

2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats*

Barb Biller, DVM, PhD, DACVIM (oncology), John Berg, DVM, MS, DACVS, Laura Garrett, DVM, DACVIM (oncology), David Ruslander, DVM, DACVIM (oncology), DACVR, Richard Wearing, DVM, DABVP, Bonnie Abbott, DVM, Mithun Patel, PharmD, Diana Smith, BS, CVT, Christine Bryan, DVM

- ▶ Paciente oncológico => abordagem multidisciplinar
- ▶ Plano de tratamento integrado



CONTROLE DA DOR





Humanos: 30-50% pacientes com câncer apresentam quadro de dor moderada a intensa

- ⇒ Doença avançada ou metastática => 75-95% dos casos => importante queda na qualidade de vida
- ⇒ Metástase óssea

⇒ Origem da dor:

- ⇒ Neoplasia = Inflamação / Ulceração / Invasão de tecidos adjacentes / Compressão
- ⇒ Tratamento = cirurgias extensas / radioterapia (reações agudas e tardias)
- ⇒ COMORBIDADES !! (Osteoatroses)

⇒ Reconhecimento da dor = prever de acordo com a localização da neoplasia / tratamento empregado

Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale

Morino C. Enongiebo¹, Ryoko Wakatsuki¹, Yvion S. Y. Leung^{1,2}, Doctric P. Monteiro¹, Elizabeth O'Loine¹, Daniel S. J. Pang^{1,3,4} & Paula W. Stoozgalp¹

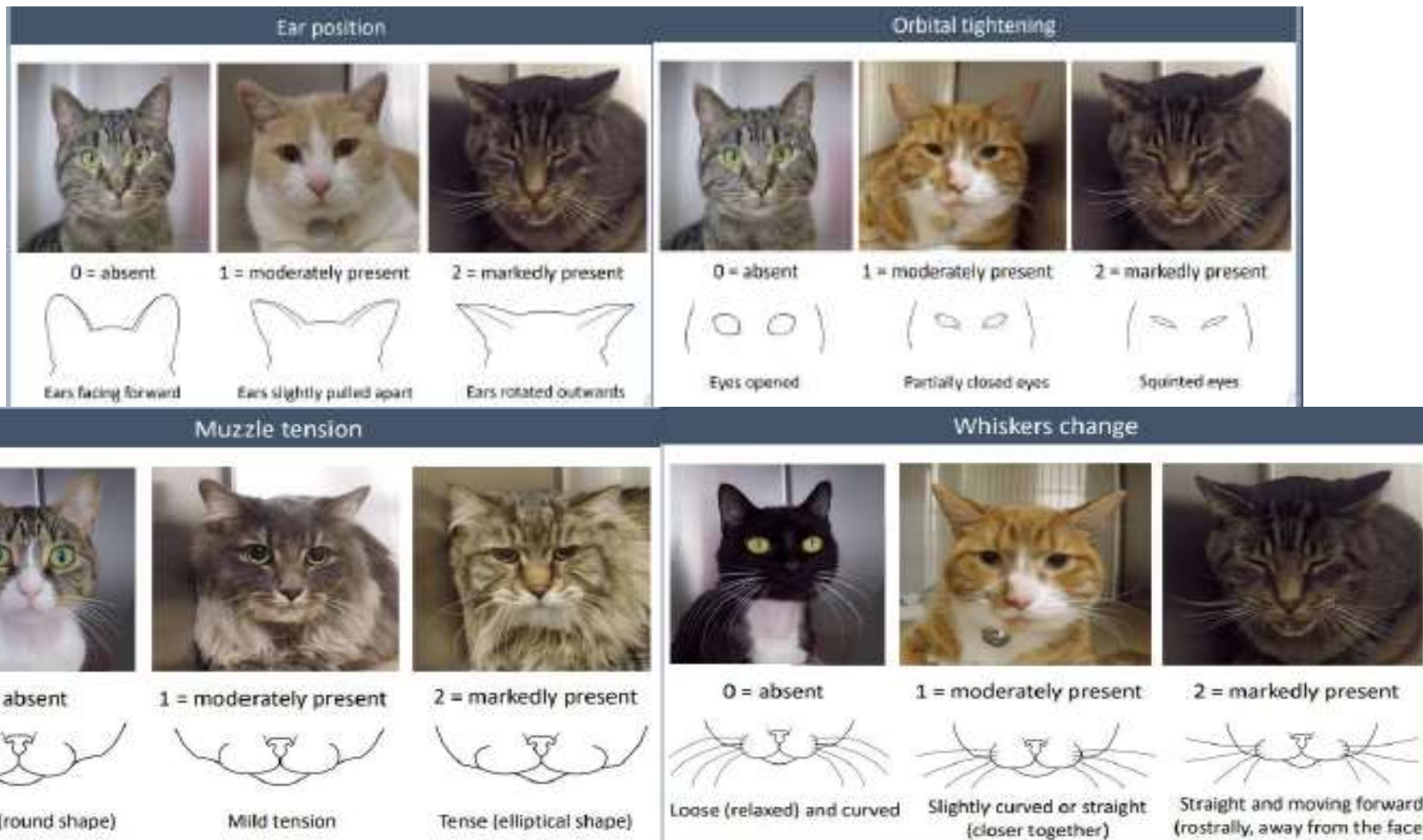
www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC
REPORTS

nature research

2019

► Reconhecimento e graduação da dor em gatos





► Carcinoma Espinocelular



► Neoplasia infiltrativa
de conduto auditivo



▶ Tumores de cavidade oral



▶ Tumores ósseos



- ▶ Radiodermite - efeito colateral agudo pós RT

Classificação da dor oncológica

- ▶ Dor Nociceptiva Somática = lesão em ossos, músculos e pele => liberação contínua de mediadores inflamatórios (dor piora com movimento)
- ▶ Dor Nociceptiva Visceral = lesão em vísceras (dor mal localizada)
- ▶ Dor Neuropática = lesão em sistema nervoso periférico ou central = formigamento, pontada, queimação, mutilação, lambedura compulsiva
- ▶ Dor Mista => maioria dos pacientes oncológicos



