
Figura cedida gentilmente por Dra. Teresinha Martins

Figura 8. Organização das estruturas de manutenção do líquido sinovial e da matriz extracelular de manutenção da cartilagem. Adaptado de Neil et al., 2005; Brown, 2017

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A OA é uma doença crônica, que promove desgastes (degenerativa), mas também proliferação anormal de células que mantêm a homeostase articular como os condrócitos, levando a um processo inflamatório de degradação da cartilagem com comprometimento do osso subcondral, causando principalmente dor e dificuldade de mobilidade do paciente.

A dor nesse paciente não é restrita à articulação, mas sim repercutindo negativamente sobre a biomecânica do movimento, instalando-se alterações fisiológicas, do padrão de sono e humor e comprometendo a qualidade de vida. As alterações fisiopatológicas envolvidas na dor crônica promovem plasticidade negativa de atividade do sistema nervoso, dificultando o seu controle, contudo, embora o processo da doença e da dor sejam crônicas, pode-se, por meio de medidas farmacológicas que possam controlar a dor mista presente na OA, com componente nociceptivo e neuropático, por meio da associação de AINEs, opioides, antidepressivos, anticonvulsivantes e antagonistas NMDA e, ainda por meio de medidas e não farmacológicas, como acupuntura e fisioterapia, manejar as manifestações clínicas desse paciente, evitando o sofrimento e a eutanásia precoce em muitos casos.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAGON, Carlos L.; HOFMEISTER, Erik H.; BUDSBERG, Steven C. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 230, n. 4, p. 514-521, 2007.
- BROWN, D. Cimino. What can we learn from osteoarthritis pain in companion animals. *Clin. Exp. Rheumatol*, v. 107, p. 53-58, 2017.
- BROWN, Dorothy Cimino et al. Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *American journal of veterinary research*, v. 68, n. 6, p. 631-637, 2007.
- BUDSBERG, Steven C. et al. Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 252, n. 4, p. 427-432, 2018.
- CLAUW, Daniel J.; HASSETT, Afton L. The role of centralised pain in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, v. 35, n. Suppl 107, p. 79-84, 2017.
- GRUBB, Tamara et al. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 56, n. 2, p. 59-82, 2020.
- FOX, Steven M. Painful decisions for senior pets. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, v. 42, n. 4, p. 727-748, 2012.
- FOX, Steven M. *Multimodal management of canine osteoarthritis*. CRC Press, 2016.
- GUPTA, R. C. et al. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (uc-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, v. 96, n. 5, p. 770-777, 2012.
- HIELM-BJÖRKMAN, Anna K.; RITA, Hannu; TULAMO, Riitta-Mari. Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *American journal of veterinary research*, v. 70, n. 6, p. 727-734, 2009.
- HUNTINGFORD, Janice; CVA, CCRT; CVPP, CAVCA. *Managing the Pain of Osteoarthritis in Dogs and Cats*.
- KOMPEL, Andrew J. et al. Intra-articular corticosteroid injections in the hip and knee: perhaps not as safe as we thought? *Radiology*, v. 293, n. 3, p. 656-663, 2019.
- International Association Study of Pain. <https://www.iasp-pain.org>. Acessado em 20 de agosto 2020.
- LASCELLES, B. D. X. et al. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 22, n. 1, p. 53-59, 2008.
- PAVELKA, Karel et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCO. *Drugs & aging*, v. 33, n. 2, p. 75-85, 2016.
- MARTINS, Teresinha L. et al. 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, Karol et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *The Veterinary Nurse*, v. 6, n. 3, p. 164-173, 2015.

MEESON, Richard L. et al. Spontaneous dog osteoarthritis—a One Medicine vision. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 15, n. 5, p. 273-287, 2019.

MURRELL, Joanna et al. Clinical efficacy and tolerability of cimicoxib in dogs with osteoarthritis: a multicentre prospective study. *Open Journal of Veterinary Medicine*, v. 2014, 2014.

NEIL, Kirsten M.; CARON, John P.; ORTH, Michael W. The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 226, n. 7, p. 1079-1088, 2005.

ROCHA, A. P. et al. Pain: current aspects on peripheral and central sensitization. *Rev Bras Anestesiologia*, v. 57, n. 1, p. 94-105, 2007.

PLICKERT, H. D. et al. Hyaluronic acid concentrations in synovial fluid of dogs with different stages of osteoarthritis. *Research in veterinary science*, v. 94, n. 3, p. 728-734, 2013.

SYX, Delfien et al. Peripheral mechanisms contributing to osteoarthritis pain. *Current rheumatology reports*, v. 20, n. 2, p. 9, 2018.

TEIXEIRA, Manoel Jacobsen et al. *Dor: manual para o clínico* [2]. Atheneu, 2019.

THAKUR, Matthew; DICKENSON, Anthony H.; BARON, Ralf. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic?. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 10, n. 6, p. 374-380, 2014.

VAN DEN DRIEST, Jacqueline J. et al. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Family Practice*, v. 34, n. 2, p. 138-146, 2017.

VARGAS-SCHAFFER G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*. 2010;56(6):514-517

WALTON, M. B. et al. Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomised clinical comparator trial. *Veterinary Record*, p. vetrec-2014-102435, 2014.



MOBILITY PROGRAM

by *vetoquinol*



SAC 0800 741 1005

Para saber mais visite: vetoquinol.com.br

 [@vetoquinolAnimaisdeCompanhia](https://www.facebook.com/vetoquinolAnimaisdeCompanhia)

 [@vetoquinol_animaisdecompanhia](https://www.instagram.com/vetoquinol_animaisdecompanhia)