



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**MANEJO DA DOR NA OSTEOARTRITE FELINA:
Revisão de Literatura**

Amanda Ladeia Fernandes

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

Brasília – DF

Fevereiro/2024



Amanda Ladeia Fernandes

**MANEJO DA DOR NA OSTEOARTRITE FELINA:
Revisão de Literatura**

Trabalho de conclusão do programa de residência em Anestesiologia Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Miyasaka de Almeida

Brasília – DF
Fevereiro/2024

Cessão de Direitos

Autor: Amanda Ladeia Fernandes

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Manejo da dor na osteoartrite felina:
Revisão de Literatura

Ano: 2024

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Amanda Ladeia Fernandes

Dedico a conclusão deste trabalho à minha família e amigos, mas especialmente aos pacientes que passaram pelas minhas mãos durante a minha trajetória e me ajudaram a acreditar na minha capacidade.

AGRADECIMENTOS

À Deus, à minha família, aos incríveis amigos e aos meus queridos pacientes, que estiveram ao meu lado ao longo desta jornada, quero expressar minha profunda gratidão por todo apoio, amor e compreensão. Concluir esta etapa da minha residência em Anestesiologia Veterinária foi uma conquista especial, e não poderia tê-la alcançado sem o apoio de vocês. Desde os momentos desafiadores até as vitórias celebradas juntos, cada um de vocês contribuiu de maneira única para o meu crescimento pessoal e profissional. Obrigada por serem minha fonte de força, por estarem presentes nos altos e baixos, e por acreditarem em mim quando eu mesma duvidei. Sou imensamente grata por ter vocês na minha vida como parte do meu sonho.

Um agradecimento especial aos profissionais que me orientaram durante estes dois anos: Professor Ricardo Miyasaka, Ana Bárbara, Pedro Jesus, Maria Raquel, Samara, Sabrina e Christine Martins. Aos meus queridos colegas de residência que deixaram meus dias mais leves e divertidos apesar das duras decisões e situações diárias, foi um prazer compartilhar essa vivência com vocês. À minha família: Mainha, Leri, papai, Cacá, Jô, Gabri, Duke e Teka, vocês sempre foram e sempre vão ser a minha maior fonte de inspiração, dedicação e amor. E por fim, à minha nova família, Tita e Minhoca: Vocês foram a minha luz no fim do túnel nos dias mais difíceis, e são o motivo diário dos meus sorrisos mais sinceros. Minha vida é ainda melhor agora, porque vocês existem nela.

“Sedare Dolorem Opus Divinum Est”-
Aliviar a dor é uma obra divina (Hipócrates).

RESUMO

A osteoartrite é uma condição que afeta as articulações e é caracterizada por dor e limitação de mobilidade, sendo particularmente debilitante em gatos. Sua prevalência varia consideravelmente, afetando entre 22-92% dos felinos domésticos, e está intimamente ligada à idade do animal, peso corporal e achados radiográficos, que são determinantes-chave para o diagnóstico da doença. Embora os sinais de osteoartrite em gatos possam ser sutis e difíceis de detectar, a dor associada a essa condição tem efeitos diretos e indiretos na saúde e no bem-estar dos animais. O tratamento da osteoartrite é multifacetado, pois a dor articular resultante está ligada a uma variedade de fatores, incluindo alterações patológicas nas articulações, neuroplasticidade e fatores gerais como metabolismo, obesidade e níveis de atividade física. O tratamento farmacológico da dor envolve uma gama de opções, incluindo gabapentinoides, anti-inflamatórios não esteroidais, opioides, antagonistas do receptor NMDA e, mais recentemente, anticorpos monoclonais anti-fator de crescimento neural. Além disso, estratégias de manejo não farmacológico desempenham um papel crucial e incluem enriquecimento ambiental, fisioterapia, acupuntura, controle de peso e suplementação nutricional na dieta. É de suma importância que os médicos veterinários lidem eficazmente com a dor associada à osteoartrite, uma vez que a dor é considerada o quinto sinal vital e sua gestão ética é essencial para garantir o bem-estar dos animais, podendo até mesmo prevenir ou retardar o desenvolvimento da doença.

Palavras-chave: Dor, osteoartrite, neuropática, gatos, felino.

ABSTRACT

Osteoarthritis is a condition that affects the joints and is characterized by pain and limited mobility, particularly debilitating in cats. Its prevalence varies considerably, affecting between 22-92% of domestic felines, and is closely linked to the age of the animal, body weight, and radiographic findings, which are determinants for diagnosing the disease. Although signs of osteoarthritis in cats can be subtle and difficult to detect, the pain associated with this condition has direct and indirect effects on the health and well-being of the animals. The osteoarthritis treatment is multifaceted, as joint pain resulting it is linked to a variety of factors, including pathological joint changes, neuroplasticity, and general factors such as metabolism, obesity, and levels of physical activity. Pharmacological treatment of pain involves a range of options, including gabapentinoids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, NMDA receptor antagonists, and more recently, monoclonal antibodies against neural growth factor. Additionally, non-pharmacological management strategies play a crucial role and include environmental enrichment, physiotherapy, acupuncture, weight control, and nutritional supplementation in the diet. It is very important that veterinarians effectively manage the pain associated with osteoarthritis, as pain is considered the fifth vital sign and its ethical management is essential to ensure the welfare of the animals, potentially even preventing or delaying the development of the disease.

Keywords: Pain, osteoarthritis, neuropatic, cats, feline.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Imagens de tomografia computadorizada e lâmina histológica correspondentes da região lateral do processo ancôneo da articulação do cotovelo esquerdo de 3 gatos... 16

Figura 2 – A visão geral da transmissão da dor da osteoartrite (OA) e das vias de sinalização associadas.. 24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais ferramentas para avaliação de dor crônica (osteoartrite) em gatos (Adaptado de GRUEN et al., 2022)27

Tabela 2 – Principais fármacos incluídos na terapia analgésica em gatos com dor neuropática (Adaptado de EPSTEIN, 2020)38

ABREVIACOES E SIGLAS

AINEs – Anti inflamatorios não esteroides

CDME – Corno Dorsal da Medula Espinhal

COX – Cicloxigenases

CSOM – *Client-specific outcome measures*

FMPI – *Feline Musculoskeletal Pain Index*

HRQoL – *Client-specific outcome measures*

MICAT-C – *Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing - Caretaker*

MiPSC – *Musculoskeletal Pain Screening Checklist*

NGF – Fator de crescimento neural

NMDA – N-metil D-aspartato

OA – Osteoartrite

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. METODOLOGIA	13
3. REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1 Osteoartrite na espécie felina	14
3.2 Fisiopatologia da osteoartrose	15
3.3 Fisiopatologia da dor	17
3.4 Dor na osteoartrite em felinos	22
3.5 Diagnóstico da osteoartrite e avaliação de dor	25
3.6 Tratamento farmacológico da dor na osteoartrite	28
3.6.1 Opioides	28
3.6.2 Anti inflamatórios não esteroides	28
3.6.3 Gabapentinoides	29
3.6.4 Canabinoides	31
3.6.5 Tramadol	32
3.6.6 Amitriptilina	34
3.6.7 Antagonistas de receptores NMDA	35
a) Amantadina	35
b) Ketamina	35
3.6.8 Inibidores da receptação de serotonina	36
3.6.9 Frunvetmab	36
4. Terapias não farmacológicas da dor na osteoartrite	39
4.1 Otimização de peso e manejo dietético	39
4.2 Reabilitação	39
4.3 Enriquecimento ambiental	40
4.4 Acupuntura	40
4.5 Tratamentos intervencionistas	41
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
6. REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

Os A osteoartrite é uma doença que acomete as articulações e tem como principal sintoma a limitação de mobilidade e presença de dor, muitas vezes apresentada como incapacitante (YU et al., 2022). Em gatos, a osteoartrite (OA) interfere diretamente na qualidade de vida da espécie. Além de possuir variada prevalência, acometendo entre 22-92% dos felinos domésticos, a afecção tem importante correlação com a idade do animal, peso corpóreo e sinais radiográficos, sendo estes os principais fatores para determinar o diagnóstico (DEABOLD; MONTALBANO; MISCIOSCIA, 2023).

Apesar da sutil mudança de comportamento, muitas vezes difícil de ser identificado, a dor de caráter na OA promove alterações que influenciam direta e indiretamente na saúde e bem-estar do paciente felino (GUNEW, 2022).

O tratamento desta afecção é considerado multifatorial, uma vez que os determinantes para a dor articular devido a osteoartrite em gatos estão ligados a alterações patológicas nas articulações, neuroplasticidade e fatores gerais como alterações metabólicas, obesidade e atividade física (MONTEIRO, 2020).

Com isso, tratamento da dor através da terapia farmacológica envolvendo gabapentinoides, anti inflamatórios não esteroidais, opioides, antagonistas NMDA e mais recentemente, anticorpos monoclonais anti fator de crescimento neural são imprescindíveis para manutenção da qualidade de vida dos animais. Contudo, o manejo não farmacológico deve ser implementado envolvendo não só enriquecimento ambiental, como a fisioterapia, acupuntura, manejo nutricional com a redução de peso e inserção de nutracêuticos na dieta (DEABOLD; MONTALBANO; MISCIOSCIA, 2023).

Devido ao grande impacto na espécie no decorrer da doença; e dado que em casos refratários e incompatíveis com o bem-estar animal, a eutanásia é considerada como escolha final; esta revisão de literatura vem elucidar as opções no manejo farmacológico e não farmacológico da OA em felinos.

É de extrema importância e de cunho ético por parte do Médico Veterinário o manejo da dor, uma vez que é considerada atualmente o quinto sinal vital e a afecção pode ser evitada ou mesmo retardada (MONTEIRO, 2020).

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura com caráter amplo e se propõe através da análise e interpretação de produções científicas evidenciar os principais pontos acerca do manejo da dor na osteoartrite em gatos.

Foi realizado um levantamento de dados de artigos através do *PubMed*, *Scielo* e *Scholar Google* utilizando os operadores booleanos “AND”, “OR”. Em buscas realizadas, o método de pesquisa foi: "*osteoarthritis*" AND "*cats*" OR "*osteoarthritis pain*" OR "*cat pain*". Foram excluídas monografias e produções publicadas há mais de 17 anos, obtendo um escopo de 44 materiais.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Osteoartrite na espécie felina

A osteoartrite (OA) em gatos é uma doença multifatorial de condição dolorosa que afeta uma ou mais articulações (GUNEW, 2007). Por ter uma característica crônica e degenerativa, pode afetar pacientes mais idosos, limitando sua mobilidade e interferindo na sua qualidade de vida. (BONECKA et al., 2023).

Apesar de ser uma doença muito conhecida, a sua patogênese ainda não é bem descrita e o seu tratamento está mais focado no controle sintomático e na prevenção da evolução da doença (BONECKA et al., 2023). Fatores como idade, peso, acesso à rua e trauma prévio podem contribuir com o desenvolvimento da OA, portanto, os desafios do seu controle devem ser relatados ao tutor durante a vida do paciente felino (LANGLEY-HOBBS, 2023).

A prevalência da osteoartrite felina possui variação com alta amplitude, de 22-92%, possivelmente em virtude das diferentes faixas etárias dos gatos estudados (DEABOLD; MONTALBANO; MISCIOSCIA, 2023). Apesar desta variabilidade, já se sabe que o fator idade é considerado como principal fator de risco para o acometimento de OA. (BENNETT; ZAINAL; JOHNSTON, 2012).

Apesar dos vários estudos envolvendo diversas populações felinas, tratamentos e manejo, a doença articular degenerativa, de modo geral, ainda é subdiagnosticada e subestimada (ENOMOTO; LASCELLES; GRUEN, 2020). Estudos demonstram que a dificuldade, tanto de tutores, quanto de veterinários, interfere na identificação e conseqüentemente do manejo da dor na OA (GRUEN et al. 2021; BENNETT et al., 2012; MONTEIRO et al., 2023).

Na espécie felina, a identificação da dor ainda é muito dificultada devido ao seu instinto de autopreservação e ao seu comportamento solitário e territorialista (BONECKA et al., 2023). A detecção deste sintoma clássico da osteoartrite é realizada principalmente através da identificação na alteração do comportamento pelo tutor (MONTEIRO et al., 2020), uma vez que a diferença comportamental dos gatos tem relação direta com o ambiente em que está inserido (ENOMOTO; LASCELLES; GRUEN, 2020).

Apesar da idade como fator de risco principal, estudos já mostram que a obesidade agrava o desenvolvimento de OA, mas não é considerado fator determinante (DOWGRAY & COMEFORD, 2021). O excesso de peso pode contribuir

com uma sobrecarga nas articulações de forma mecânica, assim como o tecido adiposo promove secreção de citocinas inflamatórias associadas à degeneração da cartilagem, como TNF-alfa, IL-1, IL-6 e de hormônio como a leptina e adiponectina, que também desempenham este papel (BENNETT; ZAINAL; JOHNSTON, 2012) .

Fatores como a perda óssea e de massa muscular, associados ao envelhecimento do felino e também do sistema músculo-esquelético, interferem na degeneração articular. As cadeias destes eventos combinados podem culminar em OA e degeneração dos discos intervertebrais, e conseqüentemente a dor (DOWGRAY & COMEFORD, 2021). Estudos demonstram inclusive a presença da expressão de genes ligados à dor neuropática em pacientes que desenvolvem doenças articulares degenerativas, como a OA (ASHWELL, 2019).

Os sintomas mais presentes na osteoartrite felina são apatia, dor articular à palpação, lambeduras do local dolorido, deformidades nas articulações, alterações de locomoção e de sociabilização. (BONECKA et al., 2023). As Articulações descritas como mais acometidas nesta afecção são as do quadril, joelho, tarso e cotovelo, sendo apresentada mais frequentemente de forma bilateral. (BENNETT; ZAINAL; JOHNSTON, 2012)

Levando em consideração a fisiopatologia complexa da dor neuropática relacionada a osteoartrite em gatos, a premissa do seu tratamento deve se basear principalmente a sua identificação, realizando o manejo possa ser feito da forma correta, uma vez que a dor pode ser influenciada por diversos fatores como estado afetivo, contexto social, atividades funcionais, ambiente e experiência prévia (MONTEIRO, 2020).

3.2 Fisiopatologia da osteoartrite

A OA é uma doença articular degenerativa muito importante dentro das afecções que acometem os felinos durante o envelhecimento. (BENNETT; ZAINAL; JOHNSTON, 2012). Devido ao grande impacto na qualidade de vida dos gatos e da eutanásia como escolha em casos graves refratários, é necessário um cuidado e prevenção da evolução da doença (MONTEIRO & STEAGALL, 2019)

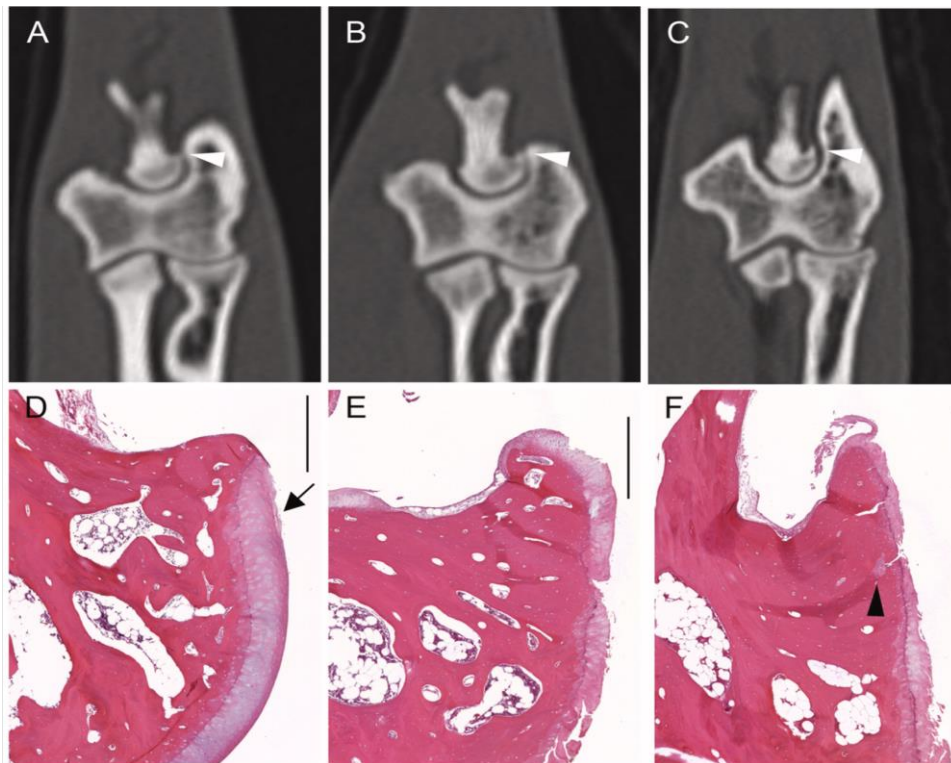
Segundo KERWIN (2010): “Uma articulação sinovial é composta pela cartilagem articular, membrana sinovial, osso subcondral, líquido sinovial e tecidos

moles periarticulares” e este conjunto, possibilita uma gama de movimentos, protegendo os tecidos contra uma lesão e desgaste excessivos.

Cerca de 80% da composição da cartilagem articular é composta por água. O restante de sua proporção tem em sua composição colágeno do tipo II e matriz de proteoglicanos, que são sintetizadas pelos condrócitos em estado fisiológico (KLEIN, 2020).

Estes mecanismos se tornam ineficientes na perda da homeostase articular, onde ocorre um desequilíbrio na relação entre a síntese e a degradação dos proteoglicanos, associado a aplicação inadequada de força sobre as articulações (BENNETT; ZAINAL; JOHNSTON, 2012).

Figura 1 – Imagens de tomografia computadorizada e lâmina histológica correspondentes da região lateral do processo ancônio da articulação do cotovelo esquerdo de 3 gatos.



Fonte: (LEY et al. 2021b). Imagens de tomografia computadorizada (TC) no plano frontal (A, B, C) com as correspondentes seções histológicas (D, E, F) da região lateral do processo ancônio (seta branca), articulações do cotovelo esquerdo. (A, D) Sem formação de osteófitos (medida de TC 0,33 mm) no processo ancônio e leve fibrilação superficial (seta preta) da cartilagem articular em um gato de 12 anos. (B, E) Formação leve de osteófitos (medida de TC 0,82 mm) em um gato de 5 anos, mostrando hipocelularidade da cartilagem articular, fissuras e perda da matriz extracelular. (C, F) Formação moderada de osteófitos (medida de TC 1,29 mm) em um gato de 14 anos, mostrando hipocelularidade da cartilagem articular, fissuras e perda da matriz extracelular, fissuras subcondrais e uma pequena área focal de tecido condróide (seta preta).

Portanto, a presença de degradação da cartilagem articular, alterações em osso subcondral, formação de osteófitos e presença de sinovite caracterizam um processo patológico de osteoartrite nas articulações acometidas (Figura 2) (LEY et al., 2021a).

A OA se caracteriza como primária, quando decorrente de doenças infecciosas e imunomediadas e como idiopática quando não há causa aparente para o seu desenvolvimento (KERWIN, 2010). Para ser considerada como secundária, a OA deve ser consequência de uma doença articular preexistente como displasia, trauma, mucopolissacaridose, luxação patelar, acromegalia, osteocondrodisplasia, entre outras doenças articulares (BENNETT; ZAINAL; JOHNSTON, 2012).

Portanto, as alterações podem ser decorrentes de forças normais exercidas sobre uma articulação com alterações, ou forças anormais sobre uma articulação inalterada (KERWIN, 2010).

3.3 Fisiopatologia da dor

A dor é um fenômeno complexo (MONTEIRO & STEAGALL, 2019). De acordo com o IASP, é descrita como "uma experiência desagradável sensorial e emocional associada, ou similar àquela associada a uma lesão real ou potencial nos tecidos". Portanto, mesmo na ausência de um estímulo nocivo evidente, a consciência da dor, por ser uma emoção subjetiva, pode ser influenciada por medo, ansiedade, memórias e estresse (RAJA et al., 2020).

A natureza da dor é individual, desempenha uma função adaptativa e não é negada pela incapacidade de comunicação, tanto em seres humanos quanto em animais (RAJA et al, 2020). Além de afetar o comportamento animal, a presença da dor afeta também a qualidade de vida dos animais (MONTEIRO & STEAGALL, 2019).

Assim como a pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura e frequência respiratória, a dor é agora considerada um dos sinais vitais e, portanto, deve ser identificada e tratada adequadamente (MONTEIRO et al., 2020). Devido à sua importância e ao progresso da medicina veterinária contemporânea, especialmente no que diz respeito a novos analgésicos e abordagens não farmacológicas, o tratamento da dor tornou-se uma parte integral da prática clínica diária e é um dos principais componentes da inflamação (GRUEN et al., 2022).

Segundo o consenso de dor WSAVA (2022), a dor pode ser classificada em duas principais categorias: a dor adaptativa (ou aguda) e a mal adaptativa (ou crônica).

A dor adaptativa, ou fisiológica, tem como principal característica a associação com um dano tecidual real ou potencial, sendo considerada autolimitante, e tendo sua resolução acoplada a resolução do estímulo inicial (MENCALHA, 2019). Além disso, é um mecanismo fisiológico e adaptativo, que envolve um processo inflamatório e varia a sua severidade de acordo com o grau de lesão (MONTEIRO et al., 2023).

Este processo inflamatório ocorre devido a cascata do ácido araquidônico, que resulta na produção de mediadores lipídicos como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos através das ciclooxigenases (COX) e lipoxigenases (LOX) (MENCALHA, 2019). Esses mediadores estão envolvidos tanto na regulação de fatores protetivos (como a coagulação sanguínea, resposta imune e proteção gástrica e renal), quanto de fatores que predisõem a inflamação e os seus malefícios. Apesar de também fazer parte do controle fisiológico, a COX do tipo 2 é um dos principais alvos da terapia medicamentosa para o controle da inflamação, uma vez que está mais envolvida com a liberação de mediadores inflamatórios prejudiciais que a COX 1 (KLEIN, 2021).

Ao contrário da dor adaptativa, a dor mal adaptativa, não tem caráter autolimitante. Ela pode existir sem uma causa ou lesão aparente, o que a torna um processo complexo e de difícil controle (MONTEIRO et al., 2023). Devido a essa complexidade, diferentemente da dor aguda, não costuma responder bem às intervenções terapêuticas usuais (MONTEIRO & STEAGALL, 2019).

Além da classificação temporal, em aguda e crônica, a dor também é diferenciada segundo a sua fisiopatologia e a sua origem (FOX, 2024). Atualmente é dividida segundo a sua fisiopatologia em dor nociceptiva, neuropática e nociplástica (BUŁDYŚ et al., 2023). A dor nociceptiva, gerada a partir de um trauma ou processo inflamatório, de acordo com a sua origem, pode ser classificada em somática ou visceral (MENCALHA, 2019).

A segunda classificação, na qual existe a presença de lesão em sistema nervoso central, periférico ou autônomo, inclui a dor neuropática. A dor neuropática, diferentemente da dor nociceptiva, pode cursar mesmo sem estímulo direto e aparente e os danos podem ter origem periférica, central ou autonômica (MONTEIRO & STEAGALL, 2019). Por ser considerada uma dor de caráter debilitante e não responsiva aos analgésicos usuais, a dor neuropática geralmente envolve uma abordagem multimodal e multidisciplinar. Terapias medicamentosas, físicas e intervencionistas são muitas vezes imprescindíveis para o controle da dor e melhora na qualidade de vida do paciente (MENCALHA, 2019).

A dor nociplástica, é proveniente de uma disfunção do sistema somatossensorial, alterando a percepção da dor no SNC. Esta ocorre principalmente devido a alterações como sensibilização central, disfunção de neurotransmissores e modulação anormal da dor (BUŁDYŚ et al., 2023). Por não ter uma causa física óbvia, tem diagnóstico e tratamentos desafiadores, o que na Medicina Veterinária se torna ainda mais complexo devido à limitação de comunicação verbal (MENCALHA, 2019)

Segundo MONTEIRO et al. (2023), a fisiologia da dor pode ser dividida em quatro processos:

1. Transdução;
2. Transmissão;
3. Modulação;
4. Percepção.

De forma fisiológica, o estímulo doloroso percorre este caminho, sempre que ocorre uma nocicepção, para que seja interpretado e percebido pelo sistema nervoso central (MENCALHA, 2019).

A transdução é o processo desencadeado por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos que ocorrem através de impulsos nociceptivos identificados pelos nociceptores (SELF, 2019). Estas terminações nervosas estão presentes em todo o corpo e respondem a estímulos potencialmente dolorosos permitindo a percepção e localização da dor pelo indivíduo. (MENCALHA, 2019).

O principal neurotransmissor responsável pelo processo de dor aguda e crônica é o glutamato. Juntamente com a substância P, atua em vários receptores, mas principalmente no N-metil D-aspartato (NMDA), promovendo a passagem de cálcio e sódio para dentro da célula (FOX, 2024). Este influxo de íons deveria ser impedido pelo Magnésio, que perde esta função ao ser expulso da célula devido a grande liberação de glutamato em um estímulo doloroso repetitivo (MENCALHA, 2019).

Existem diferentes fibras nos nociceptores que correspondem a cada tipo de estímulo (SELF, 2019). As fibras A δ são consideradas fibras mielinizadas, de condução rápida, que identificam estímulos térmicos e mecânicos. Em comparação com os receptores A β , as fibras A δ possuem um limiar de disparo mais elevado. (MENCALHA, 2019). As fibras A β , por sua vez, são mielinizadas e responsáveis pela condução rápida de estímulos inócuos, que em situações fisiológicas não promovem dor (MONTEIRO et al., 2023).

Outros tipos de fibras encontradas são os de tipo C. Estas são amielinizadas, de condução lenta e fazem parte principalmente do processo doloroso em condições inflamatórias, refletindo as mudanças de sensibilização periférica e promovendo a hiperalgesia. (MONTEIRO et al., 2023). Portanto, através da liberação de mediadores inflamatórios como prostaglandinas, bradicininas e histaminas em resposta à lesão, o limiar de disparo dos nociceptores é reduzido, promovendo mais sensibilidade na região afetada (FOX, 2024).

Após a transdução, ocorre a transmissão da dor, quando o estímulo nocivo captado através dos nociceptores gera um potencial de ação devido à canais de sódio voltagem dependentes (MONTEIRO, 2020). Este potencial é transmitido pela inervação aferente de primeira ordem até o corno dorsal da medula espinhal, onde neurônios de segunda ordem são ativados pelo glutamato, possibilitando a modulação da dor (SELF, 2019).

A modulação da dor é processo pelo qual a intensidade e a percepção da dor são reguladas e influenciadas por mecanismos neurais e bioquímicos (MENCALHA, 2019). Esta regulação acontece no corno dorsal da medula espinhal (CDME) e pode resultar em atenuação ou amplificação dos sinais nociceptivos (FOX, 2024). Portanto, em uma dor mal adaptativa além de causar hiperativação das vias aferentes, pode haver uma disfunção nas vias modulatórias, promovendo uma redução no limiar de disparo (BUŁDYŚ et al., 2023)

De modo geral, o CDME se divide em lâminas que desempenham papel importante na modulação da dor através de mecanismos neurais complexos. (SELF, 2019). Os mecanismos de modulação da dor a nível espinhal e cerebral como a neuroplasticidade, a teoria do controle do portão e a ativação de vias descendentes analgésicas são bem descritas, mas ainda não totalmente compreendidas (MENCALHA, 2019).

A neuroplasticidade desempenha um papel importante na modulação da dor. É um fenômeno fisiológico, uma vez que qualquer neurônio tem a capacidade de alterar sua morfofisiologia (FOX, 2024). As sinapses presentes nas lâminas do CDME podem sofrer alterações estruturais e/ou funcionais a longo prazo devido à plasticidade neural, interferindo na sensibilidade à dor e na resposta a estímulos nocivos ao longo do tempo (MENCALHA, 2019). Portanto, a neuroplasticidade pode se apresentar na forma patológica decorrente de uma sensibilização central e/ou periférica (FOX, 2024).

Estas mudanças podem contribuir para a persistência da dor mal adaptativa, dificultando o seu controle, especialmente quando um componente neuropático ou nociplástico já se encontra presente (FANTONI, 2011). A alodinia é um importante componente resultante da neuroplasticidade em decorrência da sensibilização central. A redução do limiar de disparo a nível medular e cerebral leva a uma sensação dolorosa promovida por um estímulo naturalmente inócuo que não causaria dor, amplificando os sinais algícos (FOX, 2024).

A partir da neuroplasticidade também ocorre o fenômeno de *wind up* através do estímulo nociceptivo na fibra C de forma contínua. Isso faz com que a informação seja transmitida a partir do neurônio de segunda ordem de forma exacerbada, ou seja, promovendo um aumento na percepção dolorosa (FOX, 2024). Portanto, ocorre uma liberação intensificada do neurotransmissor glutamato por este tipo de estímulo, induzindo a uma grande liberação de cálcio e sódio, que suprime muitas vezes as vias analgésicas referentes (MENCALHA, 2019).

Outra proposição sobre o mecanismo de modulação da dor surgiu da teoria do portão, proposta por Melzack e Wall em 1965. Estes autores postularam que a dor pode ser modulada a partir de estímulos táteis (recebidos por fibras mais espessas com as fibras A e b ascendentes) que irão ativar interneurônios inibitórios glicinérgicos, competindo com os estímulos de origem dolorosos na medula espinhal. Assim, o sinal tátil “fecharia o portão”, bloqueando parcialmente a transmissão do sinal de dor e reduzindo a percepção da dor (PUENTES, 2016; FOX, 2024).

As células da glia também contribuem para o aumento da excitabilidade no fenômeno do *wind up* e conseqüentemente na sensibilização central (MENCALHA, 2019). Através da liberação de mais mediadores inflamatórios, promovem maior abertura dos canais de cálcio e sódio, permitindo quantidade superior de glutamato nos receptores NMDA (FOX, 2024).

A inibição descendente é considerada a mais importante por ser muito eficaz no controle de fluxo de informações de dor e emissão de sinais por vias eferentes, sendo capaz de modular a dor em todo o sistema nervoso central (MENCALHA, 2019).

Uma das vias inibitórias é proveniente da substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, liberando uma grande quantidade de opióides endógenos, como a encefalina (FOX, 2024). Já os núcleos magnos da rafe mesencefálicos participam da via serotoninérgica e outras regiões como tálamo, córtex, medula oblonga e medula

espinhal também contribuem para a ação moduladora da transmissão da dor em todo o sistema nervoso central (MENCALHA, 2019).

O processo de percepção da dor, é resultado da interação entre transdução, transmissão, modulação e os aspectos psicológicos do indivíduo (SELF, 2019). Apesar da percepção ser comunicada verbalmente na Medicina Humana, na Medicina Veterinária a falta de comunicação verbal não impede a identificação da dor e nem invalida seu componente afetivo (MONTEIRO et al., 2022).

O córtex cerebral responde à dor, dando origem ao componente afetivo-comportamental, interpretando e gerando uma percepção de dor como uma sensação propriamente dita (SELF, 2019). Os centros nociceptivos do cérebro como a amígdala, hipocampo, sistema límbico e centros corticais superiores são os responsáveis por esse processo de percepção (MENCALHA, 2019).

Em seres humanos, estes locais desempenham as funções afetivo-comportamentais. Isto leva a crer que animais possuem esses componentes, já que também possuem estruturas no SNC, uma vez que expressam um comportamento espécie-específico frente à dor (SELF, 2019). Por isso, as escalas de dor em Medicina Veterinária levam em consideração os comportamentos de cada espécie, correlacionando com o grau de dor e a necessidade de intervenção analgésica (MONTEIRO et al., 2022).

A percepção da dor é influenciada por vários fatores internos e externos (MENCALHA, 2019). Já se sabe que o medo e a ansiedade estão diretamente relacionados à dor, tanto por aumentar a sua percepção, quanto por ser consequência da mesma. Isso ocorre principalmente devido à liberação de fatores neuro endócrinos relacionados ao estresse que influenciam de forma direta na qualidade de vida do paciente (MONTEIRO et al., 2020).

Por fim, devido à complexidade da fisiologia e fisiopatologia da dor crônica, as diretrizes para o seu reconhecimento, avaliação e identificação devem ser difundidas. Principalmente, levando em consideração a expectativa de vida dos animais de companhia que aumenta cada vez mais, juntamente com a incidência de doenças de caráter crônico que cursam com dores crônicas.

3.4 Dor na osteoartrite em felinos

A origem da dor na osteoartrite ainda é muito discutida. Mecanismos como a sensibilização periférica e central, o papel das respostas imunes e correlação estrutural são os principais fatores considerados (WOOD; MILLER; MALFAIT, 2022). Além disso, achados radiográficos nem sempre têm relação direta com o estímulo álgico, uma vez que uma alteração precoce geralmente pode não ser identificada e já potencialmente causar dor (LEY, 2021b).

A correlação entre a dor na OA e a patologia estrutural é complexa (WOOD; MILLER; MALFAIT, 2022). A sensibilização periférica causada por um estímulo contínuo de nociceptores da periferia devido a liberação de precursores inflamatórios, como prostaglandinas e fator de crescimento neural (NGF), fazem com que a destruição articular permaneça em um ciclo (MONTEIRO, 2020).

Apesar da inflamação ter um importante papel no progresso da OA, uma vez que a dor passa a um dos sinais para sua identificação, a patogênese dos danos referidos a inflamação aponta que ela não é o único causador da dor (WOOD; MILLER; MALFAIT, 2022). Diversos fatores que envolvem desequilíbrio na homeostase articular e alteração na regulação de neuropeptídeos, podem predispor ao desenvolvimento da dor mal adaptativa na osteoartrite (YU, 2022).

Embora a patologia principal da OA seja a lesão da cartilagem articular, esta é uma região em que não há inervação e irrigação sanguínea. Porém, os tecidos adjacentes são altamente inervados por vias neurais do sistema nervoso simpático (WOOD; MILLER; MALFAIT, 2022). Por isso, a dor na OA pode ser decorrente de defeitos na cartilagem, alterações em osso subcondral através da ação de osteoclastos, sinovite, formação de osteófitos e aumento da pressão intraóssea e intra articular (YU, 2022).

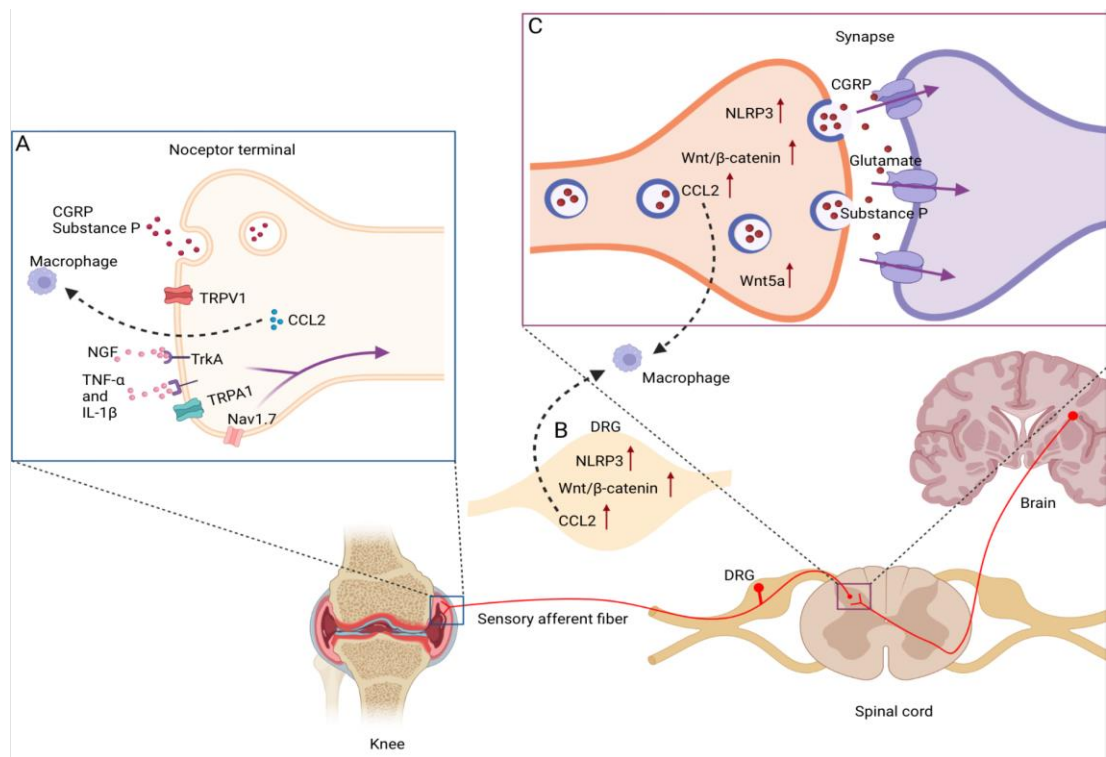
Quando os canais iônicos voltagem dependentes detectam o estímulo através das sensações químicas, térmicas e físicas, acabam por efetuar a transmissão da dor e estimulam a liberação de neuropeptídeos relacionados à dor (MENCALHA, 2019). Estes neurotransmissores como glutamato, substância P, fator de crescimento neural NGF, CGRP e IL-1 β participam da regulação estímulo álgico na OA (Figura 2) (YU, 2022)

Um estudo de imagem por tomografia por emissão de pósitrons em gatos com OA apontou alterações em regiões do cérebro, como córtex somatossensorial secundário, tálamo e substância cinzenta periaquedutal (GUILLOT et al., 2015). A hipótese é que estes achados se originam dos estímulos nociceptivos contínuos

enviados ao SNC pelas articulações afetadas, gerando alteração das vias inibitórias descendentes envolvidas na modulação e percepção da dor (GUEDES et al., 2018).

O desenvolvimento da sensibilização central através da hiperexcitabilidade neuronal, e neuroplasticidade associada a redução de mecanismos inibitórios, fazem da nocicepção um processo patológico potencialmente causador de fenômenos de *wind up* (WOOD; MILLER; MALFAIT, 2022). O estímulo contínuo de nocicepção da periferia até o SNC pode resultar em uma condição complexa resultante da interação de componentes inflamatórios, neuropáticos e funcionais, caracterizando a presença da dor mal adaptativa (MONTEIRO, 2020).

Figura 2 – Visão geral da transmissão da dor na osteoartrite (OA) e das suas vias de sinalização.



Fonte: YU et al. (2022). (A) Na presença de fatores estimulantes dolorosos como NGF, TNF α e IL-1 β , canais iônicos como TRPV1 e Nav1.7 são ativados para transmitir um sinal de dor e a expressão de CCL2 é aumentada para recrutar macrófagos. (B) Os corpos celulares dos nociceptores estão localizados no gânglio da raiz dorsal. A expressão aumentada de NLRP3, Wnt/ β -catenina, CCL2 e Wnt5a no DRG em estados de dor crônica. (C) Os sinais nociceptivos são transmitidos em uma sinapse central na medula espinhal através da liberação de uma variedade de neurotransmissores excitatórios, como glutamato, CGRP e substância P, que podem excitar os neurônios de projeção nociceptiva de segunda ordem.

Por possuir geralmente um caráter temporal crônico e mal adaptativo, a dor na OA geralmente tem apresentação clínica com um estado hiperalgésia e alodinia (MONTEIRO, 2023). Portanto, a osteoartrite tem potencial componente neuropático associado (EPSTEIN, 2020).

3.5 Diagnóstico da osteoartrite e avaliação de dor

Já é bem estabelecido que a OA em felinos é um grande desafio clínico que compete diversos aspectos, principalmente quando se trata de diagnóstico (DEABOLD, 2023). A avaliação clínica comportamental associada a exames complementares fazem parte da triagem ortopédica e neurológica que abrange as doenças articulares degenerativas ao qual a OA se insere (DEABOLD; MONTALBANO; MISCIOSCIA, 2023).

Felinos com osteoartrite podem apresentar uma variedade de sinais clínicos (GUNEW, 2008). Presença de efusão e/ou espessamento articular, crepitação e dor em resposta à palpação são preditores de alterações articulares importantes (DOWGRAY & COMERFORD, 2020).

O diagnóstico por imagem da OA em gatos pode ser realizado a partir de evidências radiográficas compreendendo sinais de lise óssea, osteófitos, efusão articular, alteração em osso subcondral e mineralização articular (DEABOLD; MONTALBANO; MISCIOSCIA, 2023). O diagnóstico através desta técnica é amplamente utilizado, mas só é conclusivo em estágios mais avançados (LEY 2021a).

Estudos mais atuais demonstram que a tomografia computadorizada promove uma avaliação superior a radiografia em casos de OA moderada quando ainda não há alteração macroscópica tão evidente. (LEY, 2021b). Portanto, o diagnóstico com esta técnica costuma ser mais rápido, levando a uma condução mais precoce do caso (LEY 2021a).

Para o paciente felino, fatores neuro endócrinos relacionados ao estresse estão diretamente relacionados ao comportamento e conseqüentemente com a percepção da dor (MONTEIRO, 2020). Portanto, mudanças como redução de apetite, áreas de alopecia por *grooming* excessivo, redução da socialização e vocalização e agitação são sinais clínicos observados em gatos com dor crônica (MONTEIRO & STEAGALL, 2019). Outras alterações como o distúrbio do sono também vêm sendo associados como indicadores de presença de dor neuropática em gatos (YAMAZAKI et al., 2021).

Apesar de serem alterações importantes de comportamento, grande parte dos tutores não sabem identificar que tais sinais são característicos de dor (GUNEW, 2008).

Devido ao fator comportamental ser o principal preditor na identificação da dor crônica, a sua identificação e manejo têm seus desafios (GRUEN et al., 2022). A falta de orientação dos tutores acerca da dor, assim como a ausência de prescrição analgesia após a alta hospitalar, fazem com que o papel Médico Veterinário seja extremamente importante no manejo analgésico dos gatos (STEAGALL, 2020).

Apesar da dificuldade na identificação da dor em felinos, a utilização das escalas de dor indicativas por espécie facilita o seu diagnóstico (ENOMOTO; LASCELLES; GRUEN, 2020) A utilização destas escalas resulta de forma quantitativa a presença e o grau de dor, sugerindo um valor mínimo para o início do manejo analgésico (GRUEN et al., 2022).

Para a espécie felina, as escalas validadas de avaliação de dor crônica para osteoartrite são: *Feline Musculoskeletal Pain Index* (FMPI) e *Feline Musculoskeletal Pain Screening Checklist* (Feline MiPSC) (MONTEIRO, 2020). Estas, utilizadas para monitoramento, podem oferecer um panorama de avaliação seriada, indicando melhora no grau de dor e resposta às medicações utilizadas (GRUEN et al., 2022).

Outras escalas utilizadas como a *Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing - Caretaker* (MICAT-C), a *Client-specific outcome measures e Health-related quality of life* (HRQoL) são moderadamente validadas mas ainda podem ser utilizadas e fazem correlação entre a dor e a qualidade de vida que o paciente está mantendo (GRUEN et al., 2022).

Para a dor crônica, os principais métodos de avaliação de triagem e diagnóstico são o exame físico, observação clínica e realização de fotos e vídeos do paciente para avaliar o comportamento em seu ambiente diário. (GRUEN et al., 2022). Porém, o método mais eficaz para monitoramento e avaliação da dor crônica em gatos são as escalas de dor, que se destacam principalmente pela identificação e manejo em conjunto com o tutor (MONTEIRO, 2020).

Estudos demonstram que a avaliação ortopédica, realizada por Médicos Veterinários, da dor crônica em gatos é pouco sensível. Ao contrário dos proprietários que avaliam seus animais ao longo do dia em seu ambiente habitual, os veterinários avaliam pontualmente um animal que está em um ambiente desconhecido e submetido ao estresse (GRUN; MYLES, LACELLES et al., 2021).

Tabela 1 – Principais ferramentas para avaliação de dor crônica (osteoartrite) em gatos (Adaptado de GRUEN et al., 2022) .

Ferramenta	Classificação da dor	Usuário	Grau de dificuldade	Propósito	Validação
Musculoskeletal Pain Screening Checklist (MiPSC) ⁰	Crônica (Osteoartrite)	Tutor	Simples	Monitoração	Validada
Feline Musculoskeletal Pain Index (FMPI) ¹	Crônica (Osteoartrite)	Tutor	Simples	Monitoração	Validada
Montreal Instrument for Cat Arthritis Testing - Caretaker (MICAT-C) ²	Crônica (Osteoartrite)	Tutor	Simples	Monitoração	Parcialmente validada
Client-specific outcome measures (CSOM) ³	Crônica (Osteoartrite)	Tutor	Moderada	Monitoração	Parcialmente validada
Health-related quality of life (HRQoL) ⁴	Crônica	Tutor	Simples	Monitoração	Parcialmente validada (Não específica para dor)

Adaptado de GRUEN et al. (2022).

Disponível em:

⁰<https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/>

¹<https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/>

²<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0168159117303271-mmc2.pdf>

³<https://cvm.ncsu.edu/research/labs/clinical-sciences/comparative-pain-research/clinical-metrology-instruments/>

⁴<https://www.newmetrica.com/vetmetrica-hrql/>

3.6 Tratamento farmacológico da dor na osteoartrite

A dor afeta a saúde e o bem estar do paciente felino, portanto, o estudo do seu tratamento envolvendo a espécie felina tem crescido nos últimos anos (STEAGALL, 2020). Apesar das limitações no manejo da dor em gatos, o avanço da medicina veterinária contemporânea principalmente relacionada a novos analgésicos e intervenções não farmacológicas, fazem do tratamento da dor parte da prática clínica diariamente (GRUEN et al., 2022).

A terapia e manejo da dor em felinos já não depende mais da extrapolação de estudos em cães. Trabalhos sobre escalas de dor específicas para gatos, assim como estudos acerca de farmacocinética e farmacodinâmica, enriqueceram a compreensão sobre o tratamento da dor nesta espécie (STEAGALL, 2020).

As recomendações atuais se baseiam em estratégias que incluem manejo de peso, exercício físico, terapia farmacológica e não farmacológica (GUNEW, 2008). Além desta terapêutica, por se tratar de uma dor com curso crônico e que geralmente está associada a outras comorbidades, o acompanhamento contínuo é feito através da reavaliação e revisão (GRUEN et al., 2022).

3.6.1 Opioides

A preocupação com o risco do abuso humano atrelada ao baixo potencial de metabolização por via oral faz dos opioides uma classe não recomendada para o controle da dor crônica. (GRUEN et al., 2022). Portanto, os trabalhos de recomendação terapêutica acerca do tema, mais especificamente da osteoartrite, indicam a utilização de classes como anti inflamatórios não esteroides (AINES), gabapentinoídes, antagonistas de NMDA, antidepressivos tricíclicos, canabinóides, anticorpos anti NGF e inibidores de serotonina (MONTEIRO, 2020).

3.6.2 Anti inflamatórios não esteroides (AINEs)

A terapia para redução de sintomas da OA em gatos é baseada na administração de AINES (BONECKA et al., 2023). Sua ação se deve principalmente à inibição das cicloxigenases (COX), interferindo na síntese de prostaglandinas, resultando em redução da inflamação e dor (KUKANICH et al. 2021). Apesar da descrição sobre toxicidade renal, hepática e gastrointestinal, a verdadeira incidência

não é conclusiva, principalmente em estudos com dose mínima efetiva. (GRUEN et al., 2022).

O AINE mais conhecido e prescrito por cirurgiões veterinários e ortopedistas é o meloxicam. Sua ação é mais seletiva para COX 2 e tem evidências de possuir grande segurança e eficácia em gatos com osteoartrite quando utilizado a longo prazo (MONTEIRO, 2020). Na literatura, o meloxicam é descrito como seguro em gatos com osteoartrite com uso crônico de 12 meses na dose de 0,01-0,03 mg/kg por via oral. Neste estudo não houve incidência de novas comorbidades ou prejuízos em doenças estáveis preexistentes, como diabetes mellitus, doença renal crônica e hipertireoidismo (GUNEW, 2008).

Outro estudo mais recente, utilizando pacientes felinos com osteoartrite e doença renal crônica estável associada, utilizou o meloxicam na dose de 0,02 mg/kg por via oral durante 6 meses. Após o período do estudo, observou-se a incidência de proteinúria e alterações gastrointestinais. Portanto, o seu uso é recomendado com cautela em pacientes com esta comorbidade (KUKANICH et al. 2021)

Para a terapia a longo prazo, estudos também demonstraram que o Robenacoxibe, um outro fármaco ainda mais seletivo COX-2, apresenta-se seguro para gatos mais idosos ou até mesmo com doença renal crônica (GRUEN et al., 2022). Apesar de ser realizado por um período curto de 6 semanas, uma vez que os gatos geralmente necessitam de um período mais prolongado, seu uso é recomendado para pacientes com OA como parte de uma terapia multimodal (MONTEIRO et al., 2019).

Além do meloxicam e robenacoxib, o carprofeno é outro AINE seletivo COX 2 que tem seu uso descrito em gatos, porém sua eliminação se dá de forma mais lenta na espécie, quando comparado com cães (STEAGALL, 2020). Portanto, ainda não existem muitos estudos sobre seu uso em gatos, especialmente no tocante à OA (ESPSTEIN, 2020).

3.6.3 Gabapentinoides

Por ser considerada uma condição mais complexa que a dor inflamatória de forma isolada, e possuir caráter neuropático, é necessário instituir outros fármacos condizentes com a fisiopatologia da dor na OA (BONECKA et al., 2023). A utilização de terapias farmacológicas com enfoque na redução da sensibilização central e

periférica tem tido mais espaço nos últimos anos devido ao seu potencial analgésico em síndromes que cursam com dor neuropática (EPSTEIN, 2020).

Os gabapentinoides são da classe dos anticonvulsivantes e tem como principal mecanismo de ação a redução da atividade dos canais de cálcio na fenda sináptica (GUEDES, 2018). Através desses mecanismos, fármacos desta classe como a gabapentina e pregabalina, fazem com que a transmissão de neurotransmissores no corno dorsal da medula, como o glutamato, seja reduzida, promovendo a hiperpolarização dos neurônios de segunda e terceira ordem, inibindo a sensibilização central (EPSTEIN, 2020).

Trabalhos com cães e humanos como modelo apontam uma queda na concentração plasmática da gabapentina quando utilizada a cada 6 horas na dose de 8 mg/kg com finalidade anti hiperalgésica. Em contrapartida, um estudo farmacocinético-farmacodinâmico em gatos demonstrou uma disponibilidade alta com administração de 10 mg/kg duas vezes ao dia por duas semanas, não havendo necessidade de escalonamento de doses como em outras espécies (ADRIAN et al., 2018).

Em outro estudo realizado por GUEDES et al. (2018) que correlacionou os efeitos analgésicos da gabapentina na dose supracitada, em felinos com OA e limitação em mobilidade, houve melhora no nível de atividades diárias e mobilidade que eram limitadas pela dor, segundo os tutores. O efeito adverso mais observado foi a sedação, o que corrobora com outros trabalhos que sugerem ocorrência concomitante de midríase, euforia e vômito (HOBBS, 2023). Além disso, em pacientes felinos com doença renal crônica, sugere-se a redução da dose dependendo do seu estadiamento segundo o *International Renal Interest Society* (IRIS) (EPSTEIN, 2020).

Apesar de ainda existirem poucas evidências sobre seu uso em gatos, acredita-se que a pregabalina apresenta mecanismo de ação semelhante à gabapentina (EPSTEIN, 2020). Devido a sua ligação na subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio voltagem dependentes, a pregabalina promove redução na liberação de neurotransmissores como glutamato, noradrenalina, serotonina, dopamina e substância P (CLARK; DOYLE; SHROEDER, 2017).

Em humanos, a sua utilização já é bem descrita em literatura, se mostrando eficaz no controle da dor neuropática (EPSTEIN, 2020). Em Medicina Veterinária, especificamente em espécies domésticas, a pregabalina cada vez mais têm sido

utilizada para o tratamento da dor neuropática apesar da escassez de estudos clínicos de apoio (CLARK; DOYLE; SHROEDER, 2017).

Estudos na espécie felina são escassos e ainda não possuem evidências de utilização para pacientes com osteoartrite (EPSTEIN, 2020). Os estudos até o presente momento envolvem a utilização da pregabalina em gatos como tratamento para dor neuropática de origem traumática (GOICH et al., 2019) e como ansiolítico e sedativo, com boa segurança e biodisponibilidade por via oral (LAMMINEN et al., 2022).

Apesar de estudos afirmarem a sua segurança por via oral em felinos, um caso descrito por CLARK, DOYLE & SHROEDER (2017) apontou uma relação de causalidade entre a aplicação tópica de pregabalina e a ocorrência de lesões necróticas de origem desconhecida após 7 dias de tratamento.

No estudo desenvolvido por LAMMINEN et al. (2022), foi apontada uma alta distribuição entre os tecidos, podendo indicar um resultado clínico mais rápido. Outra observação importante que corrobora com o estudo desenvolvido por Esteban et al. (2018), é um tempo de meia-vida mais lento da pregabalina quando comparada a gabapentina, ambos em felinos saudáveis, de aproximadamente. Apesar das descrições, ainda são necessárias evidências concretas sobre o uso da pregabalina em pacientes felinos com OA, relacionando sua ocorrência com as principais comorbidades e a sua utilização a longo prazo no controle da dor neuropática.

3.6.4 Canabinoides

O uso de canabinóides (CBD) na medicina veterinária ainda é limitado por questões legais e éticas (CORTEZ et al., 2023). O sistema canabinoide tem correlação com os mecanismos opioidérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, que sabidamente atuam na modulação da dor. Portanto, seus benefícios na redução da sensação dolorosa parecem promissores (Gruen et al. 2022).

Os principais receptores canabinóides são o CB1 (Ligado a inibição da sinalização nas vias da dor e efeitos psicoativos) e o CB2 que atua na modulação da dor aguda, crônica e neuropática, além de possuir efeitos anti inflamatórios e ligados ao sistema imunológico (CORTEZ et al., 2023). Dentre os sinais de intoxicação em felinos, observa-se alterações de consciência, ataxia, hipersalivação, vômito, diarreias

e convulsões, porém, a limitação de informações acerca do uso na espécie ainda dificulta o delineamento da sua segurança (JANECZEK et al., 2018)

O CBD tem sido alvo de estudos para o uso no controle de dor crônica em animais, especialmente para dor neuropática decorrente da OA (GUTIERREZ et al., 2022). Estudos com canabinóides já foram realizados em cães, buscando entender a ação na modulação da dor e inflamação da osteoartrite, mas sem muita eficácia quando utilizado em monoterapia. (CORTEZ et al., 2023).

Quando se trata do controle da dor na espécie felina, são necessários mais estudos sobre a ação dos canabinóides (GUTIERREZ et al., 2022). Os derivados da cannabis e seus sintéticos podem ser úteis no manejo multimodal da dor em cães e gatos devido a sua capacidade de prevenir a sensibilização periférica e central através da modulação de neurotransmissores como glutamato e substância P (CORTEZ et al., 2023).

De acordo com o único caso descrito até o presente momento, apresentado por GUTIERREZ et al. (2022), a utilização de *cannabis full spectrum*, em um gato com osteoartrite, promoveu um desfecho satisfatório com a utilização de 0,25 mg/kg PO q12h, na concentração de 18 mg/ml de CBD e 8 mg/ml de THC. Observou-se uma melhora no quadro do paciente, evoluindo positivamente o seu nível de atividades diárias. Houve redução de 38% nos escores de dor após 30 dias de uso, utilizando a escala validada, *Feline Musculoskeletal Pain Index* (FMPI).

3.6.5 Tramadol

O tramadol, um analgésico amplamente utilizado em humanos, tem se mostrado promissor no tratamento da OA) em gatos devido à sua ação analgésica e perfil de segurança aceitável (OLIVA et al., 2021). Seu mecanismo de ação envolve múltiplos alvos, incluindo a ativação de receptores μ -opioides e a inibição da receptação de monoaminas, como noradrenalina e serotonina. Além disso, o tramadol inibe receptores de neurotransmissores, como o receptor α 2-adrenérgico, e canais iônicos, como o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

A particularidade e afinidade da espécie felina em relação a este fármaco se dá pela sua alta biodisponibilidade por via oral (cerca de 93%) e potencial redução da sensibilização (GRUEN et al., 2022). Sua meia-vida no organismo da espécie é mais

lenta e as concentrações de M1 mais elevadas, quando comparado com a espécie canina (MONTEIRO et al., 2017).

Apesar de ser um medicamento com potencial analgésico, quando se trata do controle da dor crônica em humanos, ainda são poucos os estudos que relatam a eficácia medicamentosa nos gatos em relação ao controle de dor mal adaptativa (MONTEIRO et al., 2017). Boa parte dessa carência de estudos, se dá principalmente pela falta de evidências concentradas acerca dos mecanismos de ação do fármaco (EPSTEIN, 2020).

O que há de descrição a respeito, é a ação do tramadol através de duas vias. A primeira delas atuando através da produção do metabólito M1 (O-desmetiltramadol), que age na ativação de receptores μ -opioides, e outra através do aumento dos neurotransmissores inibitórios da dor e da receptação de serotonina e noradrenalina no sistema nervoso central (EPSTEIN, 2020; MONTEIRO et al., 2017).

Até então não existem dados que garantam a segurança, toxicidade ou titulação de dose para o uso do fármaco em gatos (Gruen et al., 2022). Além de possuir a desvantagem de ter baixa palatabilidade e baixa aceitação oral, o seu uso pode implicar em efeitos adversos como hipersalivação, midríase, sedação, euforia, alterações comportamentais, ataxia e existe um relato único de síndrome serotoninérgica (GRUEN et al., 2022; MONTEIRO et al., 2017). Mais estudos são necessários para poder de fato comprovar a eficácia da utilização do fármaco no tratamento da dor em gatos com OA.

Mais estudos são necessários para poder de fato comprovar a eficácia da utilização do fármaco no tratamento da dor em gatos com OA. Os estudos envolvendo esta terapia a longo prazo por se tratar de uma doença crônica, apesar de promover uma melhora na qualidade de vida, levantaram a presença importante dos efeitos adversos supracitados a partir de 5 dias de uso (GRUEN et al., 2022; OLIVA et al., 2021).

3.6.6 Amitriptilina

A amitriptilina é um dos fármacos que constitui a classe dos antidepressivos tricíclicos (ATCs) (EPSTEIN, 2020). Seu papel no mecanismo de inibição da dor se deve principalmente pela inibição da recaptção da serotonina e noradrenalina (MONTEIRO, 2020). Porém, efeitos como antagonismo de receptores NMDA, bloqueio de canais de cálcio e ação anti histamínica, anticolinérgica e antimuscarínica também fazem parte da modulação da dor, principalmente de caráter neuropático (EPSTEIN, 2020).

Em gatos, os estudos relacionados à amitriptilina permeiam principalmente a evolução clínica em casos de cistite idiopática felina, por se tratar de uma dor neuropática, demonstrando melhora clínica devido à redução da sensibilização central e modulação da dor (EPSTEIN, 2020). O que sugere que a adição desse medicamento no manejo de alguns casos de dor crônica refratária, apesar das evidências limitadas disponíveis, pode ser uma tentativa (MONTEIRO et al., 2022).

Outro fator se deve ao curto período de duração das terapias relatadas, de até 7 dias e obtendo resultados inconclusivos. Levando em consideração que em seres humanos, os estudos envolvendo analgesia tem duração recomendada de pelo menos 4 semanas, são necessários mais estudos envolvendo a eficácia da amitriptilina a longo prazo (MONTEIRO et al., 2022). Além disso, são necessários trabalhos congruentes que demonstrem a segurança, toxicidade e titulação de dose em gatos com dor neuropática (EPSTEIN, 2020).

Os efeitos adversos da amitriptilina incluem ganho de peso, sedação, redução da higiene e sabor amargo não palatável para gatos (MONTEIRO, 2020). Outra consideração importante é a contraindicação da utilização da amitriptilina em conjunto com medicamentos que promovem a recaptção de serotonina e noradrenalina, como o tramadol, sob o risco de apresentar síndrome serotoninérgica (EPSTEIN, 2020).

A amantadina tem uma meia vida relativamente curta em gatos após administração oral ($5,4 \pm 0,8$ h). A êmese foi o principal efeito adverso apresentado no estudo. Em comparação com estudos de mesma finalidade terapêutica, envolvendo tramadol e gabapentina, a utilização da amantadina apresentou menos efeitos colaterais no manejo sintomático da OA em gatos mais velhos. (SHYPLEY et al., 2020)

3.6.7. Antagonistas de NMDA

a) Amantadina

A amantadina, originalmente era utilizada para o tratamento de humanos com influenza (SHIPLEY et al., 2020). Por ser equivalente oral à cetamina, demonstrou ser útil para o tratamento da dor crônica da osteoartrite (GRUEN et al., 2022). Por ser um antagonista dos receptores NMDA no CDME, a amantadina desempenha um importante papel no tratamento da dor neuropática atuando principalmente na redução da sensibilização central, através da inibição e prevenção da alodinia e hiperalgesia (SHYPLEY et al., 2020).

A amantadina tem uma meia vida relativamente curta em gatos após administração oral ($5,4 \pm 0,8$ h) (SIAO, 2011). A êmese foi o principal efeito adverso apresentado no estudo descrito por SHYPLEY et al. (2020), com a utilização da dose de 5 mg/kg PO q24h. Em comparação com estudos de mesma finalidade terapêutica, envolvendo tramadol (GUEDES, 2018) e gabapentina (GUNEW; MENRATH; MARSHALL, 2008), a utilização da amantadina apresentou menos efeitos colaterais no manejo sintomático da OA em gatos mais velhos (SHYPLEY et al., 2020).

b) Cetamina

A cetamina é um anestésico dissociativo da classe dos antagonistas NMDA de uso hospitalar. Sua ação se dá principalmente a redução do tempo de abertura e frequência deste receptor e conseqüentemente reduz o influxo de cálcio para o meio intracelular (EPSTEIN, 2020). Por ser um dos principais fármacos a atuar na sensibilização central, a cetamina tem potencial efeito modulador da dor, prevenindo a alodinia e a hiperalgesia (COHEN et al., 2018).

O uso da cetamina em felinos já é descrito (AMBROS & DUKE, 2013). Porém, a utilização em infusão contínua no tratamento da dor crônica relacionado à osteoartrite é delineada em humanos (COHEN et al., 2018). Contudo, devido a sua capacidade de poupar opioides e segurança na utilização em pacientes com risco de dor mal adaptativa, o uso veterinário é recomendado inclusive para dor refratária na OA, como relatado por EPSTEIN (2020). Apesar de ser um tratamento promissor para

tratamento da dor em gatos, ainda não existem diretrizes concretas para a sua utilização na dor crônica em pacientes felinos com OA (EPSTEIN, 2020).

3.6.8 Inibidores de recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina-Norepinefrina (SNRIs), como a fluoxetina e duloxetina, aumentam a concentração de neurotransmissores inibitórios, como a serotonina e noradrenalina, na fenda sináptica do CDME. Na espécie felina, a fluoxetina já é utilizada para transtornos comportamentais em gatos. A duloxetina, por sua vez, apenas em humanos, tem indicação para dor neuropática (incluindo a osteoartrite) (EPSTEIN, 2020).

Segundo estudo descrito por PUGH et al. (2013) sobre a ingestão acidental de SNRIs mostrou em gatos efeitos adversos de alterações gastrointestinais, SNC, de sistema cardiovascular e hipertermia. Devido ao seu potencial para tratamento de dor neuropática, são necessários estudos envolvendo os inibidores de recaptação, podem ser uma classe segura se houver delineação de dados farmacocinéticos, titulação de dose e eficácia em pacientes felinos (EPSTEIN, 2020).

3.6.9 Frunevetmab

O Frunevetmab é um anticorpo monoclonal desenvolvido especificamente para gatos e comercializado como Solensia (Zoetis) (HOBBS, 2023). Ele atua neutralizando o fator de crescimento neural (NGF), que é um elemento chave no curso da dor na OA (GRUEN et al., 2022). Portanto, seu efeito mais inovador é a atuação na sensibilização periférica, e não na inflamação diretamente (EPSTEIN, 2020).

Segundo EPSTEIN (2020), o NGF contribui para a ocorrência da sensibilização central e periférica através do aumento da excitabilidade dos nociceptores, degranulação de mastócitos, liberação de mediadores pró inflamatórios e proalgesicos e brotamento de novas terminações nervosas. Portanto, este fator tem expressão aumentada em inflamação crônica (incluído na osteoartrite), no sistema nervoso central e periférico (ENOMOTO et al., 2019).

Na terapia da OA em felinos, o Frunevetmab é relatado como seguro no uso a longo prazo (SHYPLEY et al.). Por ter sido desenvolvido a partir de uma proteína farmacocineticamente favorável para gatos, tem descrição de segurança na espécie em 14 vezes a dose terapêutica (GRUE et al., 2021). Seu efeito máximo é obtido em até 3 dias (intervalo, 1,9–4,3 dias), possui meia-vida plasmática de 9 dias (intervalo, 7–15 dias) e concentrações plasmáticas foram detectadas em 42 dias (GRUEN; MYERS; LACELLES, 2021).

Em um estudo controlado por placebo, foi demonstrado um efeito analgésico com aplicações subcutâneas mensais em gatos com dor decorrente de doença articular degenerativa, obtendo efeitos adversos mínimos (GRUEN et al., 2021). Estes dados corroboram com um estudo piloto desenvolvido por GEARING et al., (2016) in vivo e in vitro que apontou a eficácia e segurança no controle da dor em gatos com OA, com o uso durante 6 semanas.

Em um estudo clínico multicêntrico mais recente controlado por placebo desenvolvido por GRUEN, MYERS & LACELLES (2021), foi observado um efeito analgésico positivo. O trabalho desenvolvido com 126 gatos de 12 a 13 anos, com dor associada à DJD, obteve eficácia no controle da dor na OA e efeitos colaterais mínimos. Este estudo avaliou a eficácia do Frunevetmab através das escalas FMPI e *Client-specific outcome measures* (CSOM) em associação com a acelerometria, monitorando a atividade dos pacientes felinos com OA utilizados no estudo.

A maioria dos efeitos adversos observados no uso do anticorpo monoclonal durante 56 dias foram relacionados a problemas digestivos (com frequência semelhante entre o grupo com frunevetmab e placebo) e distúrbios de pele (majoritariamente associados da acelerometria e não ao local da injeção. Durante o período proposto, não foram observadas alterações potenciais de efeitos renais, porém, o autor esclarece que são necessários mais estudos com a utilização a longo prazo, para garantir a segurança do seu uso prolongado (GRUEN; MYERS; LACELLES, 2021)

Tabela 2. Sugestão de doses para o tratamento de do neuropática em felinos, adaptável para analgesia em osteoartrite.

Fármaco	Dose	Recomendação															
Amantadina	3-5 mg/kg PO, SID-BID	Faltam trabalhos sobre toxicidade, seguridade, titulação e estudos clínicos em gatos.															
Amitriptilina	0,5-2 mg/kg PO, SID	Risco de síndrome serotoninérgica com uso concomitante de fármacos de mesmo mecanismo de ação.															
Gabapentina	Início com 3-5 mg/kg PO BID e evolução para 8-10 mg/kg	Modificação da dose para pacientes DRC:															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Estagio IRIS</th> <th>Creatinina (mg/dl)</th> <th>Dose e frequência</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IRIS 1</td> <td><1,6</td> <td>5 mg/kg BID</td> </tr> <tr> <td>IRIS 2</td> <td>1,6-2,8</td> <td>3 mg/kg BID</td> </tr> <tr> <td>IRIS 3</td> <td>2,8-5,0</td> <td>2 mg/kg BID</td> </tr> <tr> <td>IRIS 4</td> <td>>5,0</td> <td>1 mg/kg BID-EOD</td> </tr> </tbody> </table>	Estagio IRIS	Creatinina (mg/dl)	Dose e frequência	IRIS 1	<1,6	5 mg/kg BID	IRIS 2	1,6-2,8	3 mg/kg BID	IRIS 3	2,8-5,0	2 mg/kg BID	IRIS 4	>5,0	1 mg/kg BID-EOD
		Estagio IRIS	Creatinina (mg/dl)	Dose e frequência													
		IRIS 1	<1,6	5 mg/kg BID													
		IRIS 2	1,6-2,8	3 mg/kg BID													
		IRIS 3	2,8-5,0	2 mg/kg BID													
IRIS 4	>5,0	1 mg/kg BID-EOD															
Ketamina	<u>INFUSÃO CONTÍNUA</u> 2-5 mcg/kg/min por 4 h diárias por 4 dias seguidos 2 mcg/kg/min por 3 dias	Doses de ketamina em infusão contínua não são bem estabelecidas para gatos.															
Pregabalina	1-2 mg/kg PO BID	-															
Tramadol	1-3 mg/kg PO BID	Risco de síndrome serotoninérgica com uso concomitante de fármacos de mesmo mecanismo de ação.															
Anticorpo monoclonal Anti-NGF	0,4-0,8 mg/kg uma vez ao mês	-															
Canabinoides	-	Faltam trabalhos sobre toxicidade, seguridade, titulação e estudos clínicos em gatos para estabelecer uma sugestão de doses.															
Duloxetina e outros inibidores da receptação de serotonina	-	Faltam trabalhos sobre toxicidade, seguridade, titulação e estudos clínicos em gatos para estabelecer uma sugestão de doses.															

PO: Via oral; SID: Uma vez ao dia; BID: Duas vezes ao dia; EOS: Em dias intermitentes; IRIS: *International Renal Interest Society*.

Fonte: Adaptado de Epstein (2020).

4. Terapias não farmacológicas

Concomitante com a terapia medicamentosa no tratamento da OA em felinos, a medicina veterinária também lança mão de terapias adjuvantes na modulação e recuperação do paciente. Dentre as principais, cabe ressaltar as mais comumente associadas, como otimização de peso e modulação dietética, exercícios e terapia de reabilitação, modificação ambiental, acupuntura e até mesmo intervenção cirúrgica.

4.1 Otimização de peso e manejo dietético

Apesar de não ser um grande fator de risco causador da OA, a obesidade, que afeta cerca de 14% dos gatos idosos, piora a progressão da doença. (GRUEN et al., 2022). O tecido adiposo em excesso, além de promover uma sobrecarga nas articulações afetadas, também pode contribuir sistemicamente através da liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos (ROHM et al., 2022).

Portanto, a otimização do peso e manejo dietético são terapias essenciais e complementares. A introdução de dietas com restrição calórica adequadas e adição de nutracêuticos que auxiliam no alívio de sintomas da doença, como o ômega-3 podem contribuir para o tratamento clínico e analgésico da OA (GRUEN et al., 2022; BENNET et al., 2012).

4.2 Reabilitação

Apesar da escassez de estudos comprobatórios da eficácia da terapia de reabilitação na medicina veterinária, a garantia na medicina humana acaba sugerindo a alta probabilidade e veracidade na veterinária também. Em alguns casos ou na maioria deles, se faz necessário o auxílio desse tratamento adjuvante, através de exercícios que abrangem técnicas manuais, modalidades de tratamento, e exercícios terapêuticos (GRUEN et al., 2022).

Dentre estas ferramentas, podem ser citadas a terapia a laser, terapia com ondas de choque, massagem e até mesmo hidroterapia. Estas terapias devem estar

incluídas no plano de tratamento de pacientes que sofrem de dor aguda ou crônica, visando o seu bem-estar (GRUEN et al., 2022).

A vantagem da terapia de reabilitação é a sua facilidade e versatilidade, envolvendo algumas técnicas que podem ser ensinadas ao proprietário do animal para realização no conforto de sua casa, o que diminui mais ainda o estresse do paciente e melhorando seu humor (BENNET et al., 2012).

4.3 Enriquecimento ambiental

Outro adjuvante que caminha junto com todas as terapias alternativas já citadas é a modificação ou enriquecimento ambiental que, nada mais é do que modificações ambientais que são capazes de melhorar o bem-estar físico e mental do animal e também auxiliar na redução do estresse (STEAGALL et al., 2022). Tais modificações podem incluir a diminuição de ruídos, conforto na hora de dormir, ou apenas um lugar para se esconder, em se tratando de gatos. É uma modalidade adaptativa que pode ser realizada tanto em âmbito hospitalar quanto na própria casa do proprietário (GRUEN et al., 2022).

Em se tratando particularmente da espécie felina, vale ressaltar suas variabilidades comportamentais, que envolvem diretamente as diferenças de manejos (ambientais, psicológicos e terapêuticos) exigidas por esses animais. Gatos são animais que necessitam de tratamentos que envolvam e abranjam a parte emocional, principalmente a consideração do vínculo humano-gato (ELLIS, 2009).

Deve-se evitar criar interações ou memórias negativas, como medicamentos de sabores desagradáveis, erros de manejo físico, excesso de contenção ou mudanças de rotinas, saídas excessivas de casa. Alguns exemplos básicos de manejos são a utilização de feromônios, erva-do-gato, musicoterapia específica para gatos, arranhadores, escovação, entre outros diversos incluídos no manejo “*cat-friendly*” (GRUEN et al., 2022).

4.4 Acupuntura

Uma das terapias alternativas mais conhecidas é a prática da acupuntura, sendo útil tanto na medicina humana, quanto na veterinária. Já existem relatos da sua utilidade no tratamento de dor pós-operatória de ovariohisterectomia e auxiliar casos

de doenças do disco intervertebral (GRUEN et al., 2022). Diversos estudos em seres humanos já comprovaram a eficácia da acupuntura no manejo multimodal da dor (TU et al., 2021), porém, quando se trata de OA em cães e gatos, ainda há a necessidade de mais trabalhos sobre o tema (GRUEN et al., 2022).

4.5 Tratamentos intervencionistas

Por último, vale citar que existe a opção de terapia intervencionista cirúrgica, que diz respeito a técnicas de substituição de quadril, artrodese (raramente utilizada em gatos), desbridamento de articulação e remoção de corpos osteocondrais e irrigação salina de articulações. Apesar de serem técnicas já conhecidas, são pouco utilizadas quando se trata da espécie felina, uma vez que estudos apontam resultados negativos com o uso de algumas delas e ainda há escassez de estudos na área (BENNET et al., 2012).

A utilização de infiltrações articulares pode ser útil quando a dor crônica ainda se limita em algumas áreas específicas ou quando o paciente é refratário à terapia usual. A utilização de corticosteroide, ácido hialurônico e plasma rico em plaquetas são terapias já utilizadas em humanos, alguns com relatos de tratamento da osteoartrite em cães, com resultados promissores para controle de dor e manejo da OA (EPSTEIN, 2020).

Um estudo utilizando infiltração articular de plasma rico em plaquetas em 20 cães se mostrou eficaz na melhora da dor e de escores de funcionalidade por um período prolongado (ALVES; SANTOS; JORGE 2021). Outro estudo demonstrou melhora também no quadro de dor de osteoartrite com a mesma técnica, em 5 cães refratários as terapias usuais medicamentosas e não farmacológicas. (CATARINO et al. 2020). Apesar da ausência de estudos utilizando gatos para esta finalidade, os trabalhos apresentados em cães são muito recentes, e promissores com abordagem mais intervencionista em casos complexos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, podemos afirmar que o tratamento da dor crônica, mais especificamente voltada para a osteoartrite na espécie felina, é de difícil entendimento e manejo. Boa parte das complicações existentes se deve à particularidade da

espécie, cuja diferenciação se dá desde o comportamento até a manifestação de dor. Devido a demonstrações subclínicas e as vezes discretas de dor, os felinos já carregam o grande desafio do diagnóstico, podendo ter influência direta de seu proprietário, que muitas vezes desconhece tais conceitos patológicos ou não sabem identificar no convívio diário.

Em se tratando de diagnósticos atuais e novos na medicina veterinária, mais estudos se fazem necessário tanto para avaliação da dor, quanto para o tratamento nos felinos, uma vez que a farmacologia na espécie também apresenta diferenciações e por vezes os mecanismos de ação de fármacos de uso comum são pouco elucidados.

REFERÊNCIAS

ASHWELL, M. et al. Characterization of gene expression in naturally occurring feline degenerative joint disease-associated pain. **Veterinary journal (London, England: 1997)**, v. 243, p. 42–47, 2019.

ADRIAN, D. et al. Robenacoxib shows efficacy for the treatment of chronic degenerative joint disease-associated pain in cats: a randomized and blinded pilot clinical trial. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 2021.

DEABOLD, K.; MONTALBANO, C.; MISCIOSCIA, E. Feline osteoarthritis management. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 53, n. 4, p. 879–896, 2023.

RAJA, S. N. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, 2020.

BENNETT, D.; ZAINAL ARIFFIN, S. M. BT; JOHNSTON, P. Osteoarthritis in the cat: 1. How common is it and how easy to recognise? **Journal of feline medicine and surgery**, v. 14, n. 1, p. 65–75, 2012.

COHEN, S. P. et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American society of regional anesthesia and pain medicine, the American academy of pain medicine, and the American society of anesthesiologists. **Regional anesthesia and pain medicine**, p. 1, 2018.

CLARK, L.; DOYLE, R. S.; SHROEDER, S. Skin lesions following pregabalin administration in a cat. **Veterinary anaesthesia and analgesia**, v. 44, n. 2, p. 383–385, 2017.

MENCALHA, R. **ABORDAGEM CLÍNICA DA DOR CRÔNICA EM CÃES E GATOS – IDENTIFICAÇÃO E TRATAMENTO**. 1ª ed. [s.l.] MedVep, 2019.

DOWGRAY, N.; COMERFORD, E. Feline musculoskeletal ageing: How are we diagnosing and treating musculoskeletal impairment? **Journal of feline medicine and surgery**, v. 22, n. 11, p. 1069–1083, 2020.

MONTEIRO, B. P. Feline chronic pain and osteoarthritis. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 50, n. 4, p. 769–788, 2020.

ELLIS, S. L. H. Environmental enrichment: Practical strategies for improving feline welfare. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 11, n. 11, p. 901–912, 2009.

FANTONI, D. **Tratamento da Dor na Clínica de Pequenos Animais**. [s.l.] Elsevier, 2011.

LAMMINEN, T. et al. Pharmacokinetics of single and repeated oral doses of pregabalin oral solution formulation in cats. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 45, n. 4, p. 385–391, 2022.

GUILLOT, M. et al. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the cat brain: A feasibility study to investigate osteoarthritis-associated pain. **Veterinary journal (London, England: 1997)**, v. 204, n. 3, p. 299–303, 2015.

LEY, C. et al. Acetabular margin changes in feline hip joints. – Implications for radiologic diagnosis and development of osteoarthritis. **Research in veterinary science**, v. 137, p. 243–251, 2021a.

GRUEN, M. E. et al. Frunevetmab, a felinized anti-nerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of pain from osteoarthritis in cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 35, n. 6, p. 2752–2762, 2021.

GUNEW, M. N.; MENRATH, V. H.; MARSHALL, R. D. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 10, n. 3, p. 235–241, 2008.

GRUEN, M. E. et al. 2022 AAHA pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 58, n. 2, p. 55–76, 2022.

GEARING, D. P. et al. In vitro and in vivo characterization of a fully felinized therapeutic anti-nerve growth factor monoclonal antibody for the treatment of pain in cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 30, n. 4, p. 1129–1137, 2016.

ENOMOTO, M. et al. Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. **The veterinary record**, v. 184, n. 1, p. 23, 2019.

GRUEN, M. E.; MYERS, J. A. E.; LASCELLES, B. D. X. Efficacy and safety of an anti-nerve growth factor antibody (frunevetmab) for the treatment of degenerative joint disease-associated chronic pain in cats: A multisite pilot field study. **Frontiers in veterinary science**, v. 8, p. 610028, 2021.

GOICH, M. et al. Multimodal analgesia for treatment of allodynia and hyperalgesia after major trauma in a cat. **JFMS open reports**, v. 5, n. 1, p. 2055116919855809, 2019.

JANECZEK, A. et al. Marijuana intoxication in a cat. **Acta veterinaria scandinavica**, v. 60, n. 1, 2018.

- LEY, C. J. et al. Computed tomography is superior to radiography for detection of feline elbow osteoarthritis. **Research in veterinary science**, v. 140, p. 6–17, 2021b.
- BONECKA, J. et al. Knee joint osteoarthritis in overweight cats: The clinical and radiographic findings. **Animals: an open access journal from MDPI**, v. 13, n. 15, p. 2427, 2023.
- KLEIN, B. G. **Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology**. 6. ed. [s.l.] Elsevier, 2020.
- KUKANICH, K. et al. Effects of low-dose meloxicam in cats with chronic kidney disease. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 23, n. 2, p. 138–148, 2021.
- ENOMOTO, M.; LASCELLES, B. D. X.; GRUEN, M. E. Development of a checklist for the detection of degenerative joint disease-associated pain in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 22, n. 12, p. 1137–1147, 2020.
- LANGLEY-HOBBS, S. Update on diagnosing and managing osteoarthritis in cats. **In practice**, v. 45, n. 10, p. 594–608, 2023.
- SELF, I. **BSAVA Guide to PAIN MANAGEMENT in Small Animal Practice**. 1^a ed. [s.l.] BSAVA, 2019.
- STEAGALL, P. V. Analgesia: What makes cats different/challenging and what is critical for cats? **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 50, n. 4, p. 749–767, 2020.
- STEAGALL, P. V. et al. 2022 ISFM consensus Guidelines on the management of acute pain in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 24, n. 1, p. 4–30, 2022.
- EPSTEIN, M. E. Feline neuropathic pain. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 50, n. 4, p. 789–809, 2020.
- MONTEIRO, B. et al. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats with chronic kidney disease: from controversy to optimism. **The journal of small animal practice**, v. 60, n. 8, p. 459–462, 2019.
- SIAO, K. T. et al. Pharmacokinetics of amantadine in cats: Amantadine pharmacokinetics in cats. **Journal of veterinary pharmacology and therapeutics**, v. 34, n. 6, p. 599–604, 2011.

OLIVA, A. et al. Clinical pharmacology of tramadol and tapentadol, and their therapeutic efficacy in different models of acute and chronic pain in dogs and cats. **Journal of advanced veterinary and animal research**, v. 8, n. 3, p. 404, 2021.

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.

MONTEIRO, B. P. et al. 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. **The journal of small animal practice**, v. 64, n. 4, p. 177–254, 2023.

BUŁDYŚ, K. et al. What do we know about nociplastic pain? **Healthcare (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 12, p. 1794, 2023.

PUENTE, B. R. **Dolor crónico en el perro**. [s.l.] SERVET, 2017.

ROHM, T. V. et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. **Immunity**, v. 55, n. 1, p. 31–55, 2022.

WOOD, M. J.; MILLER, R. E.; MALFAIT, A.-M. The genesis of pain in osteoarthritis: Inflammation as a mediator of osteoarthritis pain. **Clinics in geriatric medicine**, v. 38, n. 2, p. 221–238, 2022.

TU, J.-F. et al. Efficacy of intensive acupuncture versus sham acupuncture in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. **Arthritis & rheumatology**, v. 73, n. 3, p. 448–458, 2021.

YU, H. et al. Osteoarthritis pain. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 9, p. 4642, 2022.

ALVES, J. C.; SANTOS, A.; JORGE, P. Platelet-rich plasma therapy in dogs with bilateral hip osteoarthritis. **BMC veterinary research**, v. 17, n. 1, p. 207, 2021.

CATARINO, J. et al. Treatment of canine osteoarthritis with allogeneic platelet-rich plasma: review of five cases. **Open veterinary journal**, v. 10, n. 2, p. 226–231, 2020.

YAMAZAKI, A. et al. Utility of a novel activity monitor assessing physical activities and sleep quality in cats. **PloS one**, v. 15, n. 7, p. e0236795, 2020.