



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

“COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS EM CADELAS
SUBMETIDAS A MASTECTOMIA”

MARIA LÚCIA DOS RAMOS GONÇALVES

CONSTITUIÇÃO DO JURÍ

Doutor José Limão Oliveira

Doutora Berta Ferreira São Braz

Doutora Esmeralda Costa Delgado

Dra. Ana Murta

ORIENTADORA

Doutora Esmeralda Delgado

CO-ORIENTADORA

Dra. Ana Murta

2011
LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

“COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS ANALGÉSICOS EM CADELAS
SUBMETIDAS A MASTECTOMIA”

MARIA LÚCIA DOS RAMOS GONÇALVES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JURÍ

Doutor José Limão Oliveira

Doutora Berta Ferreira São Braz

Doutora Esmeralda Costa Delgado

Dra. Ana Murta

ORIENTADORA

Doutora Esmeralda Delgado

CO-ORIENTADORA

Dra. Ana Murta

2011

LISBOA

Agradecimentos

A realização desta dissertação de mestrado só foi possível graças à colaboração e ao contributo, de forma directa ou indirecta, de várias pessoas e instituições, às quais gostaria de exprimir algumas palavras de agradecimento e profundo reconhecimento, em particular:

Ao Prof. Doutor António Ferreira enquanto director do Hospital escolar da FMV por me ter dado a oportunidade de estagiar e utilizar os seus pacientes para a elaboração deste estudo. A todos os seus auxiliares e médicos veterinários pela paciência, disponibilidade e compreensão que demonstraram durante o meu estágio;

Ao CIISA por ter financiado o doseamento do cortisol;

À Prof. Doutora Esmeralda Delgado à sua simpatia, disponibilidade e ajuda incansável na elaboração deste trabalho. À Dra. Ana Murta por me orientado no estágio, pelos conhecimentos transmitidos e pela ajuda preciosa na elaboração deste estudo;

À Prof. Doutora Luísa Mateus pela sua disponibilidade, ajuda e conselhos no doseamento do cortisol;

Aos meus companheiros de estágio, em particular às minhas amigas Marta M. e Geraldine pelo apoio nos momentos mais difíceis, pelas experiências vividas, pelos desabafos...

Às minhas amigas que me acompanharam nestes seis anos de curso, pois sem elas estes mesmos anos não tinham significado tanto: Bruna, Vera, Filipa, Carina, Sara, Diana, Andreia e à Ana U. ;

Ao meu irmão, aos meus pais, especialmente à minha mãe por me ter transmitido valores únicos ao longo da minha formação pessoal, pela ajuda, compreensão, paciência e amizade que sempre demonstrou durante toda a minha vida;

Ao meu melhor amigo e namorado, Leonel, por toda a paciência e compreensão durante estes anos de curso e pela ajuda preciosa na formatação da tese, foste o meu salvador!

A todos, reitero o meu apreço e a minha eterna gratidão.

Resumo

A maior importância dada ao tratamento analgésico na medicina veterinária nos últimos anos tem aumentado o interesse e preocupações sobre a eficácia, os efeitos adversos sistêmicos, custo e o uso abusivo dos diferentes agentes analgésico.

O presente estudo teve como objectivo comparar dois protocolos analgésicos em cadelas submetidas a mastectomia unilateral (n=20).

As variáveis em estudo para a avaliação do grau de dor foram os valores da escala de dor da universidade de Melbourne (EDUM) em T0 (pré-cirúrgico), T1 (1^a h pós-cx), T2 (2^ah pós-cx), T3 (3^a h pós-cx), T4(4^ah pós-cx) e T48 (48^ah pós-cx) e o doseamento de cortisol sérico em T0 e T1.

No grupo controlo (grupo B) os animais (n=11) foram pré-medicados com buprenorfina IM (0,015mg/kg) e no grupo estudo (grupo BL) os animais (n=9) foram também submetidos a pré-medicação com buprenorfina IM (0,015mg/kg), sendo realizada no pós-operatório analgesia local através da infiltração de lidocaína (4mg/kg) na zona da sutura. A análise estatística do presente estudo foi realizada com o programa estatístico informático Graph Pad InStat utilizando o teste t Welch's, análise de variância "One way ANOVA", teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer e o coeficiente de correlação Pearson (r). Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão.

No grupo B a média na pontuação obtida pela EDUM foi de $3,73 \pm 1,35$ em T0; de $7,91 \pm 4,64$ em T1; em T2 foi de $7,55 \pm 4,27$; $8,09 \pm 3,91$ em T3; $7,91 \pm 3,59$ em T4 e finalmente em T48 foi de $5,22 \pm 2,49$. No grupo BL em T0 a média foi de $4 \pm 1,22$; de $6,22 \pm 1,92$ em T1; em T2 a pontuação média foi de $6,22 \pm 2,33$; em T3 registou-se um valor médio de $5,78 \pm 2,11$; $6,33 \pm 2,12$ em T4 e finalmente em T48 foi de $4 \pm 1,22$. Apesar do valor médio do grupo BL em todos os períodos de observação, excepto no T48, ser menor do que no grupo B, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (teste t Welch's ; $p > 0,05$).

No grupo B o cortisol sérico aumentou significativamente de T0 ($4,36 \pm 2,03$) para T1 ($7,36 \pm 3,42$; teste t para dados emparelhados, $p = 0,0055$), enquanto que no grupo BL o cortisol de T0 ($6,84 \pm 6,4$) para T1 ($5,3 \pm 3,81$) diminuiu, não sendo esta diminuição significativa (teste t para dados emparelhados, $p = 0,4552$).

De acordo com os resultados do doseamento do cortisol, a infiltração local de lidocaína na zona da sutura no pós-operatório imediato, é significativamente benéfica em cadelas submetidas a mastectomia. Porém, recorrendo a avaliação da dor pela EDUM esse benefício não é evidente.

Palavras-chave: Buprenorfina, mastectomia, lidocaína, dor.

Abstract

The increased importance given to analgesic treatment in veterinary medicine recently, has triggered more interest and concerns about effectiveness, adverse systemic effects, cost and abusive use of the different analgesic agents.

This study aimed to compare two analgesic protocols in dogs undergoing unilateral mastectomy (n=20).

The variables in the study to assess the degree of pain were the values of the pain scale from the University of Melbourne (EDUM) at T0 (preoperative), T1 (1hour post-cx), T2 (2h post-cx), T3 (3h post-cx), T4 (4h post-cx) and T48 (48h post-cx) and the measurement of serum cortisol levels at T0 and T1.

In control group (B) the animals (n=11) were pre-medicated with buprenorphine IM (0,015mg/kg). In the study group (BL) the animals (n=9) were also pre-medicated with buprenorphine IM (0,015mg/kg), however, during the post-operative period, this group was submitted to local infiltration of lidocaine (4mg/kg) in the suture area. Statistical analysis of the present study was performed with statistical program Graph Pad InStat using Welch's t test, analysis of variance "One way ANOVA", test for multiple comparisons Tukey-Kramer and Pearson(r)'s correlation coefficients. The results are presented as mean \pm standard deviation.

In B group the mean score obtained by EDUM was 3.73 ± 1.35 at T0, 7.91 ± 4.64 at T1, T2 was 7.55 ± 4.27 , 8.09 ± 3.91 at T3, 7.91 ± 3.59 at T4 and finally T48 was 5.22 ± 2.49 .

In BL group at T0 the mean was 4 ± 1.22 , from 6.22 ± 1.92 at T1, at T2 the mean score was 6.22 ± 2.33 , at T3 there was an mean of 5.78 ± 2.11 , 6.33 ± 2.12 at T4 and finally T48 was 4 ± 1.22 . Although the mean value in the BL group at all periods of observation, except for T48, was lower than In the B group, there were no statistically significant differences between the two groups (Welch's t test, $p > 0.05$).

In B group serum cortisol increased significantly from T0 (4.36 ± 2.03) to T1 (7.86 ± 3.42 ; t test for paired data, $p = 0.0055$), while in the BL group cortisol from T0 (6.84 ± 6.4) to T1 (5.3 ± 3.81) decreased but not significantly (t test for paired data, $p = 0.4552$).

According to the results of the serum cortisol levels, the local infiltration of lidocaine in the suture area in bitches undergoing mastectomy, in the immediate postoperative period, is significantly beneficial. However, using pain assessment by EDUM this benefit is not evident.

Keywords: Buprenorphine, mastectomy, lidocaine, pain.

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
ÍNDICE GERAL.....	iv
ÍNDICE DE TABELAS.....	viii
ÍNDICE DE IMAGENS	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xi
GLOSSÁRIO.....	xiii
Capítulo I - Relatório Estágio	1
Capítulo II- Revisão bibliográfica.....	3
1. Introdução.....	3
2. Dor	4
2.1. Definição.....	4
2.2. Classificação.....	4
2.2.1. Dor fisiológica.....	4
2.2.2. Dor patológica	4
2.2.2.1. Dor inflamatória	4
2.2.2.2. Dor neuropática	5
2.2.3. Dor crónica.....	5
2.2.4. Dor aguda	5
2.2.5. Dor visceral.....	5
2.3. Patofisiologia da dor	6
2.3.1. Transdução.....	6
2.3.2. Transmissão	7
2.3.3. Modulação	9
2.3.4. Projecção e Percepção.....	10
2.3.5. Sensibilização periférica e central.....	12
2.4. Avaliação da dor.....	14
2.4.1. Avaliação fisiológica	14
2.4.1.1. Resposta do sistema nervoso autónomo (SNA)	14
2.4.1.2. Avaliação da dor por parâmetros fisiológicos	15
2.4.1.3. Resposta neuroendócrina.....	15
2.4.1.3.1. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical	16
2.4.1.3.2. Efeitos anestésicos na resposta neuroendócrina	18

2.4.1.3.3. Consequências metabólicas	19
2.4.1.3.4. Consequências imunológicas e hematológicas	19
2.4.2. Avaliação comportamental.....	20
2.4.2.1. Actividade e posturas corporais.....	21
2.4.2.2. Atitudes comportamentais	21
2.4.2.3. Escalas de dor	24
2.4.2.3.1. Escalas de dor subjectivas e semi-objectivas para a dor cirúrgica aguda ou dor traumática.....	24
2.4.2.3.2. Escalas de dor comportamentais para a dor cirúrgica aguda ou dor traumática ...	27
2.5. Factores que afectam a intensidade da dor pós-operatório	31
2.5.1. Factores intrínsecos ao animal	31
2.5.2. Factores extrínsecos ao animal	33
2.6. Controlo da dor	34
2.6.1. Agentes analgésicos.....	34
2.6.1.1. Anestésicos locais.....	34
2.6.1.1.1. Mecanismo de acção	34
2.6.1.1.2. Estrutura química.....	35
2.6.1.1.3. Efeitos adversos	36
2.6.1.1.4. Principais AL's.....	37
2.6.1.2. Opióides.....	38
2.6.1.2.1. Receptores e efeitos clínicos	38
2.6.1.2.2. Mecanismos de acção	39
2.6.1.2.3. Classificação dos opióides.....	40
2.6.1.2.3.1. Agonistas totais.....	40
2.6.1.2.3.2. Agonistas – Antagonistas.....	41
2.6.1.2.3.3. Agonistas Parciais.....	43
2.6.1.2.3.4. Antagonistas.....	44
2.6.1.3. Anti Inflamatórios Não Esteróides (AINE's)	44
2.6.1.3.1. Mecanismo de acção	45
2.6.1.3.2. Efeitos adversos	46
2.6.1.3.3. Principais AINE's	46
2.6.1.4. Outros fármacos.....	47
2.6.2. Estratégias analgésicas.....	48
2.6.2.1. Analgesia preventiva	49
2.6.2.2. Analgesia multimodal	49
2.6.2.3. Terapêutica analgésica baseada em mecanismos moleculares.....	50
2.6.3. Técnicas analgésicas	50

2.6.3.1. Anestesia local.....	51
2.6.3.1.1. Anestesia tópica.....	51
2.6.3.1.2. Anestesia infiltrativa.....	51
2.6.3.1.2.1. Novas aplicações da anestesia infiltrativa.....	53
2.6.3.2. Anestesia regional.....	55
2.6.3.2.1. Bloqueios anestésicos e analgesia regional.....	55
3. Mastectomia.....	57
3.1. Considerações gerais das neoplasias mamárias em cadelas.....	57
3.2. Considerações pré-cirúrgicas.....	58
3.3. Tratamento cirúrgico.....	58
3.3.1. Técnica cirúrgica.....	59
Capítulo III- Trabalho experimental.....	61
1. Introdução.....	61
2. Objectivo.....	62
3. Métodos, materiais e protocolo experimental.....	62
3.1. Animais envolvidos no estudo e critérios de inclusão.....	62
3.1.1. Grupo Controlo.....	62
3.1.2. Grupo Estudo.....	62
3.2. Técnica cirúrgica de uma mastectomia unilateral.....	63
3.3. Protocolo analgésico.....	63
3.3.1. Analgesia adicional.....	64
3.4. Medições pré e pós-operatórias.....	64
3.4.1. Avaliação da dor pela EDUM.....	64
3.4.2. Colheita de amostras para doseamento de cortisol.....	65
3.5. <i>Follow up</i>	65
3.6. Análise estatística.....	65
4. Resultados.....	66
4.1. Grupo Buprenorfina (Grupo B).....	66
4.2. Grupo Buprenorfina + Lidocaína (Grupo BL).....	66
4.3. Técnica cirúrgica.....	67
4.3.1. Cirurgias adicionais.....	67
4.4. Protocolo analgésico.....	68
4.4.1. Analgesia adicional.....	69
4.5. Medições pré e pós-operatórias.....	69
4.5.1. Avaliação da dor pela EDUM.....	69
4.5.1.1. Avaliação da dor por categoria da EDUM.....	71
4.5.1.1.1. Parâmetros fisiológicos.....	72

4.5.1.1.2. Reacção à palpação.....	72
4.5.1.1.3. Actividade, estado mental e postura.....	72
4.5.1.1.4. Vocalização.....	72
4.5.2. Colheita de amostras para doseamento de cortisol.....	72
4.5.3. Correlação entre a avaliação da dor pela EDUM e o doseamento de cortisol.....	75
4.6. <i>Follow up</i>	75
5. Discussão.....	76
5.1. Animais envolvidos no estudo e critérios de inclusão.....	76
5.1.1. Grupo controlo.....	76
5.1.2. Grupo de estudo.....	76
5.1.3. Tamanho da amostra.....	77
5.2. Técnica cirúrgica de uma mastectomia unilateral.....	77
5.3. Cirurgias adicionais.....	77
5.4. Protocolo analgésico.....	78
5.4.1. Analgesia adicional.....	79
5.5. Medições pré e pós-operatórias.....	79
5.5.1. Avaliação da dor pela EDUM.....	79
5.5.1.1. Escala de dor EDUM.....	79
5.5.1.2. Resultados da avaliação da dor pela EDUM entre os grupos.....	80
5.5.1.3. Avaliação da dor por categoria da EDUM.....	81
5.5.1.3.1. Parâmetros fisiológicos.....	81
5.5.1.3.2. Reacção à palpação.....	82
5.5.1.3.3. Actividade, estado mental e postura.....	83
5.5.1.3.4. Vocalização.....	83
5.5.2. Doseamento de cortisol.....	83
5.6. <i>Follow up</i>	85
6. Conclusões e Perspectivas futuras.....	86
Bibliografia.....	87
Anexos.....	92
Anexo I – Avaliação da dor.....	92
Anexo II – Grau expectável de dor cada tipo de cirurgia.....	94

