



## USO DE CITRATO DE MAROPITANT COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DOR AGUDA USE OF MAROPITANT CITRATE AS A COADJUVANT IN THE TREATMENT OF ACUTE PAIN

Adriane Hertel<sup>1</sup>, João Luiz Androukovtich<sup>2</sup>

1 Acadêmica do 10º período do Curso de Medicina Veterinária

2 Professor Doutorando do Curso de Medicina Veterinária

### Resumo

**Introdução:** Avaliar a dor que os animais sentem, bem como a capacidade deles em lidar com ela é complexa. O citrato de maropitant apresenta efetividade como coadjuvante no controle da dor aguda e também como antiemético. Embora o tratamento da dor seja cada vez mais emergente e popular, pouco se tem a respeito do citrato de maropitant associado à analgesia. **Objetivo:** Atrair a atenção para a importância de estudos colaborativos das bases biológicas da dor e sua relação com a clínica psiquiátrica veterinária. **Métodos:** Foram considerados os trabalhos científicos publicados do ano de 2000 até o presente momento e, para a seleção dos trabalhos a serem utilizados, foram considerados aspectos como relevância e aprofundamento no tema. **Referencial teórico:** Durante todo o período de vida, os animais defrontam-se com situações desafiadoras e estressantes que são capazes de desencadear respostas neuroendócrinas complexas, levando a ajustes no comportamento e na fisiologia, a fim de maximizar a probabilidade de sobrevivência. A dor pode alterar a funcionalidade cerebral, modificando estratégias de enfrentamento do indivíduo e influenciar na qualidade de vida. **Considerações finais:** O conhecimento acerca da neuroanatomia, neurofisiologia e do conceito de bem-estar animal pode renovar a atenção para esse sistema complexo e promover uma possível estratégia para o tratamento de condições dolorosas.

**Palavras-chave:** dor; sofrimento animal; bem-estar.

### Abstract

**Introduction:** Assessing the pain that animals feel as well as their ability to deal with it is complex. Maropitant citrate is effective as an adjunct in the control of acute pain and also as an antiemetic. Although pain management is increasingly emerging and popular, little is known about maropitant citrate associated with analgesia. **Objective:** To draw attention to the importance of collaborative studies of the biological basis of pain and its relationship with the veterinary psychiatric clinic. **Methods:** scientific works published from the year 2000 to the present were considered, for the selection of works to be used, aspects such as relevance of deepening on the subject were considered. **Theoretical framework:** Throughout their life span, animals are faced with challenging and stressful situations that are capable of triggering complex neuroendocrine responses, leading to adjustments in behavior and physiology in order to maximize the probability of survival. Pain can alter brain functionality, modifying the individual's coping strategies and influencing quality of life. **Final considerations:** Knowledge about neuroanatomy, neurophysiology and the concept of animal welfare can renew attention to this complex system, and promote a possible strategy for the treatment of painful conditions.

**Keywords:** pain; animal suffering; welfare.

**Contato:** adrianehertel1@gmail.com

### Introdução

A dor aguda é consequência de um evento traumático abrupto e breve, como um procedimento cirúrgico, trauma ou inflamação, sendo caracterizada como um sinalizador, por meio de neurotransmissão ao córtex cerebral, de que há uma injúria tecidual. Podem ainda ser observados sinais fisiológicos, como a vasoconstrição periférica, a elevação da pressão sanguínea, alteração da frequência respiratória e elevada frequência cardíaca (SALIBA *et al.*, 2011; KLAUMANN *et al.*, 2008).

Williams e Craig (2016) apontaram e propuseram que a dor seria baseada em “uma experiência angustiante associada a dano tecidual real ou potencial com componentes sensoriais, emocionais, cognitivos e sociais” (p. 2422). Fisiologicamente, a dor é considerada como uma forma de sinalização de uma lesão, que tem como consequência o desencadear de reações protetivas, sendo uma importante função de defesa.

Desta forma, tem-se que a dor não é apenas a sensação desagradável, mas se trata de uma complexa modalidade sensorial essencial para sobrevivência.

Avaliar o grau da dor que os animais sofrem, bem como a habilidade deles em lidar com a dor é extremamente difícil (MATHEWS, 2000). A avaliação da dor depende de análises e de interpretações comportamentais feitas por um ou por mais observadores, ela é resultado do uso de métodos e escalas desenvolvidos para produzirem resultados cada vez mais objetivos.

Com o intuito de melhorar o tratamento dos animais, a avaliação da dor aguda cirúrgica e traumática em cães e em gatos tem recebido atenção crescente por parte de pesquisadores e professores (GAYNOR; MUIR III, 2009).

Assim, é atribuído ao processo algico pós-operatório um período penoso de recuperação, visto que os animais demoram a alimentar-se de forma correta, gerando perda de peso, catabolismo proteico, automutilação, depressão do perfil

imunológico. Esses comportamentos causam retardo do processo de cicatrização e predispõe o animal a complicações infecciosas (GAYNOR; MUIR III, 2009).

O citrato de maropitant apresenta efetividade como coadjuvante no controle da dor aguda, bem como antiemético. Este fármaco foi desenvolvido para ser utilizado no tratamento de náuseas e episódios eméticos agudos e induzidos por movimento em cães (PUENTE-REDONDO *et al.*, 2007; SEDLACEK *et al.*, 2008). Porém, estudos demonstram a apresentação desse fármaco com efeitos inibitórios da substância P, confirmando a ação deste neurotransmissor nas vias nociceptivas, mediada por receptores NK-1 (BOSCAN *et al.*, 2011; ALVILLAR *et al.*, 2011).

A procura por animais domésticos cresce diariamente e, por consequência, tem-se um aumento da preocupação dos homens com a saúde e bem-estar desses indivíduos. Durante procedimentos cirúrgicos em seus animais, os tutores possuem como principais necessidades a redução da dor e o restabelecimento dos animais de maneira mais rápida possível (TOMAZELI, 2017).

A dor envolve reações fisiológicas complexas, com manifestações autonômicas e psicológicas que levam à imunossupressão, à diminuição da perfusão tissular, ao aumento do consumo de oxigênio, do trabalho cardíaco, ao espasmo muscular, à alteração da mecânica respiratória e à liberação dos hormônios do “estresse”. A incidência e a intensidade da dor dependem de características individuais, do tipo de operação e da qualidade do tratamento instituído (BASSANEZI; OLIVEIRA FILHO, 2006).

Sendo o profissional responsável pela saúde e pelo bem-estar dos animais, é obrigação dos médicos veterinários prevenir a dor e proporcionar o alívio do sofrimento dos animais que estiverem a seus cuidados (FANTONI, 2012). Alguns fatores podem explicar a relutância no uso dos analgésicos por parte dos médicos veterinários, como o desconhecimento dos benefícios fisiológicos da analgesia, a falta de familiarização com os analgésicos a serem utilizados para cães e gatos e o medo de que a utilização de agentes potentes leve a quadros graves de dependência química, depressão respiratória e/ou problemas gastrintestinais (FANTONI *et al.*, 2000).

O citrato de maropitant se trata de um antagonista seletivo dos receptores da neurocinina-1 (NK1), que bloqueia a ação da substância P tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. O medicamento foi desenvolvido para se obter um efeito antiemético de ação importante e fundamental para profissionais da área de medicina veterinária. Esse receptor também está envolvido com a fisiopatologia da dor e, desta forma, é também utilizado como adjuvante anestésico em cães e gatos (BOSCAN *et al.*, 2011)

Marquez *et al.* (2015) realizaram um estudo comparativo entre o uso da morfina e do maropitant, como um pré-anestésico, para OSH em cadelas. Maropitant, por se tratar de um potente antiemético, reduz a náusea pós-operatória e pode ser adequado como agente pré-anestésico. Esse fármaco tem, ainda, capacidade potencial para diminuir a dor visceral, que chega por vias nervosas às estruturas do cérebro envolvidas na nocicepção e no processamento da dor.