CONTROLE DA DOR - Tratamento Farmacológico

▶ AINE e AIEs

- ▶ Meloxicam / Firocoxib = inibidores de COX-2
- ▶ Grapiprant } Ação prolongada
- ▶ Robenacoxib }
- ▶ Prednisolona / Dexametasona

- ❖ Nefrotoxicidade
- ❖ Sinais GI



- ▶ ANALGÉSICOS:
- ▶ Dipirona (sinergismo com tramadol)
 - ▶ Cães: 25-40mg/kg BID-TID
 - ▶ Gatos: 25 mg/kg SID ou 12,5 mg/kg BID => SEGURO !!
- ▶ Opióides
 - ▶ Morfina (IV, IM)
 - ▶ Metadona (IV, IM)
 - ▶ Fentanil (IV)
 - ▶ Tramadol (meia-vida mais curta em cães) (IV, IM, SC, VO) (2-6 mg/kg BID-TID)



CONTROLE DA DOR - Tratamento Farmacológico

- ▶ Gabapentina (uso crônico) (sonolência) (VO) (5-10 mg/kg BID-TID) (cães e gatos)
- ▶ Amitriptilina (cães) (dor neuropática / mutilação) (VO)
- ▶ Amantadina (+ AINE) (VO) (3-5 mg/kg SID - BID) (cães)
- ▶ Maropitant (cães) (IV, VO) (Dor visceral)
- ▶ Bisfosfonados (Lise óssea => inibe da ação osteoclastos) (IV, VO) (cães e gatos)

CONTROLE DA DOR - Tratamento Não- Farmacológico:

- ▶ Acupuntura
- ▶ Homeopatia
- ▶ Manutenção peso ideal (manejo ambiente)
- ▶ Reabilitação física => fisioterapia
- ▶ Suporte nutricional (Ômega-3)

Ômega-3

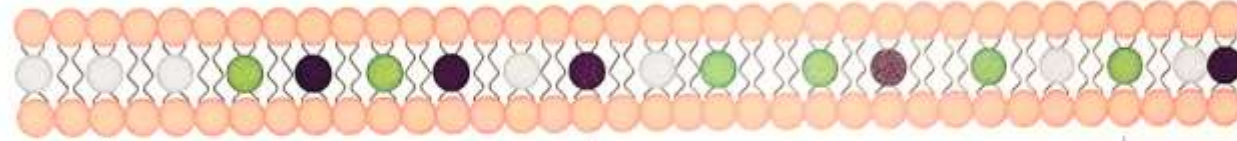
MEMBRANA CELULAR



LESÃO CELULAR

Fosfolipase A2

Liberação de ácidos graxos da membrana para o interstício



COX

LOX

Prostaglandinas série 2
PGE2, PGI2,
Tromboxana A2, TXB2,
LTB2

Leucotrienos série 4

ALTO POTENCIAL INFLAMATÓRIO

- ⊙ Vasoconstrição
- ⊗ Agregação plaquetária
- ⊞ Quimiotaxia

COX

LOX

Prostaglandinas série 3
PGE3, PGI3,
Tromboxana A3, TXB3,
LTB3

Leucotrienos série 5

BAIXO POTENCIAL INFLAMATÓRIO

- Vasodilatação
- ⊙ Redução da agregação plaquetária
- ⊞ Redução da quimiotaxia

EPA

COX e LOX

Resolvinas série E

POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO E RESOLUÇÃO DA INFLAMAÇÃO

DHA

COX e LOX

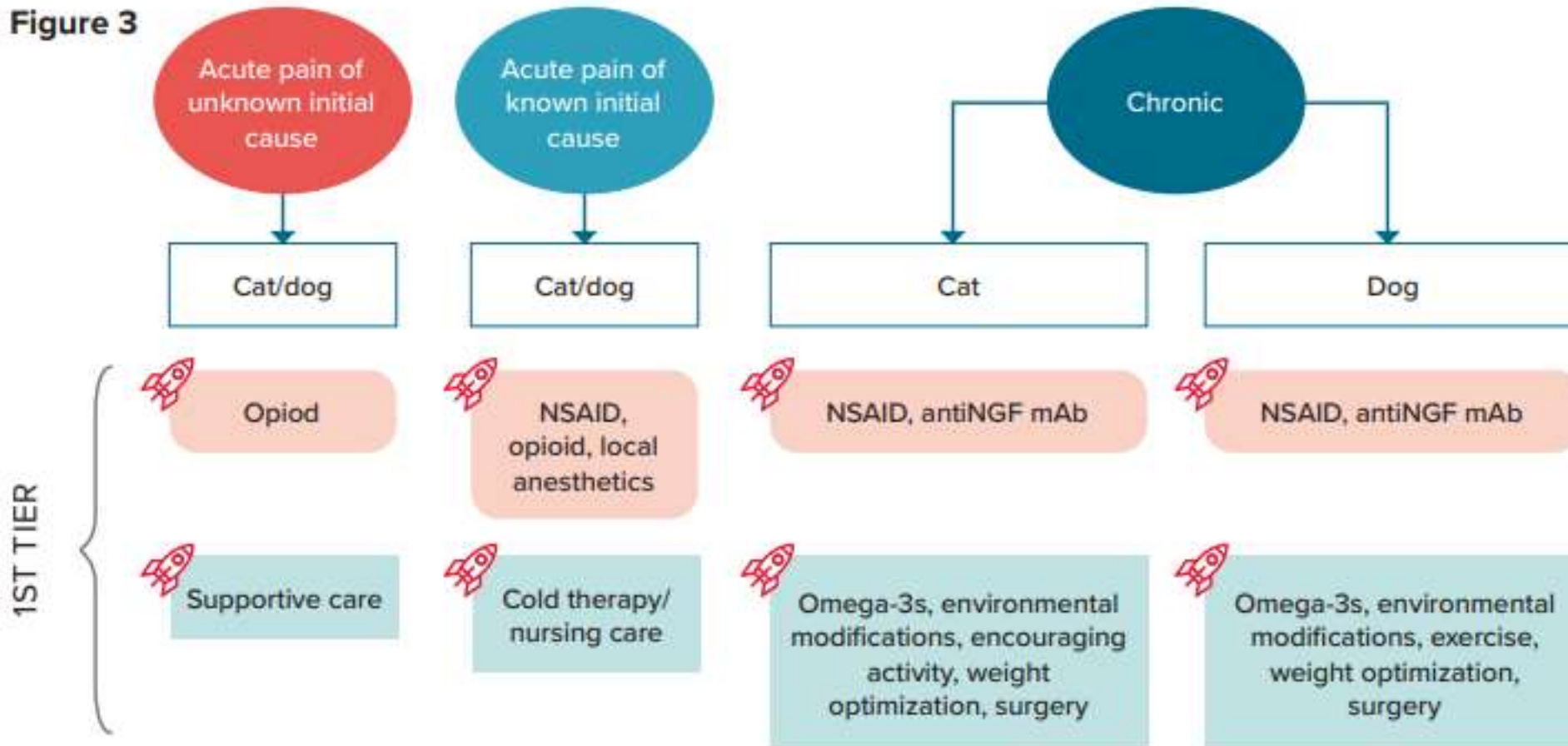
Resolvinas, Protectinas e Neuroprotectinas série E