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Resposta neurohormonal ao stress.....	18
Tabela 2 - Exemplo de sistema de graduação preditiva.....	25
Tabela 3 - Exemplo de escala descritiva simples.....	25
Tabela 4 - Escala de dor de Glasgow (forma abreviada).....	27
Tabela 5 - Escala de dor da universidade de Melbourne.....	28
Tabela 6 – Escala de dor aguda da universidade do estado de Colorado.....	31
Tabela 7 - Efeitos clínicos associados a cada tipo de receptor.....	39
Tabela 8 - Bloqueios anestésicos mais usados, assim como as áreas anatómicas bloqueadas e as cirurgias que beneficiam com cada bloqueio.....	56
Tabela 9 - Estadiamento clínico dos tumores mamários em canídeos (Classificação TNM).58	
<i>Tabela 10 - Identificação de cada animal incluído no Grupo Buprenorfina.....</i>	<i>66</i>
<i>Tabela 11 - Identificação de cada animal incluído no Grupo Buprenorfina + Lidocaína.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabela 12 - Cirurgias adicionais e técnica cirúrgica da mastectomia no grupo buprenorfina (grupo B).....</i>	<i>68</i>
<i>Tabela 13 - Cirurgias adicionais e técnica cirúrgica da mastectomia no grupo buprenorfina + lidocaína (grupo BL).....</i>	<i>68</i>
<i>Tabela 14 – Média, máximo, mínimo e o valor p calculado pelo teste t Welch's na EDUM nos dois grupos.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabela 15 - Média da pontuação por categoria.....</i>	<i>71</i>
<i>Tabela 16 - Doseamento do cortisol individual no grupo B.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 17 - Doseamento do cortisol individual no grupo BL.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabela 18 – Indicadores comuns de dor em cães e gatos.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabela 19 – Características comportamentais associadas à dor em cães e em gatos, mas que podem também estar associadas a mau estado geral.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabela 20 – Grau expectável de dor para cada tipo de cirurgia.....</i>	<i>94</i>
<i>Tabela 21 – Principais características e doses de referência sem epinefrina dos Anestésicos Locais.....</i>	<i>98</i>
<i>Tabela 22 – Principais características dos Opióides utilizados em Medicina Veterinária.....</i>	<i>99</i>
<i>Tabela 23 – Principais características dos AINE's mais utilizados.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabela 24 – Doses de referência para cães de $\alpha 2$ mais utilizados em Medicina Veterinária.....</i>	<i>101</i>

ÍNDICE DE IMAGENS

Figura 1 - Processamento da informação nociceptiva.....	6
Figura 2 - Lâminas que constituem o corno dorsal da medula espinhal.	8
Figura 3 – Principais vias nociceptivas ascendentes.....	12
Figura 4 - Dispositivo médico medidor de pressão manual.	22
Figura 5 - Exemplo de escala visual análoga.	26
Figura 6 - Relação entre a ligação aos receptores e o efeito dos opióides agonistas- -antagonistas.	42
Figura 7 - Acção dos diferentes analgésicos no processamento nociceptivo.	50
Figura 8 - Anestesia infiltrativa local.....	53
Figura 9 – Anestesia infiltrativa local em bloco.....	53
Figura 10 - Sistema de infusão contínua de anestésico local “Pain Buster” e a sua aplicação no pós-operatório de ablação do canal auditivo (XA) e na amputação de membro (XB).....	54
Figura 11 - Técnica cirúrgica de uma mastectomia.	60
Figura 12– Infiltração local de lidocaína realizada no estudo.	64

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Horas dispensadas em cada área clínica hospitalar	2
Gráfico 2 - Comparação entre as médias de pontuação da escala de dor do GB (buprenorfina) e o GBL (buprenorfina + lidocaína).	70
Gráfico 3 - Comparação entre a pontuação mais alta, mais baixa e a média entre o grupo B e o grupo BL para cada animal.	70
Gráfico 4 - Doseamento do cortisol no grupo B, grupo BL e grupo BL sem os “outliners”.	74

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH - Hormona Adrenocorticotrófica
AINE'S - Anti-inflamatórios Não Esteróides
AL – Anestésico Local
ADNc – Ácido Desoxirribonucléico Complementar
COX-1, COX-2 - Ciclooxigenase 1 e 2
CRF - Corticotropin Releasing Factor
ECN - Escala de classificação numérica
EDS - Escala descritiva simples
EDUM - Escalas de dor da Universidade de Melbourne
EDCG - Escala de dor composta de Glasgow
EVAID - Escala visual análoga interactiva e dinâmica
FSH - Hormona estimuladora Folicular
FC - Frequência Cardíaca
FR - Frequência Respiratória
GABA - Gamma-Amino-Butyric Acid
GH - Hormona de Crescimento
HHA – Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenocortical
IL-1 - Interleucina -1
IL-6 - Interleucina -6
IP - Intraperitoneal
LT - Baixo limiar
LH - Hormona Luteinizante
MAC - Concentração alveolar mínima
mm - Milímetros
NS - Estímulos nocivos
PG - Prostaglandinas
P2X - Receptores de purina
SNC - Sistema nervoso central
SNP - Sistema nervoso periférico
SNA - Sistema nervoso autónomo
SNS - Sistema nervoso simpático
TSH - Hormona estimuladora da tiróide
TNF- α - Factor necrose tumoral α
TRPV1 - Canais receptores vanilóides de potencial transitório tipo 1

TRPM8 - Canais receptores de potencial de acção transitório M8

VIP - Vasoactive intestinal peptide

WDR - Neurónios de largo espectro dinâmico

GLOSSÁRIO

Alodinia - É um estímulo inócuo que é interpretado como nocivo.

Hiperalgisia primária: Resposta exagerada a um estímulo nocivo, no local da lesão.

Hiperalgisia secundária: Resposta exagerada a um estímulo nocivo, na região adjacente à lesão.

Nociceptores: Diferentes receptores periféricos para a nocicepção.

Plasticidade neural: É a capacidade de modificação das funções do sistema nervoso face a diferentes estímulos ambientais.

“Wind-up” : Maior reactividade dos neurónios de projecção a qualquer input nociceptivo devido a activação de genes reguladores de proteína e diferentes receptores, secundariamente a um processo inflamatório contínuo.

Capítulo I - Relatório Estágio

O meu estágio curricular decorreu no Hospital escolar da Faculdade de Medicina Veterinária entre o dia 1 de Setembro de 2010 e o dia 28 de Fevereiro de 2011. O estágio incidiu na área de clínica e cirurgia de animais de companhia, sob co-orientação da Dra Ana Murta e orientação da Professora Doutora Esmeralda Delgado.

Enquanto estagiários estávamos divididos por áreas de especialidade como medicina interna, imagiologia e cirurgia durante oito horas diárias, havendo ainda necessidade de ter dois estagiários permanentemente no internamento, um cumprindo um turno de 24 horas e outro cumprindo um turno de 12 horas (Gráfico 1).

No serviço de medicina interna realizei turnos de oito horas diárias tendo no total realizado 536 horas. Neste serviço tive oportunidade de realizar a anamnese do animal, realizar o primeiro exame físico, abordar e discutir o estímulo iatrotópico com o dono e apresentar toda a informação recolhida ao clínico responsável. No decorrer de cada consulta tive também a oportunidade administrar medicação/vacinas, conter o animal, realizar recolha de sangue, urina outras amostras biológicas, entre outros procedimentos, sempre com a supervisão do clínico responsável. No final de cada consulta, quando oportuno, havia discussão do caso no que se refere a possíveis diagnósticos diferenciais, possível plano diagnóstico e terapêutica mais apropriada.

No serviço de imagiologia os turnos eram também de oito horas diárias tendo sido contabilizadas 80 horas. Neste serviço pude ajudar em todos os tipos de serviços imagiológicos que o hospital disponibiliza: Rx, ecografia, TAC e endoscopia. Em todos eles tive oportunidade de ajudar a posicionar o animal, a monitorizar a anestesia e interpretar as imagens obtidas a fim de se chegar a um diagnóstico.

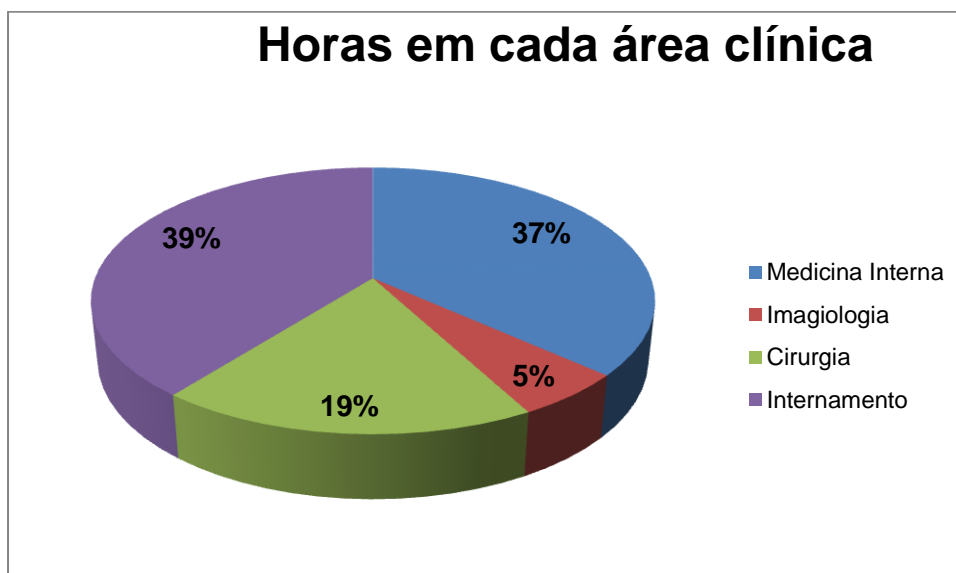
No serviço de cirurgia, realizei 272 horas, sendo contabilizadas por turnos de oito horas diárias. Nesta área foi-me dada a oportunidade de realizar a recepção do animal, preparação do animal para a cirurgia (pré-medicação, cateterização venosa para assegurar manutenção de fluidoterapia durante a cirurgia, tricotomia e assepsia da zona a ser intervencionada), auxiliar o cirurgião em diversos procedimentos cirúrgicos, monitorizar a anestesia e o no pós - operatório imediato. Ao longo do tempo em que estive no serviço de cirurgia foi-me dada a possibilidade de realizar orquiectomias em gatos e em cães, parte de ovariohisterectomia (OVH) em gata e sutura de pele de diversas cirurgias, sempre com a supervisão do cirurgião responsável. No pós-operatório pude realizar pensos simples, inspeccionar a sutura, retirar pontos, conter o animal em pensos mais específicos, como os pensos Robert Jones. É também importante salientar que era da competência da área de cirurgia, monitorizar a anestesia aquando da realização de punções ecoguiadas e, por isso, enquanto monitorizava a anestesia pude observar várias punções desse tipo.

Como já foi referido no serviço de internamento havia necessidade de ter permanentemente dois estagiários para ajudar a assegurar que todas as actividades necessárias eram

realizadas. Estas actividades dividiam-se em prestação de serviços médicos tais como: administração de medicação; mudança de pensos; substituição de cateteres endovenosos; recolha de sangue para monitorização da sua condição clínica diária; monitorização do estado geral através de exame de estado geral, medição de níveis de glicémia, avaliação da pressão arterial e avaliação da pressão venosa central. Esta monitorização era mais constante quando algum animal era submetido a transfusão de plasma, sangue ou medicação com reacções adversas específicas. Para além dos serviços médicos também tinha de se assegurar o bem-estar e comodidade do paciente internado, realizando a mudança de camas, limpeza das mesmas, administração de comida e bebida, passeios regulares com os pacientes e Tender Loving Care (TLC).

Ao longo destes seis meses de estágio foi bastante gratificante estagiar neste hospital. Não só pelas actividades descritas aqui, mas também pelo facto de ser um hospital com equipamentos e condições que são, muitas vezes, inacessíveis à maioria das clínicas e outros hospitais. A maioria dos casos clínicos são referenciados e o diagnóstico da doença só é obtido com o auxílio dos exames complementares de diagnóstico e os conhecimentos teórico-práticos dos clínicos assistentes nas suas várias áreas de interesse. Com tudo isto posso dizer que o estágio teve um balanço bastante positivo na medida que me preparou e me estimulou da melhor forma para a minha futura vida profissional.

Gráfico 1 - Horas dispensadas em cada área clínica hospitalar



Capítulo II- Revisão bibliográfica

1. Introdução

No passado considerava-se que a percepção da dor nos animais e nos humanos era diferente.

Charles Darwin demonstrou semelhanças na dor entre os animais e nos humanos, quanto à sua origem, evolução e função. Desde então ficou estabelecido que o Homem não é o único ter com a capacidade de sofrer (Stilwell, 2009) além disso, ainda século XX continuou-se a estabelecer semelhanças anatómicas e fisiológicas entre os humanos e outros mamíferos, incluindo a função do sistema nervoso (Stilwell, 2009). Adicionalmente, está descrito que dor experimentada por animais pode ser pior do que a experimentada pelos humanos, pois os animais não conseguem expressar da mesma forma (Hellyer, Rodan, Downing, Hagedorn, & Robertson, 2007).

A constatação de que uma dor não controlada e que o sofrimento contribuem para o prolongamento do tempo de hospitalização e ocorrência de complicações secundárias (imunodepressão, inapetência e caquexia) (Mathews, 2000), torna o controlo da dor um dever clínico (Rollin, 2008). Assim, a equipa clínica veterinária tem a responsabilidade de reconhecer, prevenir e tratar a dor (Hellyer et al, 2007).

Antes de apresentar o estudo experimental que suporta esta tese de mestrado, torna-se importante realizar uma breve revisão bibliográfica sobre a patofisiologia da dor, como esta pode ser avaliada e o que pode influenciar essa avaliação, os analgésicos mais usados na prática clínica inerente à mastectomia, bem como o procedimento cirúrgico desta cirurgia.

2. Dor

2.1. Definição

A dor é uma experiência complexa que integra a nocicepção e outros estímulos sensoriais a nível cortical (Lemke & Creighton, 2010). Molony e Kent definem a dor animal como “ uma experiência sensorial e emocional que representa a tomada de consciência por parte do animal de risco eminente de dano à sua integridade física” (Stilwell, 2009, p.4). A nocicepção é considerada como o componente fisiológico da dor (Klaumann, Wouk, & Sillas, 2008). Para que esta ocorra é necessário que, após estimulação nociva externa, se desencadeie transdução, transmissão sináptica do estímulo a nível do Sistema Nervoso Central (SNC) pelas vias nociceptivas e a sua modulação através das vias antinociceptivas (Lemke & Creighton, 2010) (Figura 1).

2.2. Classificação

Dependendo da duração, da sua intensidade e da localização anatómica do estímulo nociceptivo, diferentes tipos de dor podem ser desencadeados. A dor perioperatória pode ser classificada como fisiológica ou patológica.