Desta maneira, embora o tratamento da dor seja cada vez mais emergente e popular no campo da medicina veterinária, pouco se tem a respeito do uso do citrato de maropitant associado à analgesia. Por ser um tema em ascensão, estudos comparativos são necessários sobre o assunto, para que profissionais da área da medicina veterinária, como generalistas, estudantes de graduação ou até mesmo especialistas em anestésias, cirurgias e pesquisadores possam ter, possivelmente, o fármaco como coadjuvante analgésico.

Portanto, diversos autores destacam que os animais são considerados seres sencientes. Experiências emocionais intensas e estressantes, como aquelas decorrentes de processos dolorosos, podem desencadear mecanismos neurobiológicos complexos que, caso se tornem crônicos, poderão resultar em consequências deletérias físicas e emocionais (BROOM; MOLENTO, 2004).

As principais mudanças comportamentais nos animais relacionadas à dor crônica são: solicitação de carinho constante ou tendência ao isolamento e/ou agressividade; decúbito; arqueamento de corpo; inapetência; claudicação; dificuldade de pular, correr ou andar; diminuição da autolimpeza; automutilação, lambedura excessiva e vocalização (HARDIE, 2002).

O médico veterinário precisa ter o domínio técnico do alívio da dor, uma vez que se trata de uma questão psico-neuro-endócrina que afeta diversos sistemas. Essa revisão tem como objetivo motivar clínicos veterinários ao estudo das emoções, consequências físicas e tratamentos aplicados aos processos dolorosos do seu paciente.

## **Materiais e Métodos**

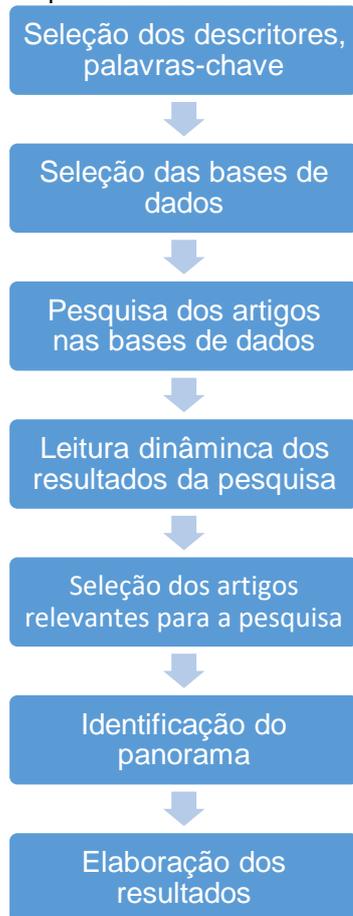
Para esta pesquisa bibliográfica, foram utilizados livros, dissertações, teses e artigos científicos selecionados através de busca nas seguintes bases de dados: Sciello e PubMed.

Foram considerados os trabalhos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Deu-se preferência para os trabalhos publicados do ano de 2000 até 2022. Os trabalhos utilizados de anos anteriores a esse se fizeram necessário pela sua relevância dentro do tema.

A Figura 1 – Esquema de delineamento da pesquisa, apresentada a seguir, mostra as etapas

traçadas e descritas para a realização desta pesquisa.

Figura 1 – Esquema de delineamento da pesquisa.



FONTE: Os Autores (2022).

Foram considerados como referência para a elaboração deste estudo os trabalhos que se apresentaram a partir das seguintes palavras-chave, que foram utilizadas na busca digital: “bem-estar animal”, “dor”, “citrato de maropitant”, “analgesia”, “avaliação de dor”.

## Referencial Teórico

Historicamente, a dor nos animais se trata de um tema bastante controverso. Na Antiguidade, era defendida a ideia de que os animais eram seres inferiores, que não tinham a capacidade de “sentir dor” como os humanos (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010). Entretanto, devido às pesquisas relacionadas à dor, atualmente é acordado que esta se trata de uma experiência real vivenciada pelos animais. De acordo com Muir III (2009), a dor sentida pelos animais difere da sentida pelos humanos devido à ausência de linguagem, a forma diferente de pensar e sentir e ao fato de não terem um raciocínio sofisticado desenvolvido. Esses fatores associados conferem aos animais a capacidade de experimentar esta sensação.

A dor é a percepção, através da neurotransmissão, de um estímulo nocivo ao organismo, sendo uma forma de proteção. Entretanto, quando esta é persistente e não tratada, pode trazer sofrimento psíquico intenso ao animal (ALEIXO *et al.*, 2017). A percepção da dor pelo indivíduo é dependente de uma série de eventos que envolvem o sistema nervoso periférico e central, tais como: transdução, transmissão, modulação, projeção e processamento central do impulso elétrico (HELLEBREKERS, 2002).

A expressão da dor nos animais pode ser considerada um fenômeno multidimensional, composto por elementos sensoriais, afetivos, emocionais e funcionais (ROBERTSON, 2008; BOTTEGA; FONTANA, 2010). O uso de ferramentas para sua validação, bem como a confiabilidade dessas ferramentas para quantificar e qualificar a dor, é o que faz sua avaliação em animais algo complexo (TAYLOR; ROBERTSON, 2004).

A fisiologia da nocicepção consiste em um processo bastante complexo, envolvendo a participação de receptores periféricos, neurônios e diversos neurotransmissores, dentre eles a substância P, um neuropeptídeo com afinidade por receptores chamados de neurocinina-1 (NK1) e que tem um papel de grande relevância em todo o processo de fisiopatologia da dor (QUARTARA; MAGGI, 1998).

A dor pode ser classificada em fisiológica e patológica. A primeira, também chamada de nociceptiva, envolve a ativação de receptores periféricos de alto limiar e protege o organismo de estímulos nocivos. A dor patológica, por sua vez, não tem função de proteção, oriunda de um processo anormal de sinais aferentes, relacionada com mudanças deletérias no sistema nervoso central e periférico, podendo ainda acontecer na ausência de estímulos nocivos ou de lesão tecidual aparente (BASBAUM *et al.*, 2009; HEINRICHER, 2004; GAYNOR; MUIR III, 2009).

Diversos autores reforçam a teoria de que os animais são considerados sencientes, ou seja, capazes de sentir dor, raiva, medo, alegria e compaixão (BROOM; MOLENTO, 2004; GRIFFIN; SPECK, 2004). Experiências emocionais intensas e estressantes como a dor podem desencadear mecanismos neurobiológicos complexos, que ao se tornarem crônicos podem resultar em consequências deletérias físicas e emocionais. (DURHAM, 2003).

Cada animal vivencia e demonstra sua dor de forma única e particular. A ausência de comportamentos relacionados à dor não significa que ela não esteja ocorrendo, visto que há animais que exibem pouco ou nenhum comportamento de dor visível ao avaliador. A observação do comportamento para avaliação da presença de dor deve levar em consideração vários fatores, como a espécie, a idade, o sexo, a raça, a personalidade, a

duração e a severidade da dor (MUIR III; GAYNOR, 2009).

Os métodos de avaliação da dor ocorrem através de mecanismos fisiopatológicos e psicológicos, estes são subjetivos e muitos clínicos ainda o desconhecem (CASTRO, 2008). Tal avaliação se torna ainda mais difícil pela inexistência de comunicação verbal por parte dos animais (LUNA, 2008).

Para que a avaliação da dor seja fidedigna, é necessário que seja realizada por um mesmo observador, de forma seriada, visto que a subjetividade interfere de maneira intensa nos resultados (CÔRTEZ, 2006).

Por muitos anos, na medicina veterinária, a quantificação da dor ficou restrita ao uso de instrumentos de escala, como, por exemplo, a escala analógica visual, a escala numérica e a escala descritiva simples. Entretanto, havia o problema da falta de um critério específico, para que a avaliação tornasse o uso destas escalas objetiva, sujeitas a grandes discrepâncias e dependentes demasiadamente da experiência pessoal do observador (BAEYER; SPAGRUD, 2007).

Os principais comportamentos associados à dor são: comportamento alimentar, micção, agressividade, submissão, inquietação, letargia, vocalização, automutilação e alterações no comportamento social. Algumas espécies são mais expressivas, enquanto em bovinos observam-se sinais mais discretos (HARDIE, 2002).

Desta forma, pode-se classificar a dor de acordo com as expressões demonstradas pelos animais, as quais só podem ser registradas pela observação detalhada e pela palpação, além da avaliação do estado do animal. A percepção do tutor sobre alterações comportamentais também deve ser associada na avaliação (DRAEHMPAEHL; ZOHMANN, 2007). Independentemente da forma de classificação ou escala utilizada, é importante que a identificação e o controle da dor sejam realizados (BRAGA; SILVA, 2012).

Geralmente, para que a dor seja controlada são utilizados os medicamentos analgésicos (VALADÃO *et al.*, 2002). Os benefícios obtidos com o tratamento da dor superam os possíveis riscos associados à administração desta classe farmacológica (TRANQUILI *et al.*, 2005). O controle da dor melhora a qualidade de vida, além de auxiliar na manutenção das funções fisiológicas de forma mais rápida, diminuindo tanto a morbidade quanto a mortalidade de pequenos animais (cachorros e gatos) (COPPENS, 2000).

A analgesia é considerada clinicamente como sendo a redução da dor percebida pelos pacientes (KLAUMANN, 2008). Dentre as estratégias utilizadas para se conseguir tal efeito, a analgesia preemptiva é utilizada para que sejam administrados analgésicos antes da percepção do estímulo doloroso. Esta modalidade é usada com a intenção de reduzir as doses dos fármacos

necessários para o alívio da dor, em comparação com o uso de analgésicos aplicados somente após o estímulo doloroso (WETMORE; GLOWASKI, 2000).

Ao administrar analgésicos apenas após a percepção da dor, a resposta pode não ser tão eficaz e, assim, são necessárias doses maiores para que se atinja um nível de analgesia equivalente à administração do mesmo previamente ao estímulo (BISTNER *et al.*, 2002).

#### Dor crônica e o bem-estar animal

A dor é uma experiência sensorial desagradável, associada a uma lesão tissular real ou potencial. A nocicepção diz respeito ao reconhecimento dos sinais do estímulo doloroso pelo sistema nervoso central, que se origina em receptores sensoriais (nociceptores) e fornecem informações sobre esse dano (HELLEBREKERS, 2002).

Cães e gatos respondem à dor através da ativação de respostas sensoriais, autonômicas, endócrinas e imunológicas, que levam a mudanças fisiológicas, como a taquicardia, a taquipneia e o aumento da pressão arterial (FAVARETTO, 2022). Em casos em que a dor sofrida pelo animal persista, ele pode chegar a ocasionar automutilação, desenvolver uma infecção, sofrer alterações alimentares e hídricas (LAGEDO, 1999).

Assim, o controle da dor em gatos e cães é de fundamental importância para a boa recuperação do paciente, podendo ser obtido pela associação de analgésicos tradicionais, como os anti-inflamatórios e os opiáceos, e coadjuvantes, utilizados como complementares no controle da dor (GAYNOR; MUIR III, 2009).

Os estímulos nocivos ao organismo são detectados e transformados em impulsos elétricos pelos nociceptores, para posteriormente seguirem para o corno dorsal da medula, ocorrendo sua modulação. A sinalização da informação da dor é feita pela liberação de neurotransmissores excitatórios, como N-metil-D-aspartato (NMDA) e substância P (SP), e inibitórios, como glicina e ácido gama-aminobutírico (GABA). Em seguida, neurônios de projeção transmitem a informação para o mesencéfalo, diencéfalo e córtex (CORREA *et al.*, 2017)

Tanto a propagação quanto a percepção da dor são determinadas por mediadores químicos como as prostaglandinas, leucotrienos, bradicininas, serotoninas, substância P e histamina. O processo da dor tem início a partir de uma injúria, tal qual um traumatismo, isquemia ou inflamação, ocasionando a liberação dos mediadores inflamatórios, que ativam os receptores específicos para a dor (ANDRADE, 2008).

A fisiologia da nocicepção consiste em um processo bastante complexo, envolvendo a participação de receptores periféricos, neurônios e

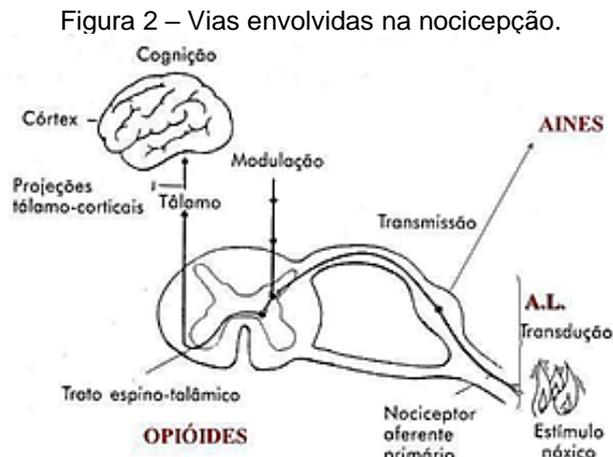
de vários neurotransmissores. Dentre os neurotransmissores, temos a substância P, que se trata de um neuropeptídeo com afinidade por receptores neurocinina-1 (NK1) e que possui um papel importantíssimo em todo o processo de fisiopatologia da dor (QUARTARA; MAGGI, 1998).

Os nociceptores, através das fibras nervosas, carregam o impulso para a substância cinzenta do corno dorsal no cordão espinhal (COPPENS, 2000). Após a transmissão, ocorre a modulação, fase em que ocorre supressão ou amplificação da resposta ao estímulo (TRANQUILLI *et al.*, 2005).

A liberação de mediadores como glutamato, neurocinina A e substância P na fenda sináptica ocorre em seguida. Estes se conectam aos receptores N-metil-Daspartato (NMDA) e de neurocinina (NK). Essa ligação permite o influxo de cálcio e de sódio intercelular, que intensifica a despolarização e desencadeia prolongada hipersensibilização, caracterizando o estado de dor patológica (FANTONI, 2012).

Os sinais transmitidos pelos neurônios nociceptivos até as estruturas supra-espinhais, como o tálamo e córtex, induzem a percepção consciente da dor (COPPENS, 2000). Ao serem estimulados, os nociceptores tendem a responder aos estímulos subseqüentes de forma mais intensa e vigorosa. Esse fenômeno é conhecido como sensibilização periférica (SHAFFORD *et al.*, 2001).

A Figura 2 – Vias envolvidas na nocicepção, apresentada a seguir, mostra o caminho descrito anteriormente:



FONTE: Antunes (2011).

Nocicepção se trata da resposta neural dada a um estímulo nocivo (LORENZ; KORNEGAY, 2006). Envolve o reconhecimento da informação pelo sistema nervoso central (SNC), pelos nociceptores das fibras nervosas sensoriais, e estas captam os estímulos ambientais nocivos. Em seguida, ocorre a transdução em potencial de ação, que será transmitida ao corno dorsal da medula espinhal. Os sinais são então modulados e projetados para o tronco cerebral e para o cérebro. Finalmente, ocorrem a integração, o

processamento e o reconhecimento do sinal (percepção) em diversas áreas do cérebro e, como consequência, ocorre a transformação, ou modulação secundária, em atividades de autopreservação e reflexos protetores que são armazenados na memória (MUIR III, 2009).

Após ser detectada, a dor é transmitida pelas fibras A-delta e C. Os terminais nervosos encontram-se presentes em diversos locais do corpo, como na pele, na pleura, no peritônio, nos vasos sanguíneos, nas vísceras, nas fibras do músculo esquelético, nos tendões, nas cápsulas articulares e na fáscia (FANTONI; MASTROCINQUE, 2010).

Bem-estar é um termo presente na sociedade há muito tempo, assim como a ligação dos homens com os animais. Com relação à preocupação com o bem-estar de animais, uma forte restrição apareceu no ambiente científico a partir do século XVII. Com os avanços das pesquisas em etologia animal, principalmente a partir da década de 1970, as preocupações com a proteção do bem-estar animal começaram a adentrar de maneira bastante importante o ambiente acadêmico e a prática veterinária (MOLENTO, 2007).

O bem-estar animal deve seguir os princípios das cinco liberdades aplicadas continuamente para o benefício dos animais envolvidos. Esses princípios fundamentam-se nos conceitos das cinco liberdades propostos pelo conselho de bem-estar de animais de produção e adaptado por Molento (2006), que são:

- 1) Liberdade nutricional – engloba a disponibilidade e a qualidade do alimento e da água, levando-se em conta o estado fisiológico do animal;
- 2) Liberdade sanitária – considera a ausência de injúrias e doenças nos animais;
- 3) Liberdade ambiental – considera a qualidade do espaço disponível, bem como as condições físicas do ambiente onde o(s) animal(is) é(são) mantido(s);
- 4) Liberdade comportamental – considera a comparação entre os comportamentos do animal, em seu aspecto natural e considerando as condições de análise; e
- 5) Liberdade psicológica – refere-se à ausência de medo e de estresse no animal.

Embora o desenvolvimento da ciência voltada ao bem-estar animal venha acontecendo de maneira rápida e intensa, as pesquisas científicas sobre o bem-estar de cachorros apresentam até o momento um desenvolvimento mais tímido (HUBRECHT, 2005). Essa afirmação pode ser extrapolada e considerada verdadeira para outras espécies de animais de companhia.

O bem-estar animal como ciência é uma novidade, visto que existe há, aproximadamente, três décadas como área acadêmica. Dentre as colaborações dessa área de estudo na atuação do médico veterinário, percebe-se a oportunidade de exercer a profissão priorizando o animal paciente. Desta forma, o clínico veterinário trabalha de forma clara, visando a promoção do bem-estar animal.

Apesar de haver diversas propostas para o conceito de bem-estar animal, existe um consenso referente à necessidade de se incorporarem três questões centrais que levam em consideração as esferas física, comportamental e mental dos animais, propostas por Webster (2005):

- a) O animal é capaz de apresentar crescimento e funcionamento orgânico normais. Possui boa saúde e a manutenção de uma adaptação adequada ao meio em sua vida adulta? – esfera física do bem-estar;
- b) O animal vive em um ambiente consistente com aquele no qual a sua espécie evoluiu e se adaptou? – esfera comportamental;
- c) O animal vive com uma sensação de satisfação mental ou, pelo menos, livre de distresse mental? – esfera mental.

Em uma avaliação de bem-estar, é importante que se considerem, além das esferas propostas, as emoções dos animais e a variação individual de cada um. As respostas fisiológicas e comportamentais são distintos para diferentes indivíduos e para diferentes problemas, assim, é necessário que se incluam em um estudo de bem-estar diversos indicadores (BROOM; FRASER, 2007).

O controle da dor nos animais está diretamente ligado ao bem-estar animal, sendo um dever ético e moral do médico veterinário utilizar-se de todos os recursos disponíveis para aliviar a dor dos animais, evitando o estresse e o sofrimento (GARCEZ *et al.*, 2011).

Os métodos de avaliação da dor são desenvolvidos através de mecanismos fisiopatológicos e psicológicos. Ademais, a avaliação torna-se ainda mais difícil pela inexistência de comunicação verbal por parte dos animais. Para que a avaliação da dor seja reveladora da situação específica do animal em questão, ela precisa ser realizada em série e de preferência por um mesmo observador, visto que uma possível subjetividade poderá interferir significativamente nos resultados (CORTÊS, 2006).

Fantoni *et al.* (2000) apresentam que é preciso que se determine se um animal precisa ou não de tratamento analgésico, e essa determinação usualmente é baseada na observação tanto das alterações comportamentais quanto de alguns sinais clínicos.

Pela complexidade de sinais que podem ser expressos pelos animais em seus momentos de dor

e pelo fato de variarem entre indivíduos, por diversas vezes as alterações só são nitidamente percebidas pelo tutor do animal (TRANQUILLI *et al.*, 2005).

Dentre os sinais clínicos que indicam que o paciente está sentindo dor, mas que não são geralmente observados na dor crônica, estão o aumento da frequência cardíaca, respiratória e da pressão sanguínea, vasoconstrição periférica (membranas mucosas se tornam pálidas), arritmias cardíacas e redução do peristaltismo (ocasionando a diminuição na evacuação). Todos esses sintomas são resultantes do aumento da atividade do sistema nervoso somático (SILVA, 2010).

Embora seja difícil a quantificação da dor nos animais, existem comportamentos e posições corporais característicos que indicam a presença e a qualidade da dor, bem como sua intensidade e/ou severidade. De maneira geral, os animais que porventura manifestam relutância para se locomover normalmente apresentam uma dor de moderada à severa. A dor aguda torácica ou abdominal, por exemplo, faz com que eles relutem em se deitar, podendo ficar sentados por horas ou assumir uma “posição de oração”. A troca de posição corporal constante pode ser indicativo de desconforto e de inquietude. (MUIR III; GAYNOR, 2009).

Bistner *et al.* (2002) elencaram algumas dessas alterações, as quais encontram-se apresentadas na TABELA 1 - Principais sinais comportamentais e clínicos associados à dor em pequenos animais, mostrada a seguir:

TABELA 1 – Principais sinais comportamentais e clínicos associados à dor em pequenos animais.

Sinais Comportamentais	Sinais Clínicos
1) Diminuição na ingestão de alimentos	1) Midríase (dilatação pupilar)
2) Proteção da área afetada	2) Hiperglicemia
3) Inquietação	3) Taquicardia
4) Insônia	4) Taquipnéia
5) Vocalização	5) Arritmias cardíacas
6) Lamedura ou mordedura da área afetada	6) Aumento na pressão sanguínea
7) Medo	7) Vasoconstrição periférica
8) Diminuição das atividades cotidianas	8) Redução do peristaltismo

FONTE: Bistner *et al.* (2002).

Dessa forma, diversas escalas têm sido propostas para uso na prática clínica de pequenos animais (LUNA, 2008). Estas escalas são baseadas principalmente no comportamento do animal, e as mais utilizadas para essa quantificação atualmente são: a Escala Analógica Visual (VAS), a Escala Numérica Visual (RNS) e a Escala Simples Descritiva (SDS) (MATHEWS, 2000).

A Escala Analógica Visual consiste em um método que possui formato de linha reta não numerada. O início da linha representado pelo 0 (zero) é interpretado como “ausência de dor” e a outra extremidade, representada pelo 10 (dez), indica “pior ou maior dor” experimentada pelo paciente. O observador coloca uma marcação na reta durante a avaliação, supondo o grau de dor que o animal esteja sentindo (CASTRO, 2008).

Já a Escala Numérica Visual se apresenta como um método similar de quantificação da dor, mas o avaliador não faz uma marcação na reta, ele promove uma pontuação numérica de acordo com as atividades do paciente. Nessa escala, as atividades do paciente são divididas e classificadas considerando-se as categorias de comportamentos (CASTRO, 2008).

Finalmente, a Escala Simples Descritiva consiste em um método de avaliação da dor de forma menos complexa. A dor é classificada de acordo com uma das categorias: ausência de dor, dor leve, dor moderada e dor grave (CASTRO, 2008).

Um conceito muito interessante para o tratamento da dor crônica é a terapia multimodal, que se refere ao uso simultâneo de duas ou mais técnicas, de modo a maximizar o tratamento da dor, com doses mínimas e menores efeitos adversos. Além disso, sabe-se que existem vários mecanismos e sistemas de transmissão, e apenas um analgésico pode não ser suficiente para proporcionar analgesia completa (ALEIXO *et al.*, 2017).

Favaretto *et al.* (2022), em estudo com 20 cadelas, apontaram que o uso de cetamina ou maropitant em uma abordagem multimodal se mostrou eficiente para controlar a dor pós-operatória dos animais. Os autores ainda verificaram diminuição da pressão arterial sanguínea durante o período transoperatório, efeito que pode ser explicado pelas interações do citrato de maropitant com a substância P, que tem papel neuro modulador, responsável pelo controle autonômico central da pressão arterial e a reações de defesa cardiovascular (CULMAN; UNGER, 1995).

O manejo da dor deve ser individualizado, e as medicações precisam ser selecionadas para cada situação. Após o reconhecimento da dor, precisa-se instituir o tratamento adequado de acordo com a causa, o grau de dor, o mecanismo de ação dos fármacos e efeitos colaterais. Atualmente, vários fármacos têm sido empregados em Medicina Veterinária para o controle e tratamento das dores aguda e crônica. Dentre eles, destacam-se os agonistas dos receptores opioides, anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteroidais e agonistas dos receptores alfa-2 adrenérgicos (ALEIXO *et al.*, 2007; CORREA, 2017).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são bastante utilizados, principalmente

para o controle de dor nos problemas ortopédicos, entretanto, existe o risco do desenvolvimento de nefropatia e gastropatias. Os AINES mais utilizados para tratamento de dor crônica em cães e gatos são o carprofeno, deracoxibe, meloxicam, firocoxibe, sendo também utilizados para o tratamento da dor em cães e gatos com câncer e osteoartrite (CORREA, 2017).

Amantadina, gabapentina, imipramina e amitriptilina são administrados pela via oral em longo prazo. A gabapentina também atua a via inibitória descendente, por meio da indução da liberação de norepinefrina, induzindo dessa forma a analgesia pela estimulação dos receptores alfa-2 adrenérgicos espinhais. Esse fármaco foi desenvolvido inicialmente com propriedade anticonvulsivante, mas, em longo prazo, foi possível observar seus efeitos analgésicos em humanos e, posteriormente, em animais de laboratório. A imipramina é um antidepressivo tricíclico utilizado para tratar a dor neurogênica, dor reumatológica e depressão em humanos (CROCIOLLI *et al.*, 2015).

A acupuntura, que atua sobre o controle da dor por ativação de vias opióides e não opióides, tem se mostrado eficaz como uma opção que, gerando a hipoalgesia, pode melhorar a condição de bem-estar do animal, além de poder ser utilizada como recurso coanalgésico pela capacidade de diminuir a quantidade de fármacos utilizados para o controle da dor, sendo raramente contraindicada. Outras técnicas, como a laserterapia, podem auxiliar pacientes veterinários sem a utilização crônica de medicamentos e todos os seus efeitos colaterais.

Células tronco estão em estudo para o alívio das dores crônicas. Sua ação é classificada como potente anti-inflamória. No artigo de Okamoto-Okubo (2016), utilizou-se para o tratamento de displasia coxofemoral bilateral, com redução da dor.

A dor neuropática, que é definida como dor causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, requer tratamento diferenciado, já que os pacientes respondem pobremente aos analgésicos comuns, sendo os fármacos antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes os principais representantes no tratamento deste tipo de dor, seja de origem periférica ou central (SCHESTATSKY, 2008).

O uso da cannabis medicinal é de grande valia para os processos dolorosos crônicos. O sistema endocanabinóide está envolvido em todos os aspectos dos processos fisiopatológicos da dor. Foi observado que o uso da cannabis promoveu diminuição significativa da dor osteoarticular, e nenhum efeito colateral foi relatado pelos tutores. Este estudo clínico e farmacocinético recomenda 2 mg/kg de cannabis medicinal duas vezes ao dia, o que ajuda a aumentar o conforto e a atividade em cães com osteoartrite (GAMBLE *et al.*, 2018)

A palmitoiletanolamida é outra opção para terapia da dor crônica não convencional. Essa demonstrou possuir ação anti-inflamatória, analgésica, anti-hiperálgica e anti-alodínica em diversos modelos experimentais. Poucos estudos clínicos foram realizados, porém, resultados promissores trazem uma alternativa para o controle da dor em humanos e animais (SANTOS *et al.*, 2015).

#### Psiconeuroendocrinologia da dor

A Associação Internacional para o estudo da dor (*International Association for the Study of Pain - IASP*) apresenta dor como uma experiência sensorial ou emocional desagradável ligada a uma atual ou potencial lesão ao tecido (TRANQUILLI *et al.*, 2005). A dor consiste em um potente ativador de respostas neuroendócrinas, que são responsáveis por alterações fisiológicas que provocam diversas consequências a órgãos e a sistemas (FANTONI, 2012).

Os hormônios envolvidos em situações de estresse por dor são os glicocorticoides e as catecolaminas. Esses hormônios são indicadores da atividade da adrenal e de seus distúrbios (MÖSTL; PALME, 2002).

O termo estresse pode ser definido como um processo tanto fisiológico quanto neuroendócrino, pelo qual passam os seres vivos quando enfrentam algumas mudanças ambientais (FOWLER, 1986; ACCO *et al.*, 1999). Já o agente estressor pode ser um evento ou um estímulo externo que provoca o estresse. A resposta a esse agente compreende aspectos cognitivos, fisiológicos e comportamentais (SAPOLSKY, 2007).

O sofrimento é um termo subjetivo, que se refere aos sentimentos dos animais, sendo considerado o aspecto mais importante da ausência de bem-estar. Para facilitar a avaliação do bem-estar na prática, a Farm Animal Welfare Council desenvolveu a escala das "5 Liberdades", que identifica os elementos que determinam a percepção de bem-estar pelo próprio animal e define as condições necessárias para promover esse estado e, quando não respeitadas, a identificação de maus tratos (WEBSTER, 2016). Segundo o mesmo autor, são elas:

- I. Livre de fome e de sede – acesso à água fresca de qualidade e a uma dieta adequada às condições fisiológicas dos animais;
- II. Livre de desconforto – fornecimento de um ambiente adequado que inclua um abrigo com uma zona de descanso confortável;
- III. Livre de dor, ferimentos e doença – prevenção de doenças, diagnóstico rápido e tratamentos adequados;
- IV. Liberdade de expressar comportamento normal –

fornecimento de espaço adequado, instalações adequadas e a companhia de animais da mesma espécie;

- V. Livre de estresse, medo e ansiedade – assegurando condições e manejo que evitem sofrimento mental.

A dor não tratada adequadamente pode acarretar diversos problemas em vários sistemas, tais como: cardiovascular, renal, sistema nervoso central e imune. O estresse psicológico pode levar a consequências cardíacas, tais como: aumento da pressão arterial, redução da perfusão miocárdica, aumento do consumo miocárdico de oxigênio e da instabilidade elétrica cardíaca, precipitando arritmias cardíacas (MESQUITA; NÓBREGA, 2005). Com relação ao comportamento alimentar, a dor ativa a liberação de catecolaminas, glucagon e insulina e somatostatina, contribuindo para a caquexia.

O excesso de cortisol atua como anti-inflamatório, suprimindo a medula óssea, diminuindo, assim, a produção de células inflamatórias. O aumento da retenção de líquidos, através da interferência do sistema renina-angiotensina, predispõe a problemas renais (THRALL *et al.*, 2015).

A interferência entre as vias inflamatórias e neuro circuitos no cérebro pode levar a respostas comportamentais, como evasão e alarme, que forneceram aos mamíferos vantagem evolutiva nas suas interações com agentes patogênicos e predadores (FARACO; SOARES, 2013).

#### O Citrato de Maropitant

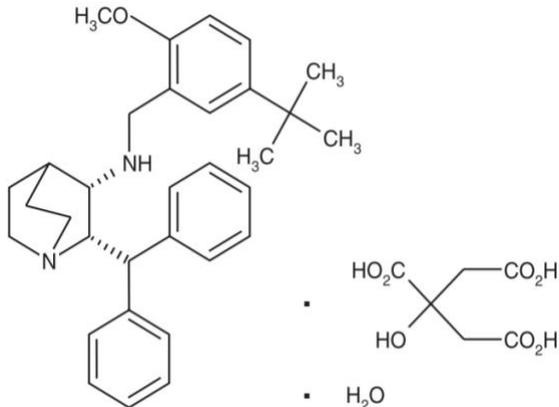
O citrato de maropitant se trata de um antagonista seletivo dos receptores NK1 que bloqueia a ação da substância P no sistema nervoso central e periférico (HALL, 2011). Este fármaco foi desenvolvido para ser utilizado no tratamento de náuseas e episódios eméticos agudos e induzidos por movimento em cães (PUENTE-REDONDO *et al.*, 2007; SEDLACEK *et al.*, 2008).

Porém, existem estudos que mostram este fármaco em condições nas quais a inibição da substância P mostrou-se benéfica pela ação deste neurotransmissor nas vias nociceptivas, mediada por receptores NK-1 (BOSCAN, 2011; ALVILLAR *et al.*, 2011).

Estudos realizados em animais apontaram para o fato de que o antagonismo dos receptores NK1 poderia resultar em analgesia e em redução da necessidade de anestesia (NIYOM *et al.*, 2013; MARQUEZ *et al.*, 2015). Entretanto, ainda são poucos os estudos que avaliam o potencial analgésico no maropitant tanto no trans quanto no pós-operatório.

De acordo com o fabricante, cada mL de Cerenia, nome comercial do citrato de maropitant, em solução injetável, contém 10 mg de maropitant, 63 mg de sulfobutileter-beta-ciclodextrina, 3,3 mg de metacresol e água para injeção. Sua estrutura química é a apresentada na Figura 3 – Estrutura química do citrato de maropitant, mostrada a seguir:

Figura 3 – Estrutura química do citrato de maropitant



FONTE: Zoetis (2022).

O Maropitant é considerado um excelente e potente antiemético, capaz de provocar redução nas náuseas pós-operatórias, e essa é considerada uma das explicações de seu uso ser adequado e indicado como um agente pré-anestésico. É preciso que se considere também sua capacidade de diminuição da dor visceral, que chega às estruturas do cérebro envolvidas na nocicepção e no processamento da dor através das vias nervosas. Essas estruturas, por sua vez, contêm NK-1 receptores e substância P, porém, seu sítio específico de ação para os antagonistas do receptor NK-1, como maropitant, requer uma investigação mais aprofundada (GARCIA *et al.*, 2021).

Há carência de estudos que relacionam o citrato de maropitant com os distúrbios cardiovasculares, relacionando com as propriedades antieméticas para as quais usualmente ele é utilizado, mas como coadjuvante anestésico devido às suas propriedades analgésicas comprovadas (LAIRD *et al.*, 2000). O citrato de maropitant pode exercer alterações cardiovasculares mediadas pela sua afinidade com os canais de cálcio e de potássio (SPINELLI *et al.*, 2014).

Em um estudo com 20 cadelas de pequeno porte, Ambrosini *et al.* (2006) concluíram que o citrato de maropitant não provoca arritmias ou distúrbios de condução miocárdica ao ser utilizado como adjuvante anestésico. Entretanto, no mesmo estudo, os autores verificaram que, em pacientes predispostos a arritmias cardíacas ou distúrbios envolvendo despolarização e repolarização miocárdica, o seu uso deve ser restrito.

Um conceito muito interessante para o tratamento da dor crônica é a terapia multimodal, que se refere ao uso simultâneo de duas ou mais técnicas para maximizar o tratamento da dor, com doses mínimas e menores efeitos. Além disso, sabe-se que existem vários mecanismos e sistemas de transmissão, e, neste sentido, apenas um analgésico pode não ser suficiente para proporcionar analgesia completa (ALEIXO *et al.*, 2017). Com essas informações, a proposta é acrescentar o maropitant como um coadjuvante no tratamento preventivo da dor aguda na ovariectomia.

Maina e Fontaine (2018) realizaram um estudo aberto e não controlado com felinos, apontando a eficácia do tratamento avaliada como excelente, utilizando-se a escala analógica visual de VAS, com 83,3% de eficácia na pontuação por parte dos tutores dos animais. O tratamento com o citrato de maropitant não causou qualquer efeito colateral. Assim, afirma-se que esse fármaco se mostra uma opção terapêutica eficaz e bem tolerada para controlar o prurido em gatos.

Favaretto *et al.* (2022) apontam, com base na avaliação pelas escalas de dor Glasgow e Melbourne, que o uso do citrato de maropitant como analgésico é eficaz tanto para analgesia quanto para o retorno precoce do apetite do animal.

Corroborando os autores, Del Barrio (2019) afirma que o citrato de maropitant se trata da melhor escolha terapêutica para o controle das náuseas e da êmese.

Com relação aos efeitos adversos, Maina e Fontaine (2019) constataram um aumento da salivação imediatamente após a administração do citrato de maropitant, fato ocorrido em apenas 2 dos 12 gatos utilizados nesse estudo. Assim, existem algumas evidências limitadas de boa eficácia para o citrato de maropitant em gatos (MUELLER, 2021).

## Considerações Finais

Os animais necessitam de tratamento para a dor com vistas à melhoria de sua qualidade de vida e diminuição do sofrimento. É preciso que se considere que a identificação de dor nos animais não é uma tarefa fácil. Justamente pela dificuldade de interpretação da expressão das emoções nos animais é que existem as escalas de dor para auxiliar o médico veterinário na tomada de decisões.

As ações voltadas para gerar o bem-estar animal caracterizam-se pelo seu objetivo geral de diminuir o sofrimento do animal, considerando-se as esferas física, comportamental e psicológica dos animais a serem tratados pelos médicos veterinários.

Para desenvolver estratégias de tratamento é necessário conhecer quais são os efeitos do estresse nos animais, investigando-se as cascatas de sinalizações bioquímicas, via eixo Hipotálamo-

Hipófise-Adrenal, bem como as consequências comportamentais para se manter a homeostase. Não se deve desconsiderar o papel potencial que a dor desempenha sobre a fisiologia das espécies atendidas por nós, médicos veterinários.

O citrato de maropitant tem potencial para ser utilizado em clínicas no tratamento de pequenos animais. Porém pelo seu elevado custo ainda não esteja sendo utilizado em procedimentos cirúrgicos rotineiros. Além disso tem-se o fato de que esse fármaco apresenta controversas em relação à sua utilização com o objetivo de controlar a dor aguda. Acredita-se que mais estudos devem ser feitos para que se comprovem os seus benefícios como coadjuvante analgésico.

## Referências

- ALEIXO, G. A. S.; TUDURY, E. A.; COELHO, M. C. O. C.; ANDRADE, L. S.; BESSA, A. L. N. G. Tratamento da dor em pequenos animais: classificação, indicações e vias de administração dos analgésicos (revisão de literatura: parte II). **Medicina Veterinária (UFRPE)**, Recife, v.11, n.1, p. 29-40, jan./mar. 2017.
- ALVILLAR, B. M.; BOSCAN, P.; KHURSHED, M. R.; FERREIRA, T. H.; CONGDON, J.; TWEDT, D. C. Effect of epidural and intravenous use of the neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonist maropitant on the sevoflurane minimum alveolar concentration (MAC) in dogs. **Veterinary Anesthesia And Analgesia**, [s.l.], v. 39, n. 2, p. 201-205, 22 nov. 2011.
- AMBROSINI, F.; FREITAS, G. C.; GONÇALVES, G. F.; CHAMPION, T.; Efeitos cardiovasculares do uso de citrato de maropitant em cães. In: JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA, 3., 2016, Campus Chapecó. Chapecó/SC: UFFS, 2016.
- ANDRADE, S. F. Antiinflamatórios. In: **Manual de terapêutica veterinária**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. Cap.7: p.115-140
- ANTUNES, A. **Vias envolvidas na nocicepção**. 2011. Disponível em: [http://jaalwaysfearless.blogspot.com.br/2011\\_06\\_01\\_archive.html](http://jaalwaysfearless.blogspot.com.br/2011_06_01_archive.html). Acesso em: 12 nov. 2022.
- BAEYER, V. C. L.; SPAGRUD, L. J. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. **Pain**, v.127, p.140-150, 2007.
- BASBAUM, A. I. et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, v.139, p. 267-284, 2009.
- BASSANEZI, B. S. B.; OLIVEIRA FILHO, A. G. Analgesia Pós-operatória. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 33, n. 2, mar./abr. 2006.
- BERMAN, B. Complementary and alternative medicine: is it just a case of more tools for the medical bag? **Clin J Pain**, v.20, p.1-2, 2004.
- BISTNER, S. I.; FORD, R. B.; RAFFE, M. R. M. Tratamento da dor em pacientes traumatizados. In: **Manual de procedimentos veterinários & tratamento emergencial**. 7. ed. São Paulo: Roca, 2002. p. 7-15.
- BOSCAN, P.; MONNET, E.; MAMA, K.; TWEDT, D. C.; CONGDON, J.; STEFFEY, E. P. Effect of maropitant, a neurokinin 1 receptor antagonist, on anesthetic requirements during noxious visceral stimulation of the ovary in dogs. **American Journal Of Veterinary Research**, [s.l.], v. 72, n. 12, p.1576-1579, dez. 2011.
- BOTTEGA, F. H.; FONTANA, R. T. A dor como quinto sinal vital: utilização da escala de avaliação por enfermeiros de um hospital geral. **Texto & Contexto – Enfermagem**, v. 19, n. 2, p. 283-290, 2010.
- BRAGA, N. S.; SILVA, A. R. C. Acupuntura como opção para analgesia em veterinária. **PUBVET**, Londrina/PR, v. 6, n. 28, ed. 215, art. 1435, 2012.
- BROOM, D. M.; FRASER, A. F. **Domestic Animal Behaviour and Welfare**. 4. ed. Oxfordshire: CABI International, 2007. 438 p.
- BROOM, D. M.; MOLENTO, C. F. M. Bem-estar animal: conceito e questões relacionadas: revisão. **Arquivos of Determinar Science**, v. 9, n. 2, p. 1-11, 2004. Disponível em: <<http://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/4057>>. Acesso em: 12 nov. 2022.
- CASTRO, D. S. **Comparação entre o efeito analgésico da morfina e do tramado epidural em gatos (Felis catus domesticus)**. Rio de Janeiro, 2008. 48f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.
- CERVO, A. L.; BERVIAN, P. A. **Metodologia científica: para uso dos estudantes universitários**. São Paulo/SP: McGraw-Hill do Brasil, 1983.
- CLAUDE, A. K.; DEDEAUX A.; CHIAVACCINI, L.; HINZ, H. Effects of Maropitant Citrate or Acepromazine on the Incidence of Adverse Events Associated with Hydromorphone Premedication in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.28, n.5, p.1414-17, 2014.

- CONDER, G. A.; SEDLACEK, H. S.; BOUCHER, J. F.; CLEMENCE, R. G. Efficacy and Safety of Maropitant, a Selective Neurokinin1 Receptor Antagonist, in Two Randomized Clinical Trials for Prevention of Vomiting Due to Motion Sickness in Dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.31, n.6, p. 528-32, 2008.
- COPPENS, P. The Analgesic plan: a strategy to control pain. **European Journal of Companion Animal Practice**, v.10, n.1, p. 23-27, 2000.
- CÔRTEZ, L. A. **Avaliação do perfil analgésico do tramadol através da verificação temporal de sua concentração plasmática em cadelas submetidas à ovário-salpingo histerectomia**. 2006. 88f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.
- CULMAN, J; UNGER, T. Central tachykinins: mediators of defence reaction and stress reactions. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.73, n.7, p.885–891, 1995.
- DEL BARRIO, M. A. M. **Doença Renal Crônica Felina (DRC)**. Revisão Técnica. Boehringer Ingelheim, 2019.
- DRAEHMPAEHL, D.; ZOHMANN, A. **Acupuntura no Cão e no Gato: Princípios Básicos e Prática Científica**. 1. ed. São Paulo-SP: ROCA, 2007. p. 34-37.
- DURHAM, E. R. Chimpanzés também amam: a linguagem das emoções na ordem dos primatas. **Revista de Antropologia**, v. 46, n. 1, 2003.
- FANTONI, D. T. Fatos históricos: a dor como sinal vital; A ética no tratamento da dor; Princípios básicos de farmacocinética e farmacodinâmica dos analgésicos para alívio da dor. In: **Tratamento da dor na clínica de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, p.3-27, 2012.
- FANTONI, D. T.; KRUMENERI, J. L.; GALEGO, M. P. Utilização de analgésicos em pequenos animais. **Clínica Veterinária**, v.28, p.23-33, 2000.
- FANTONI, D.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. (Ed.). **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo/SP: Roca, 2010. p. 521-544.
- FARACO, C. B.; SOARES, G. M. **Fundamentos do comportamento canino e felino**. São Paulo: Editora MEDVET, 2013.
- FAVARETTO, A. F.; MASTROCINQUE, S.; MACEDO, J. S.; ROSSETTI, R. Maropitant ou cetamina para o controle da dor em cadelas submetidas à ovariectomia. **PUBVET**, v. 16, n. 5, a1111, p.1-8, maio 2022.
- FOWLER, M. E. Behavioral clues for detection of illness in wild animals: models in camelids and elephants. In: FOWLER, M. E.; MILLER, R. E. (orgs.). **Zoo and Wild Animal Medicine**. Current Therapy. 6th ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2008. p.33-49.
- GARCEZ et al. Bases anatômicas e neurofisiológicas da analgesia por acupuntura. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária**, Curitiba, v. 9, n. 28, p. 40-44, jan./mar. 2011.
- GARCIA, C.; BORGES, I. S.; PADILHA, V. S.; VALAU, A.; VARGAS, D. Avaliação do efeito analgésico do maropitant em gatas submetidas à ovariectomia eletiva. **PUBVET**, v.15, n.3, a772, p.1-7, mar. 2021.
- GAYNOR, S. J.; MUIR III, W. W. **Manual de Controle da Dor em Medicina Veterinária**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2009. 643p.
- GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo/SP: Atlas, 2002.
- GRIFFIN, D. R.; SPECK, G. B. New evidence of animal consciousness. **Animal Cognition**, v. 7, n. 1, p. 5–18, 2004. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10071-003-0203-x>>. Acesso em: 30 maio 2022.
- HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12.ed. Rio de Janeiro/RJ: Elsevier, 2011.

- HARDIE, E.M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: HELLEBREKERS, L.J. (org.). **Dor em animais**. São Paulo: Manole, 2002. Cap. 4, p. 49-68.
- HEINRICHER, M. M. Anatomy and physiology of pain. **Seminars in Neurosurgery**, v.15, n.1, p.5-12, 2004.
- HELLEBREKERS, L.J. **Dor em animais**: Uma abordagem com orientação prática para um controle eficaz da dor em animais. 1. ed. São Paulo-SP: Manole, 2002. 166 p.
- HUBRECHT, R. The welfare of dogs in human care. In: SERPELL, J. (Ed). **The domestic dog – its evolution, behaviour and interactions with people**. 9th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2005. p.179-198.
- KLAUMANN, P. R. et. al. Patofisiologia da dor. **Archives of Veterinary Science**, v.13, p.1-12, 2008.
- KOH, R. B.; ISAZA, N.; XIE, H.; COOKE, K.; ROBERTSON, S. A. Effects of Maropitant, Acepromazine, and Electroacupuncture on Vomiting Associated with Administration of Morphine in Dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.244, n.7, p. 820–29, 2014.
- LAIRD, J. M. A.; OLIVAR, T.; ROZA, C.; FELIPE, C.; HUNT, S. P.; CERVERO, F. Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene. **Neuroscience**, [s.l.], v. 98, n. 2, p.345-352, jun. 2000.
- LORENZ, M. D.; KORNEGAY, J. N. **Neurologia veterinária**. São Paulo/SP: Manole, 2006. 467 p.
- LUNA, S. P. L. Dor, sciência e bem-estar em animais: sensibilidade e dor. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v.11, p. 17-21, Suplemento 1, 2008.
- MAINA, E.; FONTAINE, J. Use of maropitant for the control of pruritus in non-flea, non-food-induced feline hypersensitivity dermatitis: an open-label, uncontrolled pilot study. **Journal of Feline Medicine and Surgery, International Society of Feline Medicine**, p. 967-972, 14 nov. 2018.
- MARQUEZ, M.; BOSCAN, P.; WEIR, H.; VOGEL, P.; TWEDT, D.C. Comparison of NK1 receptor antagonist (maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy. **Plos One**, v. 10, n. 10, p. 1-10, 2015.
- FANTONI, D.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: CORTOPASSI, S. R. G.; FANTONI, D. T. (Ed.). **Anestesia em cães e gatos**. 2. ed. São Paulo/SP: Roca, 2010. p. 521-544.
- MATHEWS, K. A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.30, 729-755, 2000.
- MESQUITA, C. T.; NÓBREGA, A. C. L. da. Miocardiopatia adrenérgica: o estresse pode causar uma cardiopatia aguda? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 4, p. 283–284, 2005. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2005000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 30 maio 2022.
- MOLENTO, C. F. M. **Senciência animal**. Curitiba/PR: Conselho Regional de Medicina, 2006.
- MOLENTO, C. F. M. Bem-estar animal: qual é a novidade? **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35, Supl 2, s 224 - s 226, 2007.
- MÖSTL, E.; PALME, R. Hormones as indicators of stress. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 23, n. 1–2, p. 67–74, 2002. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0739724002001467>>. Acesso em: 30 maio 2022.
- MUIR III, W. W. Fisiologia e fisiopatologia da dor; In: GAYNOR, J. S. et al. (orgs.). **Manual de controle da dor em medicina veterinária**. São Paulo/SP: MedVet, 2009.
- MUELLER, R. S. **Treatment of the Feline Atopic Syndrome – A Systematic Review**. *Veterinary Dermatology, International Committee on Allergic Disease of Animals*, p. 43-e8, 19 jan. 2021.

- NIYOM, S.; BOSCAN, P.; TWEDT, D.; MONNET, E.; EICKHOFF, J. Effect of maropitant, a neurokinin-1 receptor antagonist, on the minimum alveolar concentration of sevoflurane during stimulation of the ovarian ligament in cats. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, n. 4, p. 425-431, 2013.
- PATEL, N. B. Physiology of pain. In: KOPF, A.; PATEL, N. B. **Guide to pain management in low-resource settings**. Amsterdam: Internacional Association for the Study of Pain, 2010. Cap. 3, p.13-18.
- PUENTE-REDONDO, V. A. De La; SIEDEK, E. M.; BENCHAOUI, H.A.; TILT, N.; ROWAN, T. G.; CLEMENCE, R.G. The anti-emetic efficacy of maropitant (Cerenia®) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical an etiologies in canine patients in Europe. **Journal Small Animal Practice**, [s.l.], v. 48, n. 2, p.93-98, fev. 2007.
- ROBERTSON, S. A. Managing pain in feline patients. **Veterinary Clinics of Small Animal**, v. 38, p. 1267-1290, 2008.
- ROSA, A. L.; MASSONE, F. Avaliação algimétrica por estímulo térmico e pressórico em cães pré-tratados com levomepromazina, midazolamequetamina associados ao butorfanoloubuprenorfina. **Acta Cirúrgica Brasileira**, n. 1, v. 20, p. 39, 2005.
- QUARTARA, L.; MAGGI, C.A. The tachykinin NK1 receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles. **Neuropeptides**, v. 32, n. 1, p. 1-49, 1998.
- SALIBA, R.; HUBER, R.; PENTER, J.D. Controle da dor em pequenos animais. **Semana: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 32, suplemento 1, p. 1981-1988, 2011.
- SAPOLSKY, R. M. **Por que as zebras não têm úlceras?** São Paulo: Francis, 2007.
- SARMENTO, F. M. **Acupuntura no tratamento da dor em cães e gatos**. Monografia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Porto Alegre/RS; 2014.
- SEDLACEK, H. S.; RAMSEY, D.S.; BOUCHER, J. F.; EAGLESON, J.S.; CONDER, G. A.; CLEMENCE, R. G. Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. **Journal Of Veterinary Pharmacology And Therapeutics**, [s.l.], v. 31, n. 6, p. 533-537, dez. 2008.
- SHAFFORD, H. L.; LASCELLES, B. D. X.; HELLYER, P. W. Preemptive analgesia: managing pain before it begins. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 96, n. 6, p. 478-491, 2001.
- SILVA, C. R. A. **Métodos de aferição de pressão arterial em cães anestesiados com propofol e mantidos por halotano**. 45 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal – Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI, 2010.
- SPINELLI, T.; MORESINO, C.; BAUMANN, S.; TIMMER, W.; SCHULTZ, A. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a câncer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. **Springerplus**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.389-400, 2014.
- TAYLOR, P. M.; ROBERTSON, S. A. Pain Management in Cats – Past, Present and Future. Part 1. The Cat is Unique. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, p. 313-320, 2004.
- TEIXEIRA, M. J.; FIGUEIRÓ, J. B. **Dor – epidemiologia e evolução histórica da dor**. São Paulo: Grupo Editorial Moreira Júnior, 2001.
- THRALL, M. A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica - Clínica Veterinária**. São Paulo: Roca, 2015.
- TOMAZELI, D. **Utilização de Bloqueio Ecoguiado do Plano Transverso do Abdômen em Cadela com Piometra**: relato de caso. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Santa Catarina/UFSC, Florianópolis, 2017.
- TRANQUILLI, W. J.; GRIMM, K. A.; LAMONT, L. A. Drogas analgésicas. In: **Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. p. 13-30.

VALADÃO, C. A.; DUQUE, J. C.; FARIAS, A. Administração epidural de opioides em cães. **Ciência Rural**, v.32, n.2, p.347-355, 2002.

VALE, N. B. Analgesia Adjuvante e Alternativa. **Revista Brasileira de Analgesia**, v. 56m n. 5, set./out. 2006.

WEBSTER, J. **Animal Welfare - limping towards eden**. Oxford - Londres: Blackwell Publishing Ltd., 2005. 283 p.

WEBSTER, J. Animal welfare: freedoms, dominions and “a life worth living”. **Animals**, v. 6, n. 6, p. 35, 2016. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2076-2615/6/6/35>>. Acesso em: 30 maio 2022.

WETMORE, L. A.; GLOWASKI, M. M. Epidural analgesia in veterinary critical care. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.15, n.3, p. 177-188, 2000.

WILLIAMS, A. C.; CRAIG, K. D. Updating the definition of pain. **Pain**, v.157, n. 11, p. 2420 -2423, 2016.

ZOETIS. Bula da Cerenia (Citrato de Marpitant), 2022.