2022 AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats*

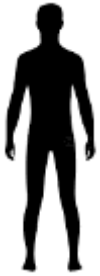
Margaret E. Gruen, DVM, MPPH, PhD, DACVB[†],
 B. Duncan X. Lascelles, BSc, BVSc, PhD, CertVA, DSA(SST), DECVS, DACVS, FRCVS[†],
 Elizabeth Collieran, DVM, MS, DABVP (Feline), Alison Gottlieb, BS, CVT, VTS (ECC),
 Jennifer Johnson, VMD, CVPP, Peter Lotsikas, DVM, DACVS-SA, DACVSMR,
 Denis Marcellin-Little, DEDV, DACVS, DACVSMR, Bonnie Wright, DVM, DACVAA

Figure 3

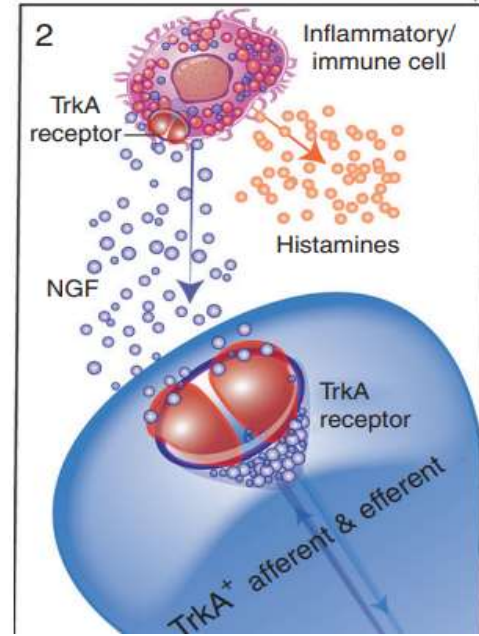


* Mab Anti-NGF

- NGF = fator de crescimento neural => sensibilização periférica e central
- Mab Anti-NGF = Bloqueio da Nocicepção na dor aguda e crônica



Sopata M, Katz N, Carey W, *et al.* Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of pain from bone metastases. *Pain* 2015;156:1703–13.



Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats

Masataka Enomoto,¹ Patrick W Mantyh,² Joanna Murrell,³ John F Innes,⁴ B Duncan X Lascelles^{1,5,6,7}

Veterinary Record (2018)

REVIEW

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

Margaret E. Gruen^{1,2,3†}, Jamie A. E. Myers^{4*} and B. Duncan X. Lascelles^{1,3,5,6†}

ORIGINAL RESEARCH
published: 28 May 2021

frontiers
in Veterinary Science

... Cannabidiol (CBD)

Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs

 Lauri-Jo Gamble¹,  Jordyn M. Boesch¹,  Christopher W. Frye¹,  Wayne S. Schwark²,  Sabine Mann³,  Lisa Wolfe⁴,  Holly Brown⁵,  Erin S. Berthelsen¹ and  Joseph J. Wakshlag^{1*}

Front. Vet. Sci., 23 July 2018 |

A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain

Chris D. Verrico^{1,2,+}, Shonda Wesson^{3,+}, Vanaja Konduri⁴, Colby J. Hofferek⁴, Jonathan Vazquez-Perez⁴, Emek Blair⁵, Kenneth Dunner Jr⁶, Pedram Salimpour⁷, William K. Decker^{4,8,9,+,*}, Matthew M. Halpert^{4,+}

Pain. 2020 September 01; 161(9): 2191–2202.

> J Am Anim Hosp Assoc. 2021 Mar 1;57(2):81-90. doi: 10.5326/JAAHA-MS-7119.

Evaluation of the Effect of Cannabidiol on Naturally Occurring Osteoarthritis-Associated Pain: A Pilot Study in Dogs

Sebastian Mejia, Felix Michael Duerr, Gregg Griffenhagen, Stephanie McGrath



- ✓ Diferentes compostos em diferentes concentrações => resultados não deve ser extrapolados !
- ✓ Variação intra e inter espécies na farmacocinética, dosagem e toxicidade
- ✓ Osteoartrite em cães
- ✓ Gatos ??
- ✓ Principais efeitos adversos: elevação enzimas hepáticas, vômitos
- ✓ Falta de regularização do produto



Conselho Federal de Veterinária recomenda uso de cannabis em animais

O CFMV acredita que os animais possam se beneficiar tanto quanto os humanos em doenças que não se beneficiam com a medicina tradicional

Brasil Rural

NoAR em 06/05/2022 - 05:00

Segundo o especialista, o uso medicinal dos produtos de *Cannabis* possibilita resultados positivos na medicina veterinária. E para viabilizar esse uso é preciso regularizar juridicamente para que o médico-veterinário possa prescrever o uso do cannabidiol.

Cannabidiol-based natural health products for companion animals: Recent advances in the management of anxiety, pain, and inflammation

Cindy H J Yu ¹, H P Vasantha Rupasinghe ²



CFMV orienta sobre o uso veterinário de produtos de Cannabis

20/04/2022 – Atualizado em 20/04/2022 – 9:09am



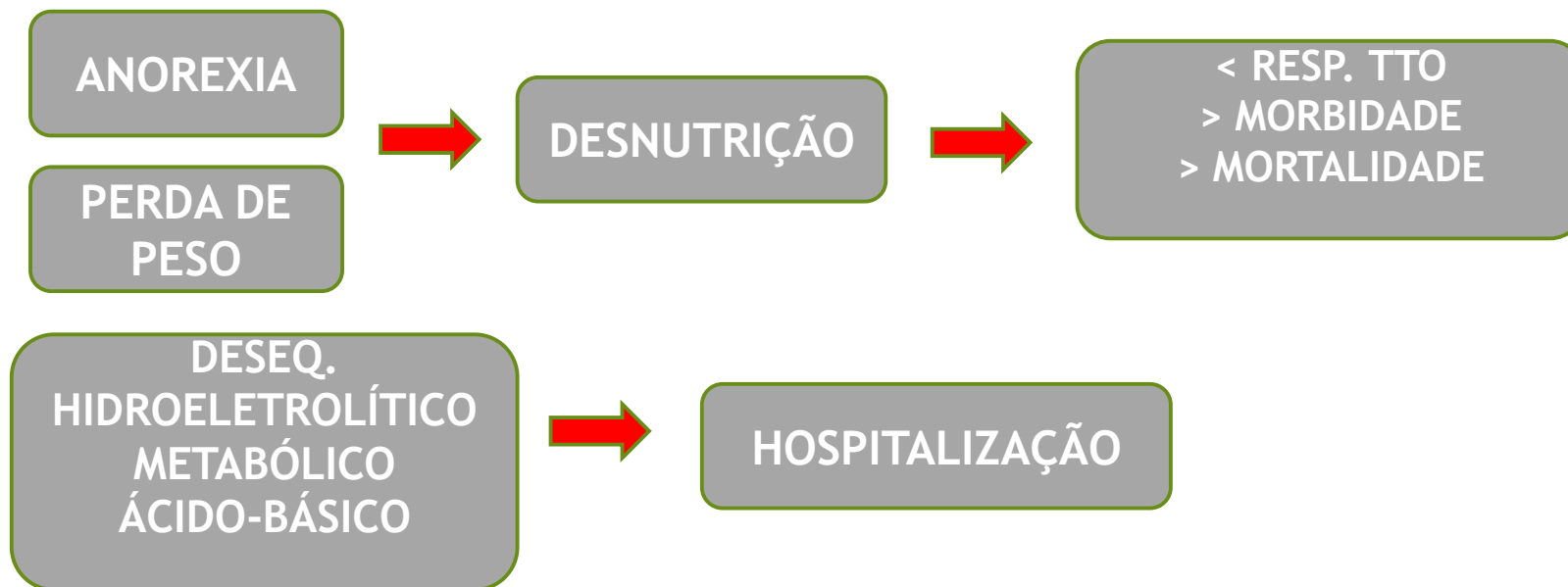
Atualmente, o uso medicinal de produtos de *Cannabis* está restrito aos humanos e a prescrição da substância é exclusiva dos médicos legalmente habilitados pelo Conselho Federal de Medicina. Isso é o que está na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), nº 327 de 2019, em seu art.13. O órgão ainda limita a importação para uso pessoal, conforme RDC nº 335/2020. Diante desses regulamentos, os médicos-veterinários que desejam receitar a substância para uso terapêutico em animais encontram-se em situação de insegurança jurídica.

CONTROLE DA NÁUSEA



Náusea e êmese

- ❖ Oncologia humana: 40-85% => sintoma mais estressante e incômodo
- ❖ Oncologia veterinária: 10-40%
- ❖ Complicações



▶ Perda na qualidade de vida!



Causas da náusea e êmese na Oncologia:

1 - QUIMIOTERAPIA (ação em receptores no TGI e no SNC)

► Drogas com diferentes potenciais emetogênicos

- **ALTO (> 90%)**

Cisplatina, Dacarbazina, Carmustina

- **MODERADO (30-90%)**

Doxorrubicina, Epirubicina,
Carboplatina, Ciclofosfamida,
Temozolamida, Imatinib

- **BAIXO (10-30%)**

Clorambucil, Vincristina, Vimblastina,
Vinorelbina, Melfalano, 5-FU, Citarabina,
Gencitabina

- **MÍNIMO (<10%)**

Bleomicina, L-Asparaginase

**O RISCO
EMETOGENICO
NÃO INCLUI A
NÁUSEA !!**

Anorexia and the cancer patient
Vet Clin Small Anim 49 (2019) 837-854

Table 2
Reported incidence of inappetence in dogs & cats receiving chemotherapy (listed in ascending order of reported inappetence incidence)

Chemotherapeutic	Species	Inappetence Incidence	Reference
Vinorelbine	Dogs	17% (4/24)	Grant et al, ⁸⁴ 2008
Epirubicin	Dogs	19% (27/139)	Marrington et al, ⁸⁵ 2012
Carboplatin	Dogs and cats	25% (7/28)	Bowles et al, ⁸⁶ 2010
Doxorubicin	Dogs	35%–51% (n = 49) ^{a,b}	Rau et al, ⁶⁹ 2010
Rabacfosadine + doxorubicin	Dogs	35% (18/51)	Thamm et al, ⁸⁷ 2017
Cyclophosphamide	Dogs	36% (15/42) ^a	Mason et al, ⁶⁸ 2014
Toceranib phosphate	Dogs	39% (34/87)	London et al, ⁸⁸ 2009
Vincristine	Dogs	43% (25/57) ^a	Mason et al, ⁶⁸ 2014
Epirubicin	Dogs	44% (8/18)	Kim et al, ⁸⁹ 2007
Lomustine	Dogs	48% (39/81)	Vail et al, ⁹⁰ 2012
Rabacfosadine	Dogs	55% (21/38)	Vail et al, ⁹¹ 2009
Paclitaxel	Dogs	76% (128/168)	Vail et al, ⁹⁰ 2012

2 - RADIOTERAPIA (abdômen cranial)

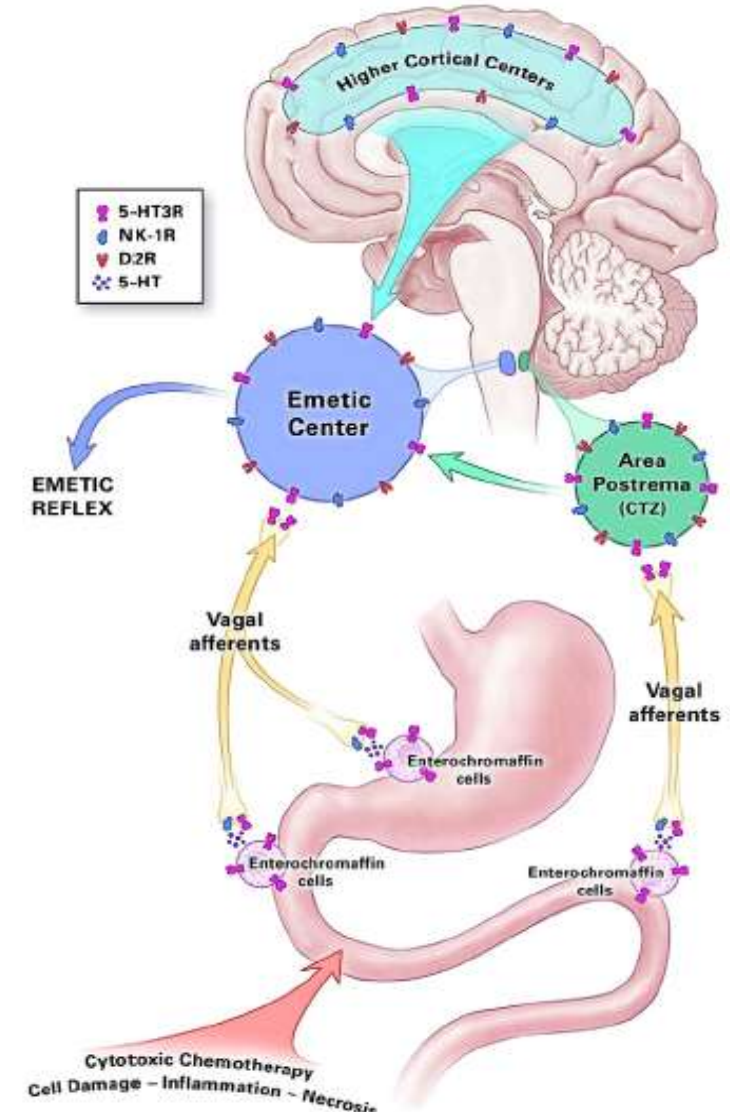
3 - NEOPLASIAS

- ▶ Mastocitoma: ulceração GI (35-83%)
- ▶ Linfoma TGI em gatos: êmese (70-80%), anorexia (60-70%)
- ▶ Neoplasias TGI (obstruções)
- ▶ Neoplasias Hepáticas
- ▶ Neoplasias Pancreáticas
- ▶ Neoplasias SNC primárias / metastáticas




Tratamento da náusea e êmese

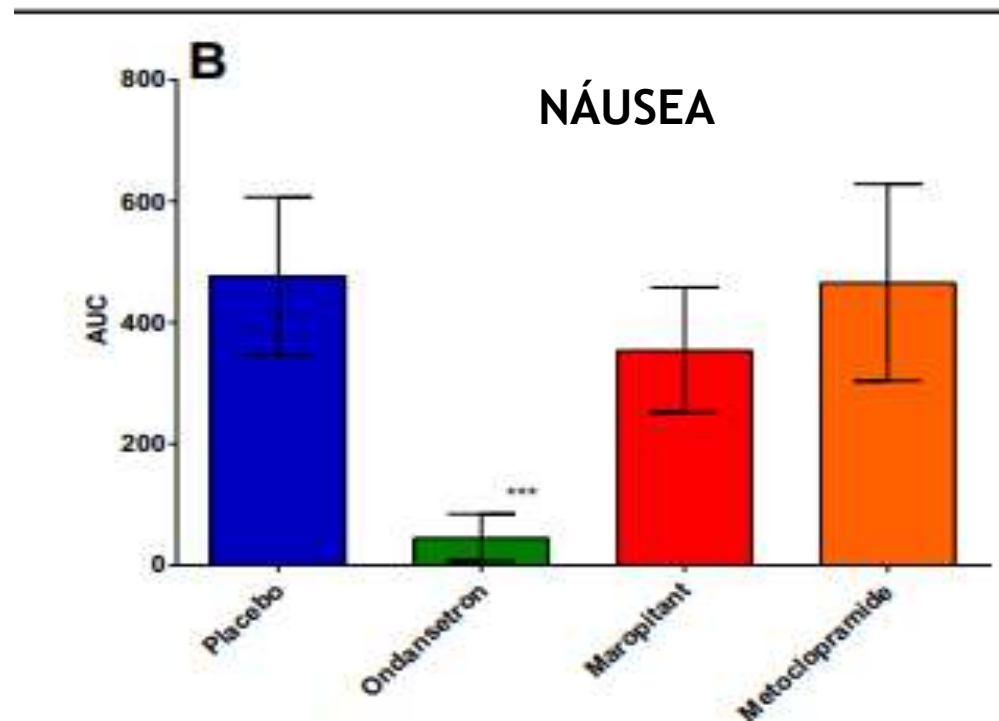
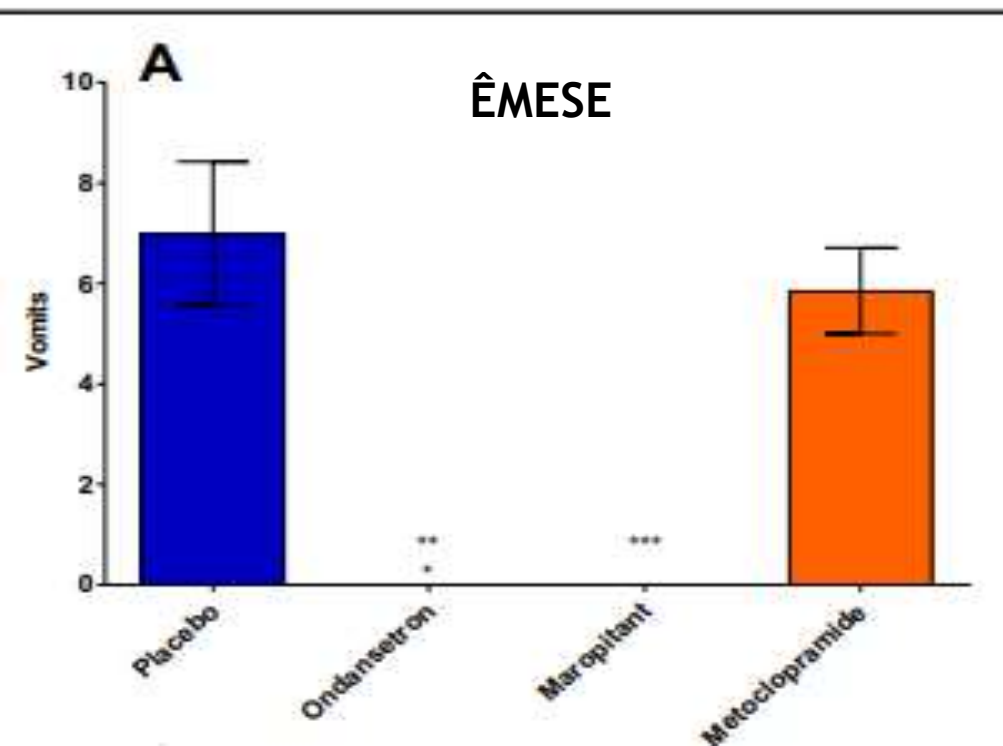
- Drogas antieméticas bloqueiam a via da êmese em vários pontos, prevenindo o reflexo do vômito
- 3 principais classes de antieméticos:
 - Antagonistas dos receptores de serotonina (5-HT₃)
 - ONDANSETRONA (0,5-1 mg/kg BID-TID)
 - Êmese aguda (1-3 dias)
 - Antagonistas de receptores neuroquinina (NK1)
 - MAROPITANT (1-2 mg/kg SID)
 - Êmese aguda e tardia (1-5 dias)
 - Antagonistas de receptores de dopamina (D₂)
 - METOCLOPRAMIDA (0,5 mg/kg BID-TID)



Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondansetron, maropitant and metoclopramide in a low-dose cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a blinded crossover study

Hannah Kenward, Jonathan Elliott, Terry Lee & Ludovic Pelligand 

- Ondansetrona 0,5 mg/kg
- Maropitant 1mg/kg
- Metoclopramide 0,5 mg/kg
- Grupo placebo (SF 0,9%)



REDUÇÃO NÁUSEA EM 90%

- ▶ Realizar tratamento anti-emético profilático no dia da aplicação da QT (Ondansetrona IV) + manutenção em casa
- ▶ Avaliação individual de cada paciente + potencial emetogênico do QT => definição da terapêutica preventiva
- ▶ Associação de anti-eméticos
+
▶ Omeprazol (Gaviz 10mg e 20mg)



USO DE OREXÍGENOS



Preliminary description of aging cats and dogs presented to a New Zealand first-opinion veterinary clinic at end-of-life

M C Gates ¹, H J Hinds ², A Dale ³

- ▶ Anorexia no momento do diagnóstico => correlação com maior risco de óbito em pacientes oncológicos e não oncológicos
- ▶ Inapetência é um dos fatores determinantes na decisão do tutor pela eutanásia
 - ▶ 2º fator: queda na qualidade de vida
- ▶ Anorexia => **TNF- α** => Desequilíbrio na rede de neuropeptídios ligados ao apetite no hipotálamo => **CAQUEXIA**

**PERDA DE MASSA MAGRA É FATOR PROGNÓSTICO
INDEPENDENTE DE SOBREVIVÊNCIA !!**

Table 4**Appetite stimulant utilization by specialists for chemotherapy-induced signs in dogs (2016)**

Appetite Stimulant	Very Likely to Use (%)	Somewhat Likely to Use (%)
Cerenia (maropitant)	57.7	28.2
Mirtazapine	52.9	34.1
Metoclopramide	15.3	45.9
Cyproheptadine	11.8	31.8
Corticosteroid	8.2	18.9
Canna-Pet	5.9	1.1
Acupuncture	4.7	3.5

Data from Punt NP, Johannes CM, Hackbarth LR, Fox LE. Clinical survey of veterinary specialists evaluating management of chemotherapy induced vomiting and inappetence in dogs. In: ACVIM Forum Proceedings. 2017; 45. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jvim.14778>. Accessed December 19, 2018.

Mirtazapina

- ▶ Antidepressivo, antagonista serotoninérgico e antagonista pré-sináptico de receptores
- ▶ Gatos:
 - ▶ Propriedade antiemética em gatos !!
 - ▶ Efeitos colaterais: excitação, tremores, sedação, vocalização
 - ▶ Gatos: 2 mg/gato a cada 24h-48h
 - ▶ Hepatopatas: a cada 72h => Metabolização hepática e excreção renal
 - ▶ Uso transdérmico (FDA 2018)
- ▶ Cães: metabolização mais rápida (meia-vida ~ 6 horas)

*** Não associar com selegilina

*** Utilizar com cautela: doença cardíaca, diabetes, hepatopatia grave, glaucoma, obstrução vias urinárias / intestinal

POSOLOGIA e MODO DE USAR



**1 comprimido, por via oral,
a cada 48 horas, por até 3
semanas consecutivas***

Consulte sempre um médico veterinário.

** ou a critério do médico veterinário (segundo
estudos de segurança e eficácia realizados pela
Agener União Saúde Animal)*



Mirtz

Ciproeptadina

- ▶ Antagonista serotoninérgico e anti-histamínico (receptor H1)
- ▶ Pode levar alguns dias para alcançar níveis plasmáticos ideais
- ▶ Efeitos colaterais: sedação, hiperexcitação paradoxal, efeitos colinérgicos
- ▶ Gatos: 1-2 mg/gato SID-BID
- ▶ Cães: ?? (0,3-2 mg/kg BID anti-histamínico)
- ▶ Utilizar com cautela:
 - ▶ Animais com glaucoma
 - ▶ Cardiopatas
 - ▶ Disfunção da tireóide
 - ▶ Distúrbios urinários / HPB
 - ▶ Obstrução TGI
- ▶ **AUSÊNCIA DE ESTUDOS CLÍNICOS !!!**
- ▶ Antídoto para intoxicação por mirtazapina => Antagoniza efeito serotoninérgico
- ▶ Eficácia ???

Capromorelina

- ▶ Mimetiza ação da grelina
- ▶ Melhora no apetite
- ▶ Favorece ganho de peso
- ▶ Não disponível no Brasil
- ▶ Cães: 3mg/kg VO SID
- ▶ Gatos: 2 mg/kg VO SID

A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Clinical Study of Capromorelin in Dogs with Reduced Appetite

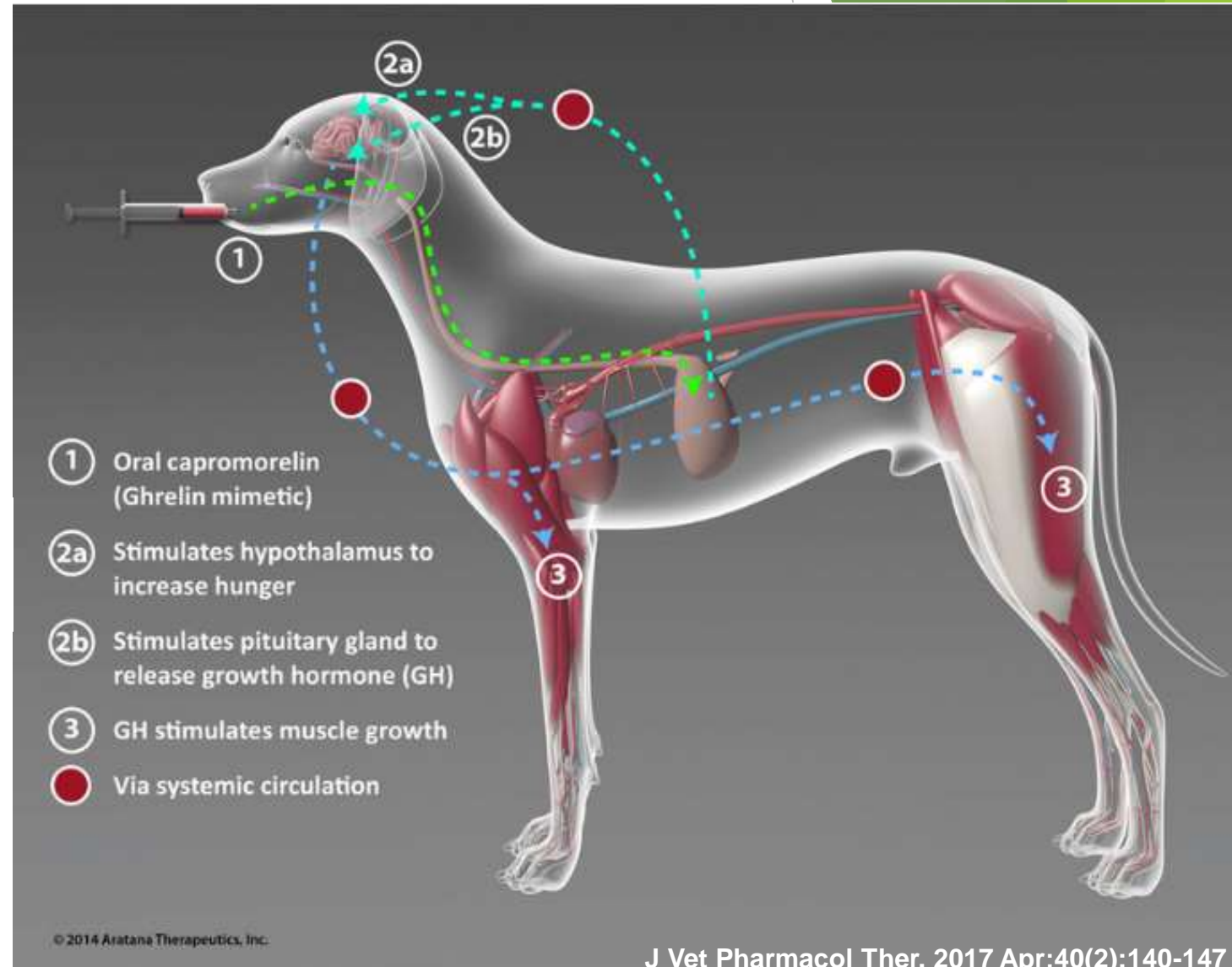
B. Zollers, J.A. Wofford, E. Heinen, M. Huebner, and L. Rhodes

J Vet Intern Med 2016;30:1851–1857

Evaluation of the safety of daily administration of capromorelin in cats

J. A. Wofford¹ | B. Zollers¹ | L. Rhodes¹ | M. Bell² | E. Heinen¹

J vet Pharmacol Therap. 2017;1–10.



Appetite-stimulating effect of gabapentin vs mirtazapine in healthy cats post-ovariectomy

Marco Fantinati¹ , Julien Trnka¹, Amélia Signor¹,
Séverine Dumond², Géraldine Jourdan², Patrick Verwaerde³
and Nathalie Priymenko¹

Journal of Feline Medicine and Surgery
1–8
© The Author(s) 2020

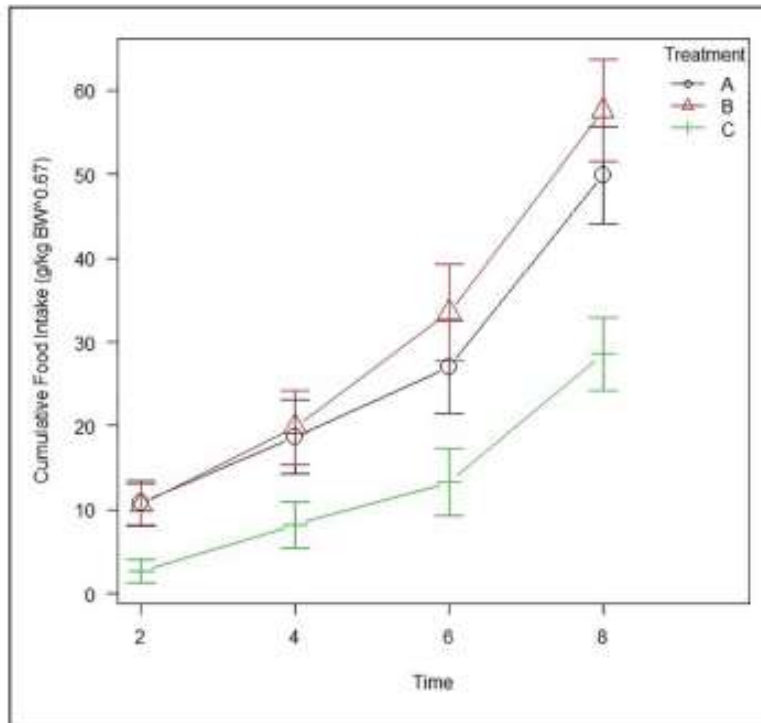


Figure 2 Line graph showing the cumulative food intake (g/kg body weight [BW]^{0.67}), across the whole study. Markers at each time interval indicate group average, with error bars denoting SEM. Group A = gabapentin; group B = mirtazapine; group C = placebo

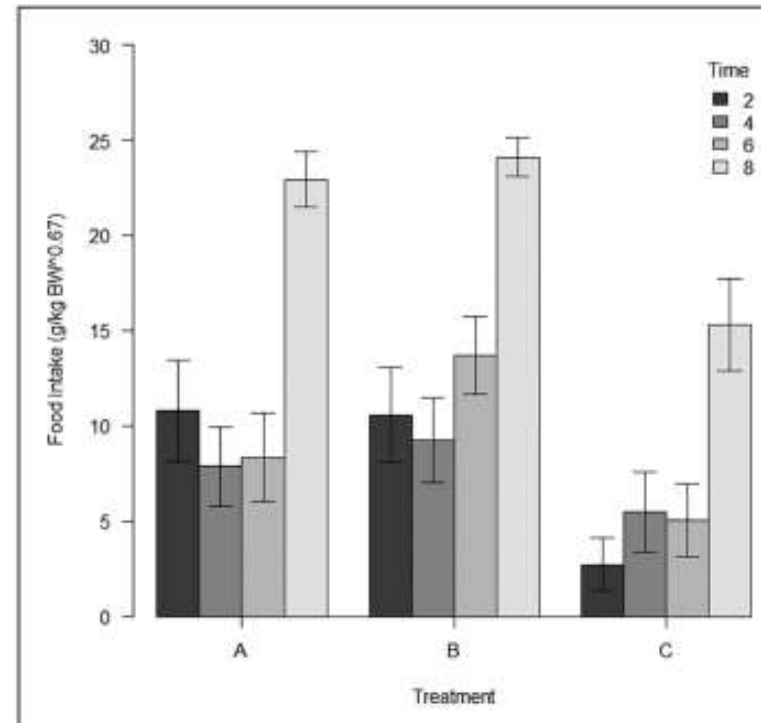


Figure 3 Bar graph showing the food intake per meal for each treatment. Error bars show SEM. Group A = gabapentin; group B = mirtazapine; group C = placebo; BW = body weight

Gabapentina 5mg/kg,
antes e 6h após a
cirurgia



OBRIGADA ! ... DÚVIDAS ??



M. V. MSc. Esp. Juliana V. Cirillo
@julianacirillo_oncologista

- ✓ *Oncologista diplomada pela Associação Brasileira de Oncologia Veterinária*
- ✓ *Coordenadora da Supraespecialidade de Nutrição Oncológica da ABROVET*
- ✓ *Mestre pelo Departamento de Patologia - Laboratório de Oncologia Experimental e Comparada - FMVZ - USP*
- ✓ *Consultora de produtos nutracêuticos para multinacionais*
- ✓ *Hospital Veterinário Veros - Oncologia Veterinária*
- ✓ *E+ Especialidades Veterinárias - Oncologia Veterinária, Unidade Divino Salvador*
- ✓ *Hemovet Petcare- Oncologia Veterinária*
- ✓ *Membro do Conselho Consultivo da Associação Brasileira de Oncologia Veterinária*