2.2.1. Dor fisiológica

Dor fisiológica ou primeira dor, ocorre quando é induzido um estímulo nocivo originando respostas protectoras (reflexo de ameaça), com o objectivo de interromper a exposição ao estímulo nocivo. Em termos de intensidade, este tipo de dor pode ser classificada como uma dor aguda, pois é produzida por estímulos intensos na superfície da pele. É bem localizada, proporcional ao estímulo periférico, diminui substancialmente quando o processo inflamatório é resolvido, é diferenciada ao toque e responde bem a uma terapêutica analgésica convencional (Lemke & Creighton, 2010).

2.2.2. Dor patológica

Dor patológica surge quando ocorre uma persistente estimulação nociva, surgindo alterações dinâmicas no processamento dessa informação nociva ao nível do sistema nervoso periférico (SNP) e central (Klaumann et al., 2008). A dor patológica é considerada debilitante, difusa, desproporcional ao estímulo periférico, perdura após resolução do processo inflamatório, não é diferenciada ao toque e não responde bem à terapêutica analgésica convencional (Lemke & Creighton, 2010). Esta dor pode ser classificada como: dor inflamatória e dor neuropática.

2.2.2.1. Dor inflamatória

Este tipo de dor patológica é desencadeado por uma lesão tecidual associada a um persistente estado inflamatório, ocorrendo redução do limiar de activação dos nociceptores,

um aumento da excitabilidade dos neurónios da medula espinhal e a nível central face a estímulos sensoriais. Este tipo de dor está associado à hiperalgesia primária (resposta exagerada a um estímulo nocivo, no local da lesão) e secundária (resposta exagerada a um estímulo nocivo, na região adjacente à lesão) e bem como a alodinia (um estímulo inócuo é interpretado como nocivo) (Klaumann et al., 2008).

2.2.2.2. Dor neuropática

A dor neuropática origina-se devido à lesão do tecido nervoso, tanto periférico como central. A dor neuropática é relativamente pouco comum em pacientes cirúrgicos e os seus mecanismos são similares aos da dor inflamatória (Lemke & Creighton, 2010).

2.2.3. Dor crónica

A dor crónica persiste após o período esperado da resolução da lesão. É definida como crónica se persistir por mais de 3 a 6 meses. Pode ter origem espontânea ou ser provocada por vários estímulos externos, sendo a resposta exagerada quer em duração quer em amplitude. Este tipo de dor tem implicações debilitantes na qualidade de vida do paciente, para além de que neste tipo de dor uma terapêutica analgésica convencional é ineficaz (Klaumann et al., 2008).

2.2.4. Dor aguda

Causada por lesão tecidual ou inflamação. A hiperalgesia primária e a hiperalgesia secundária contribuem para um processo de cicatrização eficaz (Klaumann et al., 2008).

2.2.5. Dor visceral

É qualitativamente diferente da dor somática, sendo ambígua, difícil de localizar. Um maior número de nociceptores a nível somático do que a nível visceral pode estar na base da diferença da classificação da dor (Lemke & Creighton, 2010). Os receptores mecânicos existentes no músculo liso visceral são do tipo A δ (delta) e C, e respondem a estímulos mecânicos inócuos, como compressão, contracção e distensão visceral (Klaumann et al., 2008). Para além da susceptibilidade a estes estímulos, a dor visceral é muito responsiva à isquémia.

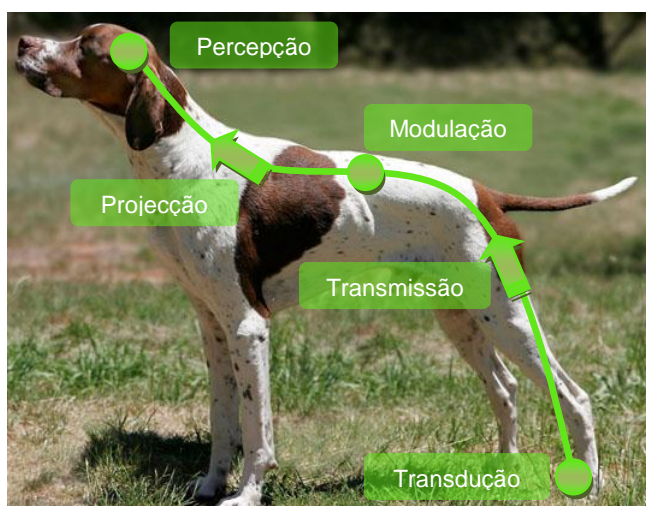
A dor peri-operatória está associada ao trauma cirúrgico e à inflamação. Apesar de, num número reduzido de casos, a dor presente ser neuropática, a que é presenciada pela maioria dos pacientes cirúrgicos é do tipo inflamatória aguda.

2.3. Patofisiologia da dor

Os mecanismos da patofisiologia da dor estão bem documentados e o seu conhecimento é a base para que uma boa abordagem analgésica seja possível. Primeiramente será descrito o processo fisiológico da dor e posteriormente como esta se torna patológica.

Dependendo da intensidade do estímulo mecânico, químico ou térmico que um animal sofre, desencadeia-se a activação de diferentes receptores periféricos (nociceptores) ocorrendo a decodificação desses estímulos em impulsos eléctricos (transdução). Quando esses impulsos são posteriormente transmitidos por neurónios aferentes primários até à medula espinhal (transmissão) ocorre a sua modulação e projecção, conclui-se com a percepção dos estímulos sofridos a nível cortical dando origem a dor (Figura1). Três tipos de neurónios são responsáveis pela ascensão da informação nociceptiva até ao córtex cerebral: neurónios aferentes primários, neurónios de projecção de 2ª ordem e de 3ª ordem (Lemke & Creighton, 2010).

Figura 1 - Processamento da informação nociceptiva.(Original da autora)



2.3.1. Transdução

Como referido anteriormente, a transdução é a tradução de estímulos químicos, mecânicos e térmicos em estímulos eléctricos por parte de nociceptores, sendo estes estímulos conduzidos até ao corno dorsal da medula espinhal através dos neurónios aferentes primários. Estes últimos são classificados através do diâmetro axonal, pela presença ou ausência de mielinização e pela sua sensibilidade face a estímulos mecânicos, térmicos ou químicos. Com base nestas diferenças, existem três principais tipos de neurónios aferentes primários, os A β (beta), A δ (delta), os C e silenciosos (Lemke & Creighton, 2010).

- Fibras A β (beta): Mielinizadas, de diâmetro grande. Respondem a estímulos mecânicos e inócuos (pressão, tacto) conduzindo-os rapidamente (30m/seg);

- Fibras A δ (delta): Pouco mielinizadas, de diâmetro intermédio, condução rápida (3 a 30 m/seg) de estímulos nocivos termo-mecânicos, sendo responsáveis pela 1ª fase da dor (dor aguda). São considerados neurónios nociceptivos – específicos;
- Fibras C: Não mielinizadas, finas. Condução lenta de estímulos químicos, térmicos ou mecânicos nociceptivo (neurónios nociceptivos – polimodais), sendo responsáveis pela 2ª fase da dor (dor difusa) e intensificam a 1ª dor. Hipersensíveis quando em contacto com substância P, H⁺, K⁺, serotonina, histamina e prostanglandinas;
- Silenciosos: Respondem a estímulos termo-mecânicos, após mediação inflamatória. Não se activam com o estímulo nocivo inicial. Importante no desenvolvimento de hiperalgesia e alodinia (Stilwell, 2009; Klaumann et al., 2008).

A transdução dos estímulos efectuada pelas terminações nervosas dos neurónios A δ e C são mediadas por receptores membranares (Lemke & Creighton, 2010). A maioria destes receptores são canais de cationes não específicos em que a sua activação aumenta a condução de Na⁺ e Ca²⁺, despolarizando a membrana, activando assim potenciais de acção. Os mecanismos de transdução de sinais mecânicos ainda não estão bem definidos. Um estímulo mecânico nocivo pode activar directamente canais iónicos mecanicamente bloqueados ou forças mecânicas que libertam adenosina trifosfato, actuando em receptores de purina (P2X). Os estímulos nocivos químicos (H⁺) activam canais iónicos ácido-sensíveis e canais receptores vanilóides de potencial transitório tipo 1 (TRPV1). Estímulos térmicos de calor activam estes canais, bem como outros canais semelhantes (TRPV2), enquanto que, os estímulos térmicos de frio activam canais da mesma família, TRPM8 (Lemke & Creighton 2010). Estudos recentes revelam a possibilidade de utilização de fármacos antagonistas dos receptores TRPV1 com o objectivo de tratar a dor neuropática em seres humanos (Gunthorpe & Szallasi, 2008).

2.3.2. Transmissão

Assim que a informação chega ao corno dorsal da medula espinhal na substância cinzenta, os neurónios aferentes primários realizam sinapse com neurónios de projecção de segunda ordem. Os neurónios de projecção de segunda ordem, juntamente com os interneurónios são os dois principais tipos de neurónios responsáveis pela transmissão da nocicepção e de estímulos inócuos, estando organizados por lâminas no corno dorsal da medula espinhal, recebendo estímulos eléctricos de diferentes fibras dos neurónios aferentes primários (Lemke & Creighton, 2010) (Figura 2):

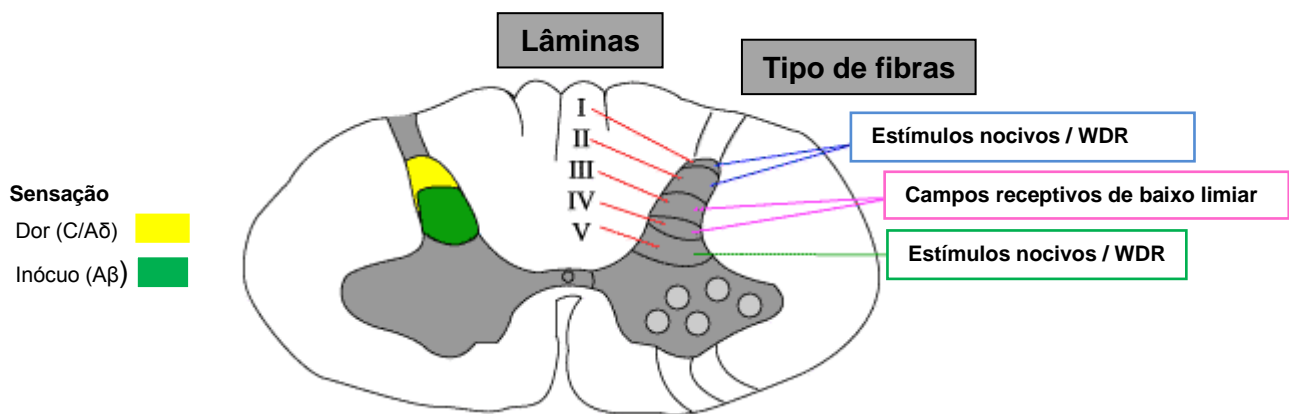
- Lâmina I (Lâmina marginal): Estes neurónios de projecção recebem estímulos das fibras A δ e C (neurónios nociceptivos e polimodais), respondendo apenas a estímulos nocivos

(NS) (Lemke & Creighton, 2010). Outros neurónios localizados nesta lâmina são sensíveis tanto às fibras dos neurónios nociceptivos (A δ e C) como os não nociceptivos (A β), sendo por isso classificados como neurónios de largo espectro dinâmico (WDR) (Klaumann et al., 2008).

- **Lâmina II** (Substância gelatinosa): Os interneurónios localizam-se na lâmina II e, ao receberem estímulos nociceptivos e inócuos dos neurónios aferentes primários, podem inibi-los ou intensificá-los, representando assim um papel fundamental na modulação dos estímulos nociceptivos (Lemke & Creighton 2010).
- **Lâminas III-IV e VI** (*Nucleus proprius*): Possuem neurónios que se conectam directamente com terminais de fibras A β , que respondem predominantemente a estímulos inócuos, ou seja, possuem campos receptivos de baixo limiar (LT) (Klaumann et al., 2008).
- **Lâmina V** (*Nucleus proprius*): A lâmina V possui neurónios de largo espectro dinâmico (WDR), recebendo estímulos das fibras A β , A δ e C, projectando-se estes ao nível do tronco encefálico e em certas regiões do tálamo (Klaumann et al., 2008).

Neurónios próprio-espinhais, responsáveis pelos actos reflexos associados à nocicepção, também estão presentes no corno dorsal da medula espinhal (Lemke & Creighton, 2010).

Figura 2 - Lâminas que constituem o corno dorsal da medula espinhal. (Adaptado de: <http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100117>).



Pode-se concluir que os nociceptores realizam sinapse no corno dorsal da medula espinhal e que os neurónios das lâminas I, II e V são os mais envolvidos na percepção da dor. No entanto, quando o estímulo nocivo ocorre a nível cranial, a transmissão é realizada ao nível do gânglio trigémio (Stilwell, 2009).

Os neurotransmissores, tais como os neuropéptidos (substância P, neurokininas A, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina), aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato) e inibitórios (GABA e glicina), o óxido nítrico, as prostaglandinas, o ATP, os opióides endógenos e as monoaminas (serotonina e norepinefrina) são responsáveis pela transmissão dos estímulos sensoriais periféricos aos nervos medulares (Gaynor & Muir,

2002). Os principais aminoácidos excitatórios são o glutamato e o aspartato. Porém, em fibras aferentes do tipo C, também se encontram uma variedade de neuropeptídeos como a substância P, neurotensina, péptido intestinal vasoativo (VIP), péptido relacionado com o gene da calcitonina e colecistocinina (Klaumann et al., 2008). Se o estímulo aferente é considerado normal, o neurotransmissor glutamato liga-se ao receptor pós-sináptico membranar ácido propiónico α -amino-3-hidroxi-4-metil-5-isoxazol (AMPA) e cainato (KAI) do neurónio de projecção (Gaynor & Muir, 2002).

As conexões, directas ou indirectas, estabelecidas através dos neurónios aferentes primários e os de segunda ordem, nomeadamente, interneurónios, WDR e neurónios proprio-espinhais são essenciais para o processamento da informação nociceptiva e, com a ajuda da modelação dessas conexões, ocorre uma resposta à dor apropriada e organizada (Klaumann et al., 2008).

2.3.3. Modulação

Os vários processos descritos anteriormente resultam na modulação do estímulo sensorial e esta é necessária para que ocorra uma homeostasia sensorial (Gaynor & Muir, 2002).

I. Acção de moduladores endógenos locais ao nível da transmissão sináptica

O modo como os moduladores interagem entre si, para que possam no final dar origem a um equilíbrio entre a transmissão de estímulos periféricos e os controlos inibitórios e excitatórios, está descrito por três teorias:

- Teoria do portão de controlo: Teoria descrita pela primeira vez por Melzack e Wall em 1965, considera que as fibras A β de baixo limiar e as fibras C de alto limiar modulam a actividade dos interneurónios inibitórios. A activação das fibras A β , que normalmente transmitem estímulos inócuos, aumenta os efeitos dos interneurónios inibitórios nos neurónios de projecção, reduzindo a transmissão do estímulo nocivo ao cérebro (Gaynor & Muir, 2002).
- Teoria dos opióides endógenos: Um estímulo nocivo pode iniciar a libertação de opióides endógenos a nível espinhal. Estes opióides actuam pré-sinápticamente, inibindo a libertação de glutamato e da substância P ao nível dos neurónios de primeira ordem, e actuam pós-sinápticamente inibindo os neurónios de projecção (Lemke, 2004).
- Moduladores da transmissão inibitória e excitatória medular: tanto as transmissões sinápticas inibitórias como as excitatórias são reguladas ao nível da medula espinhal por diversos neuromoduladores. Os neuromoduladores GABA, opióides endógenos, serotonina e norepinefrina inibem a transmissão sináptica excitatória e facilitam a transmissão sináptica inibitória, enquanto o ATP, a substância P e os prostanóides facilitam a transmissão sináptica excitatória (Gaynor & Muir, 2002).

II. Activação descendente das vias inibitórias moduladoras dos estímulos sensoriais

Os mamíferos possuem vias anti-nociceptivas que modulam os inputs a nível supraespinal até ao corno dorsal da medula espinal. A massa cinzenta periaqueductal (mesencéfalo), *locus cereleus* (ponte) e núcleo magno da rafe (medulla oblongata) são estruturas importantes na modulação dos estímulos nociceptivos (Lemke & Creighton, 2010). A massa cinzenta periaqueductal, que contém uma grande quantidade de receptores opióides μ (OP3) (Klaumann et al, 2008), recebe directamente informação descendente do córtex, amígdala e hipotálamo e informação ascendente da medulla, formação reticular e medula espinal, projectando essa informação até ao núcleo magno da rafe e daí até aos neurónios do corno dorsal (Lemke & Creighton, 2010). Já o *locus cereleus* da formação reticular, projecta a informação directamente para o corno dorsal e pode receber estímulos da massa cinzenta periaqueductal. Os opióides endógenos (endorfinas, encefalinas, dinorfinas), a serotonina e a norepinefrina são os neurotransmissores primários das vias descendentes anti-nociceptivas. Ao nível do corno dorsal medular, os axónios que se originam no núcleo magno da rafe libertam serotonina e os localizados no *locus ceruleus* libertam norepinefrina, formando assim a via serotoninérgica e a via noradrenérgica, respectivamente. A libertação supra-espinal de péptidos opióides endógenos activa estas vias anti-nociceptivas, enquanto a inibição das mesmas é mediada pela libertação de ácido aminobutírico-y (GABA) nos receptores GABA. Além de activarem as vias anti-nociceptivas descendentes, os opióides endógenos também inibem a acção mediada dos receptores GABA, ou seja, efectuem uma acção desinibitória ao nível destes receptores (Lemke & Creighton, 2010).

2.3.4. Projecção e Percepção

A informação nociceptiva é projectada a várias áreas supraespinhais. Na figura 3 estão representadas três das cinco principais vias ascendentes que contêm feixes de neurónios de projecção de 3ª ordem que iniciam as suas sinapses em diferentes lâminas do corno dorsal da medula espinal. Estas diferentes vias ascendentes alcançam diferentes estruturas supraespinhais, nomeadamente o mesencéfalo, o tálamo, o sistema límbico e a formação reticular, sendo estas responsáveis pela percepção da informação nociceptiva (Klaumann et al, 2008).

- **Tracto espinotalâmico:** É a principal via ascendente de informação sobre a dor. Composto por axónios de neurónios nociceptivos específicos e de neurónios WDR das lâminas I e V a VII da medula espinal, terminando ao nível do tálamo (Klaumann et al, 2008).

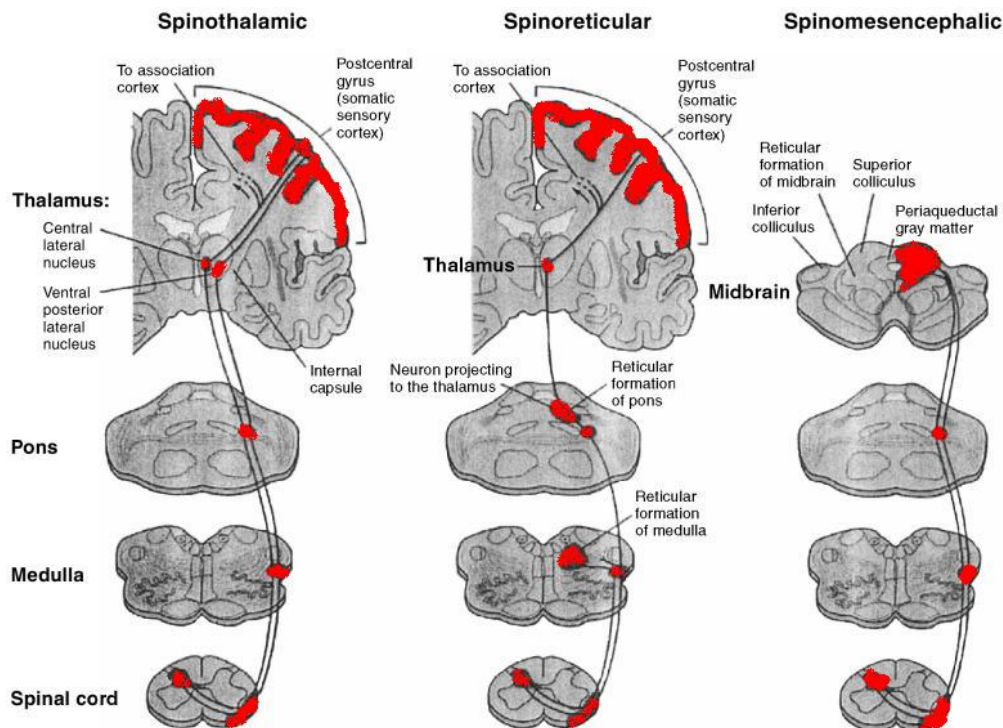
O papel do tálamo é realizar a integração dos inputs aferentes recebidos no tracto espinotalâmico e integra essa informação a nível cortical, juntamente com os estímulos aferentes do sistema nervoso autónomo (SNA) (Lemke & Creighton, 2010). É considerado o centro de comutação do cérebro (Stilwell, 2009). Os neurónios da lâmina I projectam-se

para o tálamo lateral que, por sua vez, chegam ao córtex insular e ao córtex somato-sensorial secundário, sendo responsáveis pelos aspectos sensoriais da dor. O tálamo medial também é estimulado por estes neurónios, projectando-se assim até ao sistema límbico e córtex cingulado anterior, sendo estas projecções responsáveis pela componente emocional e afectiva da dor. Os neurónios da lâmina V projectam-se para o tálamo motor (núcleo ventrodorsal e ventrolateral), alcançando assim o gânglio da base e o córtex somatosensorial primário, integrando a componente sensorial e motora da dor (Lemke & Creighton, 2010).

- Tracto espinoreticular: Integram axónios das lâminas VII e VIII, terminando na formação reticular e no tálamo (Klaumann, et al, 2008). A formação reticular, localizada no tronco cerebral, é um centro importante para a integração das experiências sensoriais e de aspectos afectivos e emocionais da dor, através de projecções ao nível do tálamo medial e do sistema límbico (Gaynor & Muir, 2002).
- Tracto espinomesencefálico: É formado por axónios de neurónios de projecção das lâminas I, IV, V e VI que se projectam contralateralmente até à formação reticular mesencefálica, substância cinzenta periaquedutal e até os núcleos parabraquiais da formação reticular. Estes núcleos comunicam com a amígdala, um dos principais componentes do sistema límbico. O tracto espinomesencefálico contribui com os componentes afectivos da dor e com a modulação da informação nociceptiva (Klaumann et al, 2008).
- Tracto espinohipotalâmico: Compreende axónios provenientes das lâminas I, V e VIII, que se projectam directamente no hipotálamo. Essas conexões são responsáveis pelas respostas neuroendócrinas e autónomas induzidas pela dor (Klaumann et al, 2008).

O sistema límbico engloba um conjunto de estruturas, sendo estas responsáveis por diferentes tipos de respostas aos estímulos nociceptivos: giro cingulado (comportamento e emoções), a amígdala (medo, ansiedade), o hipocampo (memória), hipotálamo (actividade autónoma simpática) e *locus cereleus* (excitação, vigilância e comportamento) (Gaynor & Muir, 2002). Estes centros límbicos processam essa informação e activam vias eferentes que medeiam respostas autónomas, neuroendócrinas e motoras. Todas estas áreas preparam o SNC (Sistema Nervoso Central) para estímulos viscerais, somáticos, auditivos, olfactivos e visuais associados ao medo, dor ou *stress*. As mudanças fisiológicas, bioquímicas, celulares e biomoleculares que ocorrem em resposta a esses eventos nocivos e stressantes realçam a larga plasticidade do SNC e a grande importância do *stress* crónico para o desenvolvimento da dor patológica (Gaynor & Muir, 2002).

Figura 3 – Principais vias nociceptivas ascendentes. (Adaptado de: Lemke, 2004).



2.3.5. Sensibilização periférica e central

A sensibilização periférica e central das vias nociceptivas são as principais responsáveis pelo desenvolvimento da dor patológica (Lemke, 2004).

A sensibilização periférica é uma consequência directa da lesão tecidual ou da inflamação. Em consequência da lesão tecidual ocorre a libertação de diversos mediadores inflamatórios ao nível das células sensibilizadas (H^+ , K^+), do plasma (bradiquinina), dos mastócitos (histamina) e ao nível dos macrófagos (citoquinas). A membrana das células lesadas activa a via do ácido araquidónico que leva à produção de prostaglandinas e leucotrienos (Lemke, 2004). Alguns destes mediadores inflamatórios activam directamente os neurónios nociceptores (bradiquinina) ou apenas os sensibilizam (prostaglandinas), levando à libertação da substância P, serotonina, ATP e outros neuropéptidos por parte dos nociceptores (Lemke & Creighton, 2010). A libertação destes neuropéptidos leva à desgranulação dos mastócitos, à vasodilatação e ao edema o que intensifica a activação e sensibilização dos nociceptores, estabelecendo-se assim um ciclo vicioso. As terminações nervosas simpáticas libertam norepinefrina e prostaglandinas, contribuindo também para a activação e sensibilização desses nociceptores (Lemke & Creighton, 2010). Assim, a sensibilização periférica, devido à libertação dos mediadores químicos, à amplificação inflamatória (vasodilatação local, edema e extensão de agentes inflamatórios) e ao consequente ciclo vicioso que se estabelece, é caracterizada por reduzir o limiar de excitabilidade das fibras tipo A δ e C e por activar também os nociceptores silenciosos, amplificando a resposta à dor. Ocorre desta forma a hiperalgesia primária (hiperalgesia no

local da lesão) (Azevedo, 2009). Os factores que desencadeiam esta sensibilização podem ocorrer a curto prazo ou a longo prazo, dependendo da duração do estímulo doloroso.

A libertação de glutamato e neuropéptidos pelas fibras aferentes ocorre quando há uma constante activação dos nociceptores periféricos. A constante activação dos receptores AMPA, de neuroquininas e neuropéptidos no corno dorsal leva a uma progressiva despolarização celular e a activação de diferentes tipos de receptores glutamato, nomeadamente NMDA. Este complexo receptor - NMDA - está bloqueado por um “tampão” de magnésio e a progressiva despolarização da membrana pós-sináptica liberta este “tampão” que activa o receptor aumentando a entrada de Ca^{2+} . O aumento da entrada de Ca^{2+} , com a activação de diferentes tipos de receptores, activa componentes intracelulares, nomeadamente fosfolipases, quinases e polifosfoinositos. Todas estas activações causam a excitabilidade nos neurónios de projecção do corno dorsal, estabelecendo uma sensibilização central a curto prazo (Lemke & Creighton, 2010). Quando o processo inflamatório continua por alguns dias ocorre a activação de genes reguladores de proteínas e diferentes receptores são activados fazendo com que haja uma maior reactividade dos neurónios de projecção a qualquer estimulação nociceptiva, ocorrendo o fenómeno denominado por *wind-up*, contribuindo também para o desenvolvimento da sensibilização central a longo prazo. A sensibilização central é mais duradoura devido à contribuição das prostangladinas que actuam ao nível pré e pós-sináptico devido às células da glia que libertam adenosina trifosfato, glutamato, óxido nítrico e citoquinas, o que facilita a sensibilização dos neurónios de projecção, e devido à libertação de neurotransmissores pelas fibras aferentes que ocorre após activação dos astrócitos e microglia (Lemke & Creighton, 2010).

A sensibilização dos neurónios do corno dorsal pode durar horas, aumentando os seus campos receptivos, desenvolvendo a hiperalgesia secundária e alodinia. A perda de interneurónios inibitórios também pode contribuir para a hiperexcitabilidade dos neurónios do corno dorsal e torna as fibras $\text{A}\beta$ aptas a captar estímulos nocivos, o que numa situação normal não seria possível. Lesões nervosas estimulam o crescimento das terminações centrais dos mecanoreceptores destas fibras de baixo limiar ($\text{A}\beta$) para a lâmina II (local das terminações das fibras C), ocorrendo por esta razão uma hipersensibilidade na dor táctil (Gaynor & Muir, 2002). Todas estas alterações são possíveis graças à plasticidade neural que é a capacidade de modificação das funções do sistema nervoso face a diferentes estímulos ambientais (Lemke & Creighton, 2010).

Em suma, a sensibilização periférica difere da central porque na periférica os estímulos de baixa intensidade produzem sinais dolorosos devido à maior sensibilização dos nociceptores aferentes primários, ao passo que a sensibilização central representa uma interpretação dolorosa exagerada do estímulo por parte das fibras sensoriais de baixo limiar. Assim pode-se concluir que na presença de hipersensibilidade os analgésicos são menos eficazes e a

dor é interpretada como mais intensa do que na realidade o é. Conhecendo a forma como é feita a sensibilização do SNC e sabendo que existem alterações na forma como esta pode ser processada e interpretada, pode-se afirmar que é mais eficaz prevenir ou atenuar a intensidade do estímulo doloroso do que tratar ou tentar diminuir a dor quando esta já existe (Waterman-Pearson, 1999).

2.4. Avaliação da dor

Para podermos avaliar e interpretar da melhor forma a experiência dolorosa num animal, há que compreender todas as alterações fisiológicas e comportamentais que este sofre em resposta ao stress de uma experiência dolorosa.

O *stress* é uma resposta biológica a factores que interrompem ou ameaçam interromper a homeostase. O factor stressante pode ser físico (trauma cirúrgico), químico ou emocional (medo) (Muir W., 2008). A angústia/ansiedade é alcançada quando o efeito biológico do *stress* afecta negativamente o bem-estar do animal (Muir W., 2008). E, por último, o sofrimento é definido como a percepção ou sensação de dano ou destruição eminente (Muir W., 2008). Apesar de o medo e o *stress* serem discutidos pelas influências negativas que despoletam no comportamento animal e a nível clínico, é importante salientar que estas alterações são respostas adaptativas essenciais à sobrevivência do animal (Casey, 2002).

Todos os métodos de avaliação são categóricos, subjectivos e sujeitos a erros de sobrevalorização ou subvalorização do grau de dor. Mesmo que o grau de dor seja bem avaliada, a forma como cada animal lida com a dor pode ser difícil de avaliar (Mich & Hellyer, 2008). Tal como em medicina humana, não existe nenhum *gold standard* para avaliar a dor nos animais ou para comparar um tipo de avaliação da dor com outro. Mathews (2000) afirma que uma resposta apropriada à terapêutica analgésica é o melhor meio de provar que a dor foi diagnosticada no momento certo.

2.4.1. Avaliação fisiológica

2.4.1.1. Resposta do sistema nervoso autónomo (SNA)

A activação do sistema nervoso autónomo simpático (SNAS) é um dos principais efeitos provocados pelo *stress*. A activação sensorial do hipotálamo resulta num aumento gradual da resposta do Sistema Nervoso Simpático (SNS), e esta activação aumenta a secreção de catecolaminas pela medula adrenal e a libertação pré-sináptica de norepinefrina (Desborough, 2000), resultando num aumento da frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistémica (PAS), sudação, piloereção e midríase, preparando o animal para uma reacção de luta ou fuga (Muir W. , 2008).

2.4.1.2. Avaliação da dor por parâmetros fisiológicos

Como acima citado, os parâmetros fisiológicos que podem estar alterados são a FC, FR, PAS, diâmetro pupilar e a temperatura rectal.

É preciso salientar que os parâmetros fisiológicos não são úteis na avaliação da dor a estímulos nocivos (Mich & Hellyer, 2008). Segundo observações pessoais de Mathews (2000), cirurgias do foro intestinal podem resultar em frequências cardíacas baixas. A diminuição da frequência cardíaca após administração de opióides pode mascarar a avaliação da presença de dor. Por estes motivos, segundo Mathews (2000), a frequência cardíaca é um indicador pouco sensível de dor.

Num estudo realizado por Conzemius, Hill, Sammarco e Perkowski (1997), que pretendia relacionar parâmetros objectivos e subjectivos para avaliar a dor pós operatória em cães sujeitos a cirurgia para estabilização da articulação femuro-tibio-patelar, concluiu-se que a frequência respiratória esteve consistentemente relacionada com a dor. A relação entre este parâmetro fisiológico e a dor também foi observada por Mathews (2000) num certo número de animais. No entanto, noutro estudo realizado em gatos não se observaram diferenças significativas nos parâmetros fisiológicos como FC, FR e temperatura rectal em gatos submetidos a cirurgia (OVH) comparativamente a gatos não submetidos a cirurgia (Smith, Allen, & Quandt, 1999)

Encontra-se uma relação mais consistente entre a hipertensão sistémica e a dor nos gatos (Mathews, 2000). A dilatação pupilar está significativamente relacionada com o grau de dor utilizando a escala de dor numérica em cães após cirurgia, contudo este parâmetro pode não ser útil na avaliação da dor em animais hospitalizados (Mich & Hellyer, 2008), pois a sua avaliação pode estar influenciada por alguns aspectos, como a intensidade da luz na sala de observação, pela idade, pela ansiedade e também pela cansaço do animal (Holton, Scott, Nolan, Reid, & Welsh, 1998).

Se o animal exhibe sinais comportamentais de dor, sabendo que à partida este está a ser exposto a uma experiência dolorosa, então o aumento dos seus parâmetros fisiológicos pode ser reflexo dessa experiência dolorosa. Mas, mesmo que não ocorram mudanças a nível fisiológico, não se pode garantir que este não tenha dor (Mathews, 2000). Os parâmetros fisiológicos são úteis na avaliação da resposta a um estímulo nocivo quando o animal se encontra anestesiado ou em períodos conscientes transitórios. Quanto maior for o tempo que o paciente consciente experimentar um estímulo doloroso, menor utilidade se dá aos parâmetros fisiológicos na avaliação do grau de dor (Mich & Hellyer, 2008).

2.4.1.3. Resposta neuroendócrina

A resposta fisiológica ao stress pode ocorrer a vários níveis, nomeadamente neuroendócrino, metabólico, morfológico, imunológico e hematológico (Muir W., 2008). A resposta endócrina ao stress é, no geral, caracterizada pelo aumento da secreção das

hormonas da hipófise que vão afectar secundariamente a secreção hormonal dos órgãos alvo e pela activação do SNS (Desborough, 2000).

2.4.1.3.1. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical

O eixo neuroendócrino pode ser definido como a interface biológica para os estímulos sensoriais aferentes e a comunicação entre o SNC e as glândulas ou órgãos periféricos que são responsáveis pela mobilização da resposta ao stress (Muir W. , 2008). A informação sensorial dos neurónios aferentes somatosensoriais é transmitida ao tálamo ou directamente à amígdala, activando posteriormente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical (eixo HHA). De um modo geral, a informação aferente somatosensorial estimula a secreção do factor de libertação corticotropina (CRF- Corticotropin-Releasing Factor) e do péptido intestinal vasoactivo (VIP- Vasoactive intestinal peptide) que, por sua vez, estimula a glândula pituitária a libertar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH), melanocortina, prolactina, vasopressina (AVP) e a hormona de crescimento (GH) (Muir W. , 2008).

Os outros componentes endócrinos que podem estar aumentados na resposta ao stress são referidos apenas por uma questão contextual na tabela 1.

▪ Catecolaminas

A CRF aumenta a norepinefrina, a epinefrina e a dopamina. As catecolaminas como a epinefrina estimulam a glicogenólise e a gluconeogénese, aumentam a resistência à insulina, inibem a libertação de insulina e estimulam a lipólise. Como já referido anteriormente, as catecolaminas são responsáveis pela elevação da FC, FR, PAS e pelo aumento do output cardíaco, preparando o animal para uma reacção de luta ou fuga (Muir W. , 2008).

▪ ACTH e Cortisol

Para além da CRF, a libertação da ACTH também é estimulada pelas catecolaminas, pela vasopressina e pelo VIP. A função primária da ACTH é estimular o córtex adrenal na secreção de glucocorticóides (zona fasciculada), aldosterona (zona glomerulosa) e nas substâncias androgénicas (zona reticular e fasciculada) (Muir W. , 2008).

O cortisol está aumentado em situações de *stress* e é considerado um dos mediadores da resposta ao stress, pois a taxa de mortalidade está aumentada em animais incapazes de aumentar o cortisol sérico (Weissman, 1990). Por outro lado, a taxa de mortalidade aumenta em pacientes humanos debilitados quando anestesiados com etomidato, pois este anestésico inibe a enzima 11 β -hidroxilase, necessária a esteróidogénese no córtex medular, sendo estes pacientes incapazes de responder ao aumento de *stress* com aumento de cortisol (Weissman, 1990). A concentração de cortisol sérico é um indicador da severidade do stress a que o animal está sujeito (Muir W. , 2008). Não se verifica o mecanismo de

feedback negativo entre o cortisol e ACTH depois de uma cirurgia, estando estas duas hormonas elevadas nesse momento (Desborough, 2000).

A cirurgia é um dos factores que mais contribuem para o aumento da activação de ACTH e para a secreção de cortisol, sendo que, minutos depois de esta se iniciar, há um aumento na concentração plasmática tanto de ACTH como de cortisol (Desborough, 2000). Num estudo realizado em gatos que compara as alterações da concentração de cortisol em resposta ao stress e à dor pós-operatória, concluiu-se que a concentração de cortisol aumenta em resposta à dor cirúrgica, pois esta encontra-se mais elevada no grupo submetido à cirurgia do que no grupo controlo. No mesmo estudo, concluiu-se também que as alterações dos parâmetros fisiológicos (FC, FR, PAS e Temperatura rectal) não se relacionam consistentemente com a concentração de cortisol, sendo esta última mais precisa e consistente na avaliação da dor pós-operatória (Smith et al, 1999).

Por outro lado, a anestesia pode por si só induzir resposta ao *stress* em animais porque os níveis de ACTH, cortisol e epinefrina estão aumentados durante a anestesia em animais que não foram submetidos a intervenção cirúrgica (Muir W. , 2008).

O cortisol estimula a proteólise, aumentando a glucogenólise hepática, estimula a lipólise contribuindo para o aumento dos precursores da produção da gluconeogenólise através da degradação dos triglicéridos em glicerol e ácidos gordos livres e diminui a recaptação celular de glucose apresentando-se esta aumentada na circulação sanguínea (Desborough, 2000). O cortisol possui também propriedades anti-inflamatórias, diminuindo assim a acumulação de macrófagos ou neutrófilos na área inflamada e podendo interferir com a síntese de prostanglandinas (Desborough, 2000).

A resposta ao *stress* pode ser quantificada através da actividade eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical, pela medição dos níveis de cortisol ou através de testes de estimulação de ACTH, para avaliar a sensibilidade da glândula adrenal (Casey, 2002). No entanto, o cortisol é libertado de forma pulsátil e os seus valores variam com o comportamento sexual, actividade social, temperatura corporal, alterando-se rapidamente a nível plasmático, pelo que uma só amostra não é representativa (Casey, 2002). O cortisol fisiológico segue um ciclo circadiano, sendo afectado pelo sono e pelos padrões de actividade, diminuindo à noite e aumentando após um período de descanso atingindo valores mais altos pela manhã (Greco and Stabenfeldt, 2002).

O doseamento das hormonas de stress como o cortisol apresenta baixa especificidade para a dor. É importante referir que estímulos nocivos repetitivos as alterações da resposta hormonal ao stress pode ser diferente. Assim uma diminuição do cortisol ao longo do tempo pode não corresponder necessariamente a redução ou ausência de estímulos nocivos (Gamallo et al, 1983).

Tabela 1 - Resposta neurohormonal ao stress. (Adaptado de: Mich & Hellyer, 2008).

Glândula endócrina	Hormona	Alterações na secreção devidas ao stress
Hipófise anterior	ACTH; Hormona de Crescimento (GH); TSH; LH e FSH;	Aumenta; Aumenta; Aumenta ou diminuí; Aumenta ou diminuí;
Hipófise posterior	Vasopressina (AVP)	Aumenta;
Cortéx adrenal	Cortisol; Aldosterona;	Aumenta; Aumenta;
Pâncreas	Insulina; Glucagon;	Diminuí; Pequeno aumento;
Tiróide	Tiroxina e tri-iodotironina	Diminuí;

(ACTH - Hormona Adrenocorticotrófica; GH- Hormona de Crescimento; TSH- Hormona Estimuladora da Tiróide; LH- Hormona Luteinizante; FSH- Hormona estimuladora Folicular; AVP- Vasopressina).

2.4.1.3.2. Efeitos anestésicos na resposta neuroendócrina

No que respeita à anestesia geral, é necessário ter em conta que os opióides deprimem a actividade hipotalâmica e hipofisária. Assim, a morfina diminuí a secreção de ACTH e consequentemente a de cortisol e estes efeitos ocorrem ao nível hipotalâmico, uma vez que com a administração exógena de ACTH há uma resposta positiva ao nível adrenal. Estudos realizados em medicina humana constataam que em cirurgias cardíacas após estabelecimento de bypasses cardiopulmonares, doses elevadas de morfina (4mg/kg) não foram suficientes para inibir as respostas hipotalâmicas e hipofisárias. Já em cirurgias ao nível do abdómen inferior, uma dose de fentanil de 15µg/kg foi suficiente para inibir o aumento do cortisol e da glucose (Desborough, 2000). Relativamente à anestesia regional, verifica-se que em medicina humana uma analgesia epidural extensa com anestésicos locais previne a resposta endócrina e metabólica ao stress em cirurgias pélvicas e dos membros posteriores. Porém, em cirurgias abdominais altas ou torácicas, mesmo com uma anestesia epidural extensa não é possível controlar as alterações hormonais pituitárias (Desborough, 2000).

Num estudo realizado em gatas submetidas a OVH, foi comparada a concentração de cortisol no grupo A e no grupo B, a cujos animais foi administrado, respectivamente, butorfanol a 0,1mg/kg e 0,3 mg/kg e no grupo C não foi administrada nenhuma analgesia. Observou-se que a concentração de cortisol nos animais aos quais foi administrado butorfanol foi maior do que no grupo que não recebeu qualquer analgesia. É importante salientar que as OVH's realizadas ao grupo C foram realizadas por cirurgiões mais experientes, enquanto as do grupo A e B foram realizadas por estudantes finalistas. Apesar disso, os autores do estudo justificam estes resultados pelo facto de as doses administradas não terem sido suficientes no alívio da dor e por ter sido apenas utilizado um analgésico (Smith et al, 1999).

2.4.1.3.3. Consequências metabólicas

De um modo geral, as mudanças neurohormonais reflectem num aumento de hormonas catabólicas para que ocorra mobilização de substrato com o objectivo de providenciar mais fontes de energia, retenção de água e electrólitos, manutenção de volume vascular e homeostasia cardiovascular (Desborough, 2000). Como já foi referido, o cortisol aumenta o catabolismo tanto dos carboidratos como das proteínas e lípidos, promovendo o fornecimento de energia, glucose e novas proteínas (proteínas da fase aguda). As alterações da resposta ao *stress* promovem também alterações no metabolismo de electrólitos e água. O aumento da vasopressina promove a retenção de água e uma maior concentração urinária, enquanto a activação eferente simpática promove a secreção de renina que estimula a produção de angiotensina II. A angiotensina II vai contribuir para a secreção de aldosterona na medula adrenal, ocorrendo assim retenção de água e sódio nos túbulos contornados distais (Desborough, 2000).

2.4.1.3.4. Consequências imunológicas e hematológicas

A dor modula a resposta imunitária, sendo que sua intensidade e duração são factores que determinam a resposta imunitária. A dor crónica proporciona um aumento de cortisol, epinefrina, norepinefrina e de glucagon, diminuindo tanto a resposta imunitária hormonal como a celular. A libertação sistémica de opióides endógenos também pode influenciar a imunodepressão (Muir W. , 2008). No entanto, a dor média a moderada associada a uma lesão tecidual extensa pode activar a resposta imunitária (Muir W. , 2008). As principais citocinas libertadas após um evento cirúrgico são a Interleucina -1 (IL-1), Interleucina -6 (IL-6) e Factor de necrose tumoral α (TNF- α) (Desborough, 2000). Estas proteínas de baixo peso molecular são responsáveis pela produção da resposta inflamatória local. A reacção inicial é a produção de IL-1 e TNF- α pelos macrófagos e monócitos do tecido lesado, estas, por sua vez, estimulam a produção de outras citocinas, nomeadamente de IL-6. A IL-1 e a IL-6 podem estimular a secreção de ACTH da glândula pituitária e um conseqüente aumento da secreção de cortisol (Muir, 2008), ocorrendo um feedback negativo entre os glucocorticóides e as citocinas e o aumento de cortisol nesta fase pode ser suficiente para diminuir tanto a concentração de IL-1 como a de IL-6 (Desborough, 2000). A IL-6 é a citocina responsável pela indução das alterações sistémicas conhecida como resposta de fase aguda. Uma das características desta fase é a produção de proteínas de fase aguda no fígado, tais como Proteína Reactiva C, fibrinogénio, macroglobulinas α_2 e outras anti-proteinases (Desborough, 2000). Estas proteínas actuam como moduladores inflamatórios, anti-proteinases e permitem a reparação tecidual (Desborough, 2000). Outras proteínas produzidas no fígado como a albumina e a transferrina encontram-se diminuídas nesta fase assim como os catiões zinco (Zn^{2+}) e ferro (Fe^{2+}), porque a produção de proteínas transportadoras está alterada (Desborough, 2000).

A resposta dos leucócitos ao aumento de corticosteróides tanto exógenos como endógenos é caracterizada por neutrofilia, linfopenia, monocitose e eosinopenia, estabelecendo-se assim um leucograma de *stress* (Silva, et al., 2008).

2.4.2. Avaliação comportamental

Um adequado controlo da dor após a cirurgia é um aspecto fundamental para providenciar bons cuidados veterinários. Devido ao facto dos animais não verbalizarem a sua dor, os clínicos necessitam de se basear na interpretação do seu comportamento para a detectarem (Hardie, Hansen, & Carroll, 1997). Antes de se mencionar quais os parâmetros não fisiológicos/comportamentais indicativos de dor, é importante salientar alguns aspectos a ter conta neste tipo de avaliação:

- A avaliação da dor em animais está totalmente dependente da observação comportamental e de uma boa interpretação da mesma. Porém, esta observação não reflecte exactamente o nível de dor real do animal (Mathews, 2000). Por outro lado a interpretação da observação comportamental pode variar de observador para observador (Mathews, 2000).
- Os sinais de dor podem estar ocultados por comportamentos estereotipados de cada espécie, por isso uma menor familiarização com o comportamento normal da espécie em questão torna o comportamento induzido pela dor moderada mais difícil de avaliar, pois este, à excepção do que acontece com a dor grave, pode ser muito subtil (Mich & Hellyer, 2008).
- Se não for observado nenhum comportamento demonstrativo de uma situação dolorosa, isso não quer dizer que o animal não esteja com dor (Muir & Gaynor, 2008), pois por uma questão de sobrevivência inata, estes podem não a demonstrar, já que ao mínimo sinal de doença num meio hostil, podem ser considerados presas fáceis (Waterman-Pearson, 1999).
- Apesar de existirem certos comportamentos e posturas corporais que se associam mais à dor, nenhum é patognomónico de dor, pois já por si o animal comporta-se de uma forma diferente em casa e num ambiente estranho (Muir & Gaynor, 2008). Pode também ser difícil diferenciar os efeitos da anestesia geral dos efeitos da dor (Firth & Haldane, 1999).

Os parâmetros comportamentais mais indicativos de dor serão mencionados de seguida, estando também referidos na tabela 18 no anexo I. Além destes, outros tipos de comportamentos que representam mau estado geral também podem ser manifestados por animais com dor, pelo que são referenciados em anexo I na tabela 19.

2.4.2.1. Actividade e posturas corporais

- Relutância ao movimento e ao deitar

À medida que a dor aumenta, os animais aumentam a sua relutância ao movimento, à mudança de posição, adoptando posturas típicas. Este comportamento protege contra movimentos que possam induzir a dor e mesmo movimentos suaves de abordagem ao animal levam a comportamentos anormais como agressão e vocalização.

A amplitude dos movimentos respiratórios também está diminuída à medida que a dor aumenta.

A relutância ao deitar está mais associado à dor aguda abdominal ou torácica. Podem permanecer sentados por horas e / ou assumir a posição de oração (Muir & Gaynor, 2008), típica de dor cranial aguda. Devido à exaustão, acabam por adormecer e acordam de um modo abrupto devido à dor, assumindo o comportamento anteriormente referido (Muir & Gaynor, 2008).

- Mudança constante de posição

A inquietação e a constante mudança de posição corporal, como movimentar-se de um lado para outro ou deitar-se e levantar-se várias vezes, indica que o animal não está confortável. É preciso salientar que esta inquietação pode ser observada também na distensão vesical (Muir & Gaynor, 2008). Uma maior inquietação no pós-operatório é também uma prova de desconforto quando a origem da dor é visceral, pois há um deficit de localização precisa no que toca a esse tipo de dor. Ao passo que quando se trata de uma dor de origem somática intensa, como por exemplo, dor ortopédica, há mais relutância ao movimento do que inquietação (Waterman-Pearson, 1999).

2.4.2.2. Atitudes comportamentais

Apesar de um comportamento depressivo estar mais associado à dor crónica, alguns animais encontram-se mentalmente deprimidos e submissos perante a dor aguda apresentando um comportamento vigilante, tímido ou medroso. Por outro lado, quando a dor se torna mais intensa, pode também observar-se um comportamento agressivo mesmo nos animais que nunca o demonstraram ser. Por isso, a agressividade é mais frequentemente associada a dor aguda grave, em que o simples movimento ou estimulação pode ser suficiente para que o animal manifeste esse comportamento. No geral, os gatos na resposta à dor tentam esconder-se, fugir (Mich & Hellyer, 2008) ou permanecer imóveis mesmo quando são provocados estímulos muito dolorosos (Mathews, 2000).

Apesar de ser mais evidenciado aqui o comportamento à dor aguda pós-cirúrgica, não se pode deixar de referir que cães e gatos que sofrem de condições patológicas não diagnosticadas que promovem uma dor moderada se apresentam geralmente com sinais muito ténues. Apresentam menor tolerância ao exercício, mudanças de comportamento

graduais como menor apetência para se lavarem (*grooming*), um olhar mais triste ou menos apetite. Estes sinais podem ser facilmente atribuídos à idade, mas através de um exame físico detalhado, a área dolorosa pode ser evidenciada (Mathews, 2000).

▪ Resposta à manipulação

Dependendo do temperamento do animal, a resposta à palpação na área dolorosa pode ser defensiva ou agressiva. Estes podem tentar proteger a área ou mesmo movimentarem-se de forma a evitar a manipulação, olhar fixamente para a área, permanecer imóveis ou podem responder de forma mais agressiva, tentando morder. Quando existe dor, a área encontra-se tensa, o que pode ser mais perceptível na palpação abdominal (Muir & Gaynor, 2008).

Existem alternativas à avaliação da dor por palpação manual. Ko, e colaboradores, (2011) para avaliar a eficácia analgésica da buprenorfina por diferentes vias de administração em cadelas submetidas a OVH, recorreram a um dispositivo médico (Palpometer Systems Inc, Victoria, BC, Canada) que quantifica a pressão do dedo do observador que efectua a palpação. Com este dispositivo o autor refere que o observador sabe a pressão que irá exercer nos tecidos a avaliar, assim que standarizar a pressão de um estímulo mecânico manual (Figura 4). A avaliação tem de ser realizada na zona cranial, média e caudal da sutura. E, como forma de avaliar a presença de hipersensibilidade, o dispositivo é usado primeiro numa zona não manipulada e depois na área a manipular cirurgicamente. Se o animal reagir à palpação das duas áreas com a mesma pressão, quer dizer que há hipersensibilidade. Outra forma de complementar a avaliação da reacção à palpação é a aplicação de filamentos (Von Frey filaments) perpendicularmente à sutura. Um filamento de controlo é aplicado a 2 mm da sutura para determinar a resposta do animal ao dispositivo em si. Filamentos cada vez mais fortes são aplicados ao redor da sutura até curvarem ligeiramente e, quando o animal reagir, é registado o filamento que causou a reacção. Este tipo de dispositivos podem ser úteis no diagnóstico de alodonia ao serem utilizados em zonas que à partida não estão lesadas e se se obtiver os mesmos resultados que se verificaram nas zonas manipuladas cirurgicamente (Courtney et al., 2010).

Figura 4 - Dispositivo médico medidor de pressão manual. (Adaptado de: <http://painmeasurement.org/>)



▪ Vocalização

No cão, existem diferentes tipos de vocalização como latido, gemido ou uivo (Wagner, Worland, Glawe, & Hellyer, 2008). Os gatos podem rosar ou até mesmo ronronar (Mathews, 2000). A vocalização pode ser atribuída a dor, medo ou delírio induzido pela anestesia (Conzemius, et al., 1997). Dependendo do temperamento, comportamento do animal e do meio envolvente., a vocalização está associada à dor moderada a grave. Muitos clínicos já presenciaram animais que após recuperação anestésica de um procedimento cirúrgico minimamente invasivo, acordam a vocalizar. A vocalização causada pelo delírio secundário à administração de opióides é resolvida num curto período de tempo (Mathews, 2000). O animal vocaliza em resposta ao aumento de ansiedade ou de desconforto (distensão vesical). Porém, há que ter em conta que animais muito tolerantes à dor manifestam dor grave através da vocalização (Muir & Gaynor, 2008), ou que a ausência de vocalização não poderá ser interpretada como ausência de dor (Waterman-Pearson, 1999) O aumento da intensidade do estímulo nocivo agudo faz aumentar a vocalização e a reacção de fuga por parte do animal. Estes sinais estão associados a estímulos dolorosos agudos e não a uma dor mais ténue e constante (Mathews, 2000).

Num estudo realizado por Hardie et al (1997) com o objectivo de descrever o comportamento normal de cadelas após uma OVH, registou-se por gravação os comportamentos e a postura corporal destes animais durante 24 horas e utilizou-se a escala de dor visual análoga (EVA). Este estudo teve em conta comportamentos sem interacção do observador, tais como posição do animal (decúbito lateral, esternal ou permanecer levantado), estado de alerta e manipulação da área da ferida cirúrgica por parte do animal. Teve também em conta comportamentos após interacção com o observador como, por exemplo, posição (inicial, alteração dessa posição e posição final), movimentação da cabeça como sinal de alerta, orientação deliberada da cabeça em relação ao observador ou à jaula; vocalização, abanar a cauda, arranhar a jaula e tentativa de fuga (Hardie et al, 1997). A avaliação destes resultados sugerem que há mais comportamentos associados à dor nos grupos submetidos a cirurgia do que no grupo não submetido (grupo de controlo), o mesmo não se verifica quando noutro estudo se comparam os parâmetros fisiológicos (FC e temperatura corporal) em animais submetidos a OVH e nos não submetidos (Hansen, et al., 1997). Os resultados destes dois estudos sugerem que a avaliação comportamental é mais útil na avaliação da conforto do animal após cirurgia do que os parâmetros fisiológicos (Wagner et al, 2008).

Em suma, na classificação do grau de dor é necessário ter conhecimento da severidade, e do carácter agudo ou crónico do problema cirúrgico ou médico (Mathews, 2000). Os clínicos devem estar familiarizados com os comportamentos mais ténues associados à dor moderada para que a terapêutica analgésica sirva para prevenir a progressão da dor grave refractária

(Mathews, 2000). Segundo Mathews (2000), a melhor forma de ganhar experiência na observação da dor é darmos mais importância à resposta analgésica nos casos em que é mais difícil avaliar o grau de dor. Na experiência do autor, animais doentes e com dor não agem de forma normal e o retorno ao comportamento normal é um sinal que melhoram da condição dolorosa.

2.4.2.3. Escalas de dor

O objectivo de qualquer escala de dor é auxiliar na orientação do tratamento médico, analgésico ou cirúrgico e providenciar informação sobre o diagnóstico ou prognóstico da doença ou do problema cirúrgico. São particularmente importantes em animais que não demonstram facilmente sinais de dor e com a avaliação permanente destes animais, a dor dificilmente será subvalorizada (Mich & Hellyer, 2008).

As escalas de dor são úteis para avaliar a dor aguda pós-cirúrgica ou a dor traumática. Os critérios associados à dor crónica como mau estado do pêlo, inactividade ou perda de peso são critérios crónicos, tornando-se inapropriados para avaliar no período breve como o período pós-operatório e o facto de o animal estar confinado a uma área pequena a recuperar não é a melhor forma de avaliar a sua actividade. Então, critérios que avaliem uma dor aguda cirúrgica/traumática como a vocalização, tentativa de fuga e posição que adoptam são mais fáceis de avaliar nas circunstâncias de uma recuperação pós-operatória (Mich & Hellyer, 2008). No uso deste tipo de método de avaliação da dor é necessário por um lado ter em consideração as limitações de cada escala e por outro que estas escalas são um complemento a uma avaliação completa do paciente. É importante reter que, para decidir qual a melhor terapêutica a utilizar, a avaliação individual geral do paciente é mais importante do que o resultado obtido na escala de dor (Mathews, 2000).

2.4.2.3.1. Escalas de dor subjectivas e semi-objectivas para a dor cirúrgica aguda ou dor traumática

- Sistema de classificação preditivo

É um sistema subjectivo de classificação que consiste em prever o grau de dor pelo tipo de procedimento cirúrgico a que o animal é submetido ou pela quantidade de tecido lesado (Tabela 2). Segundo este sistema, os diferentes tipos de cirurgia podem não providenciar nenhuma dor ou dor temporária, dor ligeira/mínima (suave), dor moderada ou dor grave. É de notar que estas classificações são apenas uma previsão da dor que um determinado procedimento pode causar, porém certos animais podem ter mais ou menos dor do que estas classificações sugerem. (Mich & Hellyer, 2008).

Tabela 2 - Exemplo de sistema de graduação preditiva. (Adaptado de: Mich & Hellyer, 2008).

SISTEMA DE GRADUAÇÃO PREDITIVA	
Procedimentos menores: - Sem dor ou dor temporária	Cirurgias Moderadas: - Dor Moderada
<ul style="list-style-type: none"> - Escovagem; - Corte de unhas; - Exame Físico; - Radiografias; - Remoção de suturas, remoção de pensos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Saculectomia Anal; - Exérese de massas cutâneas; - Cistotomia; - Extração dental; - Ovariohisterectomia, castração, Cesariana; - Reparação de lacerações graves.
Cirurgias Menores: - Dor suave	Cirurgias Maiores: - Dor Intensa
<ul style="list-style-type: none"> - Lancetamento de abcessos; - Destartarização; - Examinação e Limpeza de ouvidos; - Remoção de corpos estranhos cutâneos; - Suturar e desbridamento; - Cateterização Urinária. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ablação do canal auditivo - Reparação de fracturas e de ligamento cruzado - Amputação de Membro - Toracotomia, Laminectomia, Exploração por Laparotomia

▪ Escala descritiva simples (EDS)

É outro sistema de classificação semi-objectivo que descreve a dor em quatro ou cinco categorias de intensidade (Tabela 3). Cada categoria é representada por um número que corresponde ao nível de dor. É de fácil utilização e não é dependente da perspicácia visual do observador, tendo mais em conta os aspectos multidimensionais da dor. Não é capaz de avaliar alterações ténues da intensidade da dor (Firth & Haldane, 1999) e pode sobre ou sub valorizar a dor ou a resposta do paciente à terapêutica analgésica. (Mich & Hellyer, 2008). Segundo Carpenter, Wilson, & Evans, (2004), esta escala, em medicina humana, é menos sensível que a escala de classificação numérica (ECN) e que a escala visual análoga (EVA).

Tabela 3 - Exemplo de escala descritiva simples. (Adaptado de: Mich & Hellyer, 2008).

Escala Descritiva Simples

0 = Ausência de Dor

1= Dor Ligeira

2= Dor Moderada

3= Dor Intensa

- Escala de classificação numérica

A escala de classificação numérica (ECN) também é uma escala semiobjectiva que consiste na definição descritiva de cada categoria que pode ser observada em resposta à dor, sendo representadas por números (Mich & Hellyer, 2008).

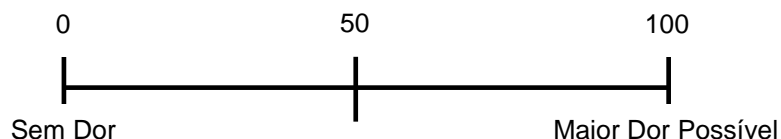
A avaliação feita ao paciente é mais completa do que a realizada pelas escalas referidas anteriormente, representando um método fácil de organizar a pontuação e as várias categorias que reflectem o conforto do animal e a sua resposta à terapêutica analgésica. As categorias são classificadas por números inteiros sugerindo que atribuem a mesma diferença entre níveis de dor (Firth & Haldane, 1999).

No período pós-operatório a ECN pode demonstrar-se insensível para detectar diferenças entre animais que receberam analgesia e os que não receberam, sendo apenas reconhecidos comportamentos de dor mais intensa. Esta escala em medicina humana é suficiente para avaliar pequenas alterações na dor pós-operatória (Carpenter, et al., 2004). No entanto, não tem em conta os efeitos adversos da anestesia na classificação, como por exemplo disforia e uma sedação persistente (Mich & Hellyer, 2008).

- Escala visual análoga

A escala visual análoga (EVA) é um sistema de classificação semiobjectivo usado para quantificar a intensidade da dor experimentada pelo animal. Esta escala consiste numa linha recta horizontal de 100 mm (milímetros) de comprimento contendo descrições das diferentes intensidades de dor que podem existir, sendo que o início da recta (0 mm) corresponde a nenhuma dor e o fim (100 mm) corresponde a dor mais intensa possível (figura 4).

Figura 5 - Exemplo de escala visual análoga. (Adaptado de: Mich & Hellyer, 2008)



É bastante utilizada em medicina humana e no contexto da medicina veterinária. O observador desenha uma linha vertical na escala, marcando o nível de dor que acha mais próximo da dor experimentada pelo animal. Está sujeita à subjectividade do observador, pois não usa categorias pré-definidas sendo, no entanto, considerada mais sensível do que a ECN e EDS (Firth & Haldane, 1999). Ou seja, se o observador for experiente, esta escala é mais credível, sendo já por si fácil de usar (Carpenter et al, 2004). Segundo Mich e Hellyer (2008), pelo facto de ser um mecanismo quantitativo de fácil utilização, consegue-se perceber facilmente se a dor está a piorar ou a melhorar. Esta escala pode ser utilizada para descrever um processo doloroso em diferentes fases da avaliação do animal por parte do observador como, por exemplo, avaliação da postura do animal sem interacção com o

observador (Fase I), com interação com o observador (Fase II) e na avaliação do seu comportamento quando se procede à palpação da ferida cirúrgica (Fase III). Nestes casos a avaliação é interactiva e esta escala assume o nome de escala visual análoga interactiva e dinâmica (EVAID) (Shih, Robertson, Isaza, Pablo, & Davies, 2008).

Escalas deste género, que estão sujeitas à interpretação do observador, são difíceis de aplicar em medicina veterinária. Escalas que se baseiam na observação comportamental podem ser mais precisas, estabelecendo uma boa correlação entre a condição clínica e o prognóstico da doença ou problema cirúrgico (Firth & Haldane, 1999).

2.4.2.3.2. Escalas de dor comportamentais para a dor cirúrgica aguda ou dor traumática

- Escala de dor composta de Glasgow

A escala de dor composta de Glasgow (EDCG) é uma escala baseada em sinais comportamentais representativos da dor. Como as expressões usadas para descrever tais comportamentos são palavras específicas, a subjectividade por parte do observador está limitada e estes identificam facilmente a presença ou ausência de um certo comportamento. Porém, a falta de um sistema de classificação numérica dificulta a comparação com resultados anteriormente obtidos e não tem em consideração o comportamento e atitude do paciente antes da cirurgia. Uma forma abreviada deste tipo de escala foi elaborada para que a avaliação da dor por esta escala seja mais rápida e útil e, devido ao facto de esta incorporar um sistema de classificação numérica, pode-se avaliar a evolução do paciente ao longo do período pós-operatório mais facilmente (tabela 4) (Mich & Hellyer, 2008).

Tabela 4 - Escala de dor de Glasgow (forma abreviada). (Adaptado de: Mich & Hellyer, 2008)

Nome do cão:		
Procedimento cirúrgico ou condição:		
Nos pontos que se seguem, faça um círculo à volta da pontuação adequada e some estas para obter a pontuação total		
A. Observe o cão no canil (sem o perturbar ou interagir com ele)		
(i) O cão está...	(ii) O cão está...	
Sossegado	0 Ignorar qualquer ferida ou área dolorosa	0
A chorar ou choramingar	1 A olhar para a ferida ou área dolorosa	1
Gemer	2 Lamber a ferida ou área dolorosa	2
Ganir	3 Esfregar ou coçar a ferida ou área dolorosa	3
	Morder a ferida ou área dolorosa	4
B. Ponha uma trela no cão conduza-o para fora do canil		
(iii) Quando o cão se levanta/anda, ele está...		
Normal		0
Claudicar		1
Lento ou relutante		2
Andar rígido		3
Recusa-se a mexer		4

C. Se tem uma ferida ou área dolorosa (incluindo abdômen) aplique ligeira pressão 5cm à volta do local

(iv) Ele..

Não faz nada	0
Olha para o local	1
Encolhe-se, retira-se	2
Rosna e protege o local	3
Tenta morder	4
Gane	5

D. Geral

(v) O cão está...

Alegre e contente	0
Sossegado	1
Indiferente ou não responsivo ao meio envolvente	2
Nervoso, ansioso ou medroso	3
Deprimido ou não responsivo a estímulos	4

(vi) O cão está...

Confortável	0
Desconfortável	1
Irrequieto, agitado	2
Cifose/lordose ou tenso	3
Rígido (posição fixa)	4

Pontuação total = (i+ii+iii+iv+v+vi)

▪ Escalas de dor da Universidade de Melbourne (EDUM)

É uma escala baseada na resposta comportamental e fisiológica à dor que inclui descrições múltiplas em seis categorias relacionadas com a resposta comportamental ou fisiológica. O animal é avaliado em cada parâmetro com a atribuição de um número, sendo que 0 corresponde a comportamentos opostos à dor e 3 corresponde a comportamentos relacionados com dor intensa. A sua classificação final é a soma dos números atribuídos a cada descrição, sendo a classificação mínima de 0 e a máxima de 27 (tabela 5).

Tabela 5 - Escala de dor da universidade de Melbourne. (Adaptado de: Mich & Hellyer, 2008)

CATEGORIA	DESCRIÇÃO	VALOR
1- PARAMETROS FISIOLÓGICOS		
a.	Fisiologicamente Normal	0
b.	Pupilas Dilatadas	2
c. Escolha apenas uma	% de aumento da FC comparada com a pré-operatória	
	>20%	1
	>50%	2
d. Escolha apenas uma	% de aumento da FR comparada com a pré-operatória	
	>20%	1
	>50%	2
e.	>100%	3
	Temperatura rectal acima da de referência	1
f.	Salivação	2
2- RESPOSTA À PALPAÇÃO		
a. Escolha apenas uma	Sem alterações para a pré-operatória	0
	Defesa/Reacção* aquando a palpação	2
	Defesa/Reacção* antes da palpação	3
3- ACTIVIDADE		
a. Escolha apenas uma	Em repouso: Dorme	0
	Em repouso: Semiconsciente	0

	Em repouso: Alerta	1
	Come	0
	Deprimido	2
	Rolling	3
4- ESTADO MENTAL†		
a. Escolha apenas uma	Submisso	0
	Amigável	1
	Desconfiado	2
	Agressivo	3
5- POSTURA		
a.	Defende e protege a área afectada (inclui a posição fetal)	2
b. Escolha apenas uma	Decúbito lateral	0
	Decúbito Esternal	1
	Sentado e estático, Cabeça levantada	1
	Estático, Cabeça pendente	2
	Em movimento	1
	Postura anormal (ex. posição de oração ou curvado)	2
6- VOCALIZAÇÃO ‡		
a. Escolha apenas uma	Não vocaliza	0
	Vocalização quando manipulado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização constante	3
<p>O examinador consulta as descrições em cada categoria e decide qual a que aproxima mais do comportamento do cão. O valor da descrição seleccionada é adicionado à pontuação da dor. Algumas das descrições são mutuamente exclusivas (e.g um cão não pode estar em decúbito lateral ou de pé ao mesmo tempo), estando nestes casos as descrições agrupadas com a nota "escolha apenas uma". A mínima pontuação de dor possível é 0 e a máxima pontuação de dor possível é 27.</p> <p>* Inclui virar a cabeça para o lado da zona afectada; morder, lambe ou arranhar a ferida; tentar morder o avaliador; músculos tensos e posição protectora.</p> <p>† Nesta categoria é necessário ter em conta a avaliação pré-cirúrgica, para estabelecer um comportamento de dominância/agressividade normal para o cão. A pontuação adquirida nesta categoria é a diferença absoluta entre a pontuação pré- e pós-cirúrgica.</p> <p>‡ Não inclui ladrar de alerta.</p>		

- Vantagens e desvantagens






É mais precisa que as escalas referidas anteriormente e consegue atribuir diferentes graus de importância a diferentes categorias avaliadas. A avaliação de vários factores aumenta a sua sensibilidade e a sua especificidade e a avaliação das mudanças comportamentais ou de atitude contribuí para essa sensibilidade. Como esta escala compara a atitude e as respostas comportamentais antes da cirurgia e depois da cirurgia, o conhecimento da atitude e comportamentos normais do paciente antes da anestesia e cirurgia é crucial, mas apesar de este facto ser tido em conta nesta escala, o comportamento dos pacientes no seu ambiente familiar nunca é possível de ser contabilizado (Mich & Hellyer, 2008). Por isso o que é comparado é o comportamento após a cirurgia a um comportamento que, já por si, está alterado pelo facto de o paciente se encontrar num ambiente estranho. Um facto importante a ter em conta é que as experiências prévias podem ter um papel importante na resposta do paciente e podem alterar a precisão desta escala. Por último, esta escala não tem em consideração os efeitos adversos da anestesia na classificação (Mich & Hellyer, 2008).

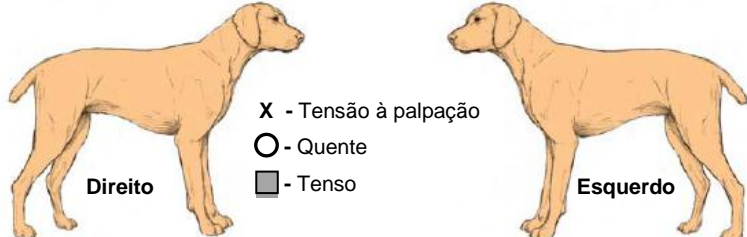
O estudo que deu origem a esta escala, realizado por Firth e Haldane (1999), procurou avaliar a dor através do uso desta classificação, conseguindo-se diferenciar os efeitos anestésicos dos efeitos da cirurgia e os resultados da avaliação utilizando esta escala obtiveram uma excelente concordância entre observadores. O grupo em que foi administrado butorfanol (0,4mg/kg SC) demonstrou uma pontuação mais baixa nas primeiras 2 horas após cirurgia em comparação com o grupo em que foi administrado carprofeno (4mg/kg SC) e este último grupo demonstrou uma pontuação mais baixa nas 12 horas após cirurgia. Este facto sugere que esta escala consegue diferenciar as terapêuticas analgésicas submetidas, pois os resultados estão de acordo com a duração de acção de ambos os analgésicos. O facto de neste estudo se incorporar um grupo de animais não submetidos a cirurgia permite estabelecer um limite máximo de pontuação de $2,5 \pm 0,5$ para animais que não apresentam dor (Firth & Haldane, 1999).

- Escala de dor aguda da universidade do estado de Colorado

Esta é uma escala composta derivada das EDS, EDUM e da EDCG e o seu formato capta as características mais práticas das mesmas. A avaliação começa pela observação à distância do animal na jaula sendo posteriormente avaliada a reacção, tensão e temperatura muscular em resposta à palpação e a reacção à interacção com o observador. Também utiliza uma escala de 0 a 4 com marcas entre os números inteiros e a acompanhar cada número está ilustrada a posição do animal que poderá representar esse nível de dor (Tabela 6). É de salientar que é a única escala que tem em consideração a tensão muscular na resposta à palpação, sendo também a única a dar uma maior importância ao descanso do animal, pois tem a indicação de que se este se encontrar a dormir não é necessário a interacção. Contudo, nos estudos clínicos tem uma fraca validade comparada com as outras escalas (Mich & Hellyer, 2008).

Tabela 6 – Escala de dor aguda da universidade do estado de Colorado. (Adaptado de: Mitch & Hellyer, 2008).

Escala de Dor	Exemplo	Estado Psicológico e Comportamental	Resposta à Palpação	Tensão Corporal
Sem Escala		<input type="checkbox"/> Animal está a dormir e não é possível efectuar a avaliação		
0		<input type="checkbox"/> Confortável enquanto descansa <input type="checkbox"/> Contente <input type="checkbox"/> Sutura/ferida não incómoda <input type="checkbox"/> Curioso/interessado nos objectos em redor.	<input type="checkbox"/> Sem reacção à palpação na ferida/sutura, ou à palpação em qualquer outro lugar.	✓ Mínima
1		<input type="checkbox"/> Um pouco agitado ou inquieto <input type="checkbox"/> Distrai-se facilmente com objectos em redor	<input type="checkbox"/> Reacção à palpação na ferida/sutura, ou à palpação em qualquer outro local, através de olhar para o local, choramingar ou gemer.	✓ Suave
2		<input type="checkbox"/> Apresenta desconforto quando esta a descansar <input type="checkbox"/> Pode choramingar/chorar , pode lamber/mexer a ferida/sutura quando não está acompanhado <input type="checkbox"/> Orelhas baixas, expressão facial preocupada (sobrancelhas arqueadas) <input type="checkbox"/> Resposta relutante a estímulos auditivos <input type="checkbox"/> Pouca pré-disposição a interagir com as pessoas, mas olha em redor para ver o que se passa	<input type="checkbox"/> Recua, choraminga, ou protege a ferida/sutura	✓ Suave a Moderada ✓ Reavaliação do Plano Analgésico
3		<input type="checkbox"/> Instáveis, a choramingar, a gemer, a morder a ferida/sutura quando não está acompanhado <input type="checkbox"/> Protege a ferida/sutura através da alteração da distribuição do peso <input type="checkbox"/> Pode não estar disposto a mover-se ou a mover parte do corpo	<input type="checkbox"/> Pode ser subtil , caso seja doloroso mexer-se <input type="checkbox"/> Poderá ser dramático , como chorar, gemer, morder ou morder a ameaça e/ou tenta-se afastar.	✓ Moderada ✓ Reavaliação do Plano Analgésico
4		<input type="checkbox"/> Chora e geme constantemente quando não esta acompanhado <input type="checkbox"/> Pode morder ou mexer na ferida/sutura, mas é improvável mexer-se <input type="checkbox"/> É improvável responder ao que se passa em redor <input type="checkbox"/> Dificuldade em se distrair da dor	<input type="checkbox"/> Chora sem palpação não-dolorosa (poderá experienciar alodinia, ou com medo que a dor possa piorar) <input type="checkbox"/> Poderá ser agressivo à palpação.	✓ Moderada a Grave ✓ Pode estar rígido para evitar movimentos dolorosos ✓ Reavaliação do Plano Analgésico



X - Tensão à palpação
 O - Quente
 ■ - Tenso

Direito Esquerdo

2.5. Factores que afectam a intensidade da dor pós-operatório

2.5.1. Factores intrínsecos ao animal

▪ Ansiiedade

A ansiedade é a resposta emocional a um estímulo que o animal interpreta como potencialmente perigoso. Reduzir a ansiedade é um aspecto importante no controlo da dor, pois a ansiedade diminui o limiar da percepção da dor. É necessário recorrer a sedativos se a ansiedade estiver a contribuir para a experiência dolorosa. A ansiedade pode ser reduzida proporcionando o conforto do animal, mantendo-o quente, limpo, seco e num ambiente

confortável. Cuidados de enfermagem diários, como alimentação, podem diminuir a ansiedade (Mathews, 2000).

- Experiências comportamentais ao longo da vida do animal

As experiências ao longo das diferentes etapas de desenvolvimento são importantes para a sensibilidade do animal adulto perante um factor stressante pois os níveis das hormonas de *stress* na circulação materna irão afectar a sensibilidade da resposta ao *stress* na vida adulta do animal (Casey, 2002). Mesmo cachorros e gatinhos recém-nascidos podem ser expostos a situações que proporcionam algum grau de *stress*, como por exemplo uma manipulação cuidadosa destes por parte de diferentes pessoas (Casey, 2002). O facto de serem expostos a situações deste género contribuí para o aumento do número de receptores de glucocorticóides no hipocampo e este facto pode influenciar a eficácia do feedback dos glucocorticóides e a resposta comportamental. Por outro lado, exposição a factores de *stress* prolongado/severo ou nenhuma exposição a qualquer factor stressante, tanto no período pré-natal como após o nascimento, resulta no desenvolvimento anormal da resposta a factores stressantes (Casey, 2002).

- Idade

Os animais jovens de todas as espécies têm um leque mais limitado de sinais comportamentais face às experiências vividas, ou seja, comportam-se da mesma forma face a diferentes situações como dor, calor, frio ou fome. Segundo Thornton e Waterman-Pearson (dados não publicados), os borregos neonatos têm um limiar de dor inferior em comparação com os mais velhos (Waterman-Pearson, 1999), não querendo com isto dizer que a abordagem terapêutica deste tenha de ser subvalorizada. Por sua vez um paciente geriátrico tende a conter mais as suas emoções, fazendo com que a avaliação da dor nestes pacientes seja mais difícil (Mathews, 2000).

- Raça

Certas raças podem ser mais susceptíveis à dor que outras. Por exemplo, raças como Greyhound, algumas raças Toy, Staffordshire Bull Terrier (Waterman-Pearson, 1999) e Huskis siberiano (Mathews, 2000) demonstram, perante cirurgias menos dolorosas, um nível de *stress* mais intenso do que outras raças. Já a raça Labrador Retriever (Waterman-Pearson, 1999), cães de trabalho (Mathews, 2000) aparentam ser das raças mais resistentes à dor.

- Espécie

Os gatos, comparativamente com os cães, tendem a ser menos expressivos no que toca à demonstração da dor e tendem a ser menos activos, adoptando o decúbito esternal. Em resposta à dor mais intensa, podem vocalizar espontaneamente ou demonstrar sinais de agressividade na tentativa de evitar a manipulação da área dolorosa. A demonstração de agressividade e irritação na tentativa de manipulação generalizada é um dos sinais mais

comuns de dor e desconforto nos gatos (Waterman-Pearson, 1999). No entanto, os gatos tendem a permanecer imóveis mesmo quando são provocados estímulos muito dolorosos (Mathews, 2000). Nestes animais, a dor é difícil de reconhecer e o manejo analgésico nesta espécie pode não ser tão eficaz (Mathews, 2000).

- Tolerância individual à dor

Existem diferenças individuais na sensibilidade à dor, resposta analgésica e na susceptibilidade à dor patológica e parte dessas diferenças são hereditárias devido ao polimorfismo dos genes representativos da dor (Mogil, 2000). Segundo Myra, Betley e Smith (2010), as variações genéticas podem variar na distribuição dos receptores opióides. Quando está inerente um estado de dor mais prolongado, este leva à activação dos sistemas analgésicos endógenos em que estão envolvidos leucócitos, opióides endógenos e os seus receptores. Uma vez eliminada a origem da dor prolongada, estes sistemas podem perdurar e assim atenuar a dor pós-cirúrgica.

Apesar de ser levado em consideração o facto dos animais jovens e certos tipos de raças tenderem a ser mais expressivos numa situação dolorosa, a sua abordagem analgésica não pode ser desvalorizada. Ao mesmo tempo, é necessária uma atenção especial na avaliação do grau de dor em animais que tendem a ser menos expressivos face à dor, como por exemplo gatos, animais geriátricos ou raças de grande porte (Mathews, 2000).

2.5.2. Factores extrínsecos ao animal

- Cirurgia

O factor que mais influencia a dor no pós-operatório é o tipo de intervenção cirúrgica. O dano realizado nos tecidos, a inflamação envolvente, o grau de tensão e a flexibilidade dos músculos envolventes, a força de contracção efectuada pelo músculo liso e a intensidade de distensão dos órgãos viscerais são factores que têm grande influência na intensidade da dor pós-operatória. Para além disso, o dano ou pressão exercida nos nervos e a isquémia tecidual proporciona um aumento de desconforto no pós-operatório (Waterman-Pearson, 1999). Pelo que foi referido anteriormente, é importante ter noção acerca do grau de dor que está associado a cada tipo de cirurgia (Tabela 2 e Tabela 20 (Anexo II)). Geralmente, uma maior quantidade de tecido lesado está associado a um maior grau de dor (Mich & Hellyer, 2008).

- Inflamação

É necessário ter em conta a inflamação como factor desencadeante de dor. Segundo Mathews (2000), a cistotomia de uma bexiga extremamente inflamada é mais dolorosa do que a realizada numa bexiga normal. A manipulação cirúrgica pode também ter o seu impacto na inflamação da área intervencionada. Assim, um cirurgião mais experiente pode produzir menos inflamação do que quando a cirurgia é efectuada por um cirurgião menos

experiente (Mathews, 2000). A infecção da sutura em procedimentos cirúrgicos electivos é maior quando estes procedimentos são realizados por alunos, devido à fraca técnica e ao maior tempo decorrido durante a cirurgia (Smith, et al., 1999). No estudo realizado em gatos submetidos a OVH, por Smith e colegas., (1999), foi descrita uma significativa diminuição das concentrações de cortisol nos gatos submetidos a OVH por um cirurgião experiente em comparação às concentrações de cortisol obtidas nos gatos submetidos a OVH por alunos finalistas.

2.6. Controlo da dor

2.6.1. Agentes analgésicos

Com base em todas estas elucidações sobre a forma como se estabelece a sensibilização periférica e central e as suas diferentes consequências, é importante referir que técnicas cirúrgicas atraumáticas e o bloqueio neural são técnicas analgésicas ideais na prevenção e limitação do desenvolvimento da dor. Devido ao tipo de cirurgia a que o animal é submetido, por vezes estas técnicas por si só não efectuam uma analgesia eficaz, sendo necessário recorrer a outros fármacos que, apesar de proporcionarem um alívio da dor mais eficaz, podem acarretar efeitos adversos difíceis de gerir. Uma terapêutica analgésica considerada eficaz atenua a resposta neuroendócrina, limitando o desenvolvimento da sensibilização periférica e central e contribuí para o processo de cicatrização (Lemke & Creighton, 2010). Para que o paciente beneficie com segurança de uma abordagem analgésica multimodal, o conhecimento da fisiopatologia da dor e da farmacologia clínica dos diferentes tipos de analgésicos é essencial (Lemke & Creighton, 2010).

2.6.1.1. Anestésicos locais

Os anestésicos locais (AL) são fármacos que produzem uma redução reversível da sensibilidade numa área corporal sem a perda de consciência ou sem alteração da actividade do sistema nervoso central. Uma vantagem dos AL é a integridade da função fisiológica, que não pode ser observada numa anestesia geral. Por este motivo os anestésicos locais são bastante utilizados em grandes animais.

2.6.1.1.1. Mecanismo de acção

O alvo dos AL é o canal de sódio da membrana das células excitadas. Ao diminuírem ou prevenirem o aumento da permeabilidade das células excitadas para os iões de sódio, os AL evitam a formação e a propagação de potenciais de acção, ou seja, da condução nervosa. Os anestésicos entram e libertam-se dos canais de sódio quando estes se abrem, ou seja, durante o potencial de acção. Portanto, quanto maior a estimulação nervosa, mais o nervo é sensível ao anestésico, sendo este bloqueio classificado como bloqueio frequência - dependente (Riviere & Papich, 2009).

Quando se aplica um AL num nervo periférico, inicialmente é perdida a sensação de temperatura, seguida da sensação de dor e de toque (Goulart, Hamaji, & Kuriki, 2005). Tanto as fibras A β como A δ são facilmente bloqueadas por anestésicos locais (Stilwell, 2009) em concentrações semelhantes. Os AL amino-amidas, com elevado pKa e baixa lipossolubilidade, são bloqueadores mais potentes de fibras C (Goulart, et al., 2005).

2.6.1.1.2. Estrutura química

Quando os AL se dissolvem, estabelecem um equilíbrio entre a forma neutra (básica) e a forma catiónica (ácida). Sabe-se, pela equação de Henderson-Hasselbalch que, quando o pH desce, a relação entre a forma básica e a forma catiónica também desce, sendo necessário um aumento da quantidade da forma catiónica (Webb & Pablo, 2009).

$$pH = pKa + \log \frac{B}{BH^+}$$

Fonte: (Webb & Pablo, 2009)

Este facto é importante porque se administrarmos AL em tecidos inflamados (pH ácido), há uma maior percentagem de AL na forma ionizada e a sua penetração nas lipoproteínas membranares do axoplasma torna-se mais difícil, pois apenas a forma não ionizada (básica) consegue entrar no axoplasma (Riviere & Papich, 2009). Assim, a adição de bicarbonato antecipa o início de acção do AL, encurtando o seu efeito (Wolfe & Muir, 2003).

Existem duas classes de AL's que diferem na ligação da cadeia intermédia alinha o grupo lipofílico com os canais de sódio, sendo estas a classe amino-amidas (lidocaína, bupivacaína, mepivacaína e etidocaína) e a classe amino-ésteres (procaína, a tetracaína e a benzocaína) (Webb & Pablo, 2009).

As propriedades clínicas mais importantes dos AL são a sua potência, duração de acção, início de acção e a ligação às proteínas plasmáticas:

- Potência: É determinada pela quantidade de base disponível (Webb & Pablo, 2009), e pela lipossolubilidade do fármaco, pois esta facilita a sua penetração no axoplasma (Goulart, et al., 2005).
- Duração de acção: É condicionada pela lipossolubilidade e pela perfusão nos tecidos nos quais será administrado o AL. Quanto maior a perfusão na área, maior será a absorção para a circulação sistémica e menor a sua acção. Para limitar a perfusão da área é comum haver formulações de AL com epinefrina, porém o uso de AL com este potente vasoconstritor não pode ser usado nas extremidades dos membros, podendo promover a isquémia da zona. Embora a lipossolubilidade ajude na penetração do fármaco, esta pode aumentar o seu sequestro por parte da mielina ou de outros compartimentos

lipídicos, funcionando como um depósito com libertação lenta dos AL havendo, com uma maior lipossolubilidade do fármaco, um maior tempo de acção (Webb & Pablo, 2009).

- Início de acção: Está dependente da concentração usada, do tamanho da molécula e do pKa do fármaco. Assim, quanto menor o pKa, maior quantidade de base penetra no axoplasma.
- Grau de ligação proteica: Verifica-se que também afecta a actividade do AL, já que a forma livre é que tem actividade farmacológica (Goulart, et al., 2005). As duas proteínas envolvidas na ligação aos AL são a α -1-glicoproteína e a albumina. Esta ligação é dependente do pH e da concentração do fármaco. O aumento da taxa de ligação proteica está relacionado com o aumento da duração de acção. Assim, a bupivacaína é o AL que tem maior ligação proteica (97%) e, portanto, maior duração da anestesia, seguida pela ropivacaína (94%) e pela lidocaína (65%) (Goulart, et al., 2005);

2.6.1.1.3. Efeitos adversos

Os principais sinais de toxicidade dos AL envolvem o SNC e o sistema cardiovascular (SCV). Os sinais de toxicidade são dose-dependentes e é necessário uma concentração plasmática menor para se observarem efeitos ao nível do SNC do que ao nível do SCV (Webb & Pablo, 2009). É importante referir que a velocidade de administração de um anestésico local também influencia o aparecimento dos sinais de toxicidade, principalmente quando este é administrado por via intravenosa (IV).

É provável que o sistema límbico esteja envolvido nesta sequência de efeitos, pois como é muito vascularizado estabelece rapidamente um equilíbrio com a concentração do AL na circulação sistémica. Os primeiros sinais a ter em atenção são tremores e espasmos musculares que terminam em convulsões tónico-clónicas. Os sinais iniciais observados resultam do bloqueio preferencial para as vias inibitórias. Posteriormente, ocorre depressão do SNC com depressão respiratória e morte (Webb & Pablo, 2009).

O primeiro sinal de toxicidade por AL é a hipotensão. Esta hipotensão ocorre devido a depressão da contractilidade do miocárdio, relaxamento do músculo liso vascular e por perda do tonús vasomotor simpático. A bupivacaína e a etidocaína partilham uma toxicidade selectiva para o SCV (Webb & Pablo, 2009). Doses aumentadas de lidocaína levam a hipotensão, bradicardia e hipoxia, enquanto a bupivacaína leva a colapso cardiocirculatório por disritmias ventriculares, difíceis de serem revertidas com ressuscitação (Goulart, et al., 2005).

Os AL mais usados na prática clínicos nos dias de hoje são os amino-amidas (lidocaína, mepivacaina, bupivacaina e etidocaina) (Goulart, et al., 2005), pelo que será a classe de AL abordada posteriormente Na tabela 21, em anexo III, estão descritas as doses de referência dos AL mais utilizados, bem como algumas das suas diferenças.

2.6.1.1.4. Principais AL's

- Lidocaína

É o AL mais usado em medicina veterinária e é o mais versátil no que diz respeito a vias de administração. Começou a ser produzido em 1940 (O'Morrow, 2010). A sua utilização estende-se a muitos procedimentos, nomeadamente a bloqueios epidurais de curta duração, a anestésias infiltrativas, sendo considerado o melhor anestésico para o efeito; utilizado em spray, para suprimir o laringospasmo em intubação de gatos; utilizado em humanos para suprimir a dor através de injeção IV de soluções hiperosmolares como o propofol; no controlo de arritmias ventriculares (Webb & Pablo, 2009), e para reduzir a ocorrência de ileo paralítico depois de uma cirurgia abdominal (Lemke & Creighton, 2010).

Está descrito que a administração IV de lidocaína a uma taxa de 3 mg/kg/h reduz o consumo de isoflurano em 20% a 30% (Lemke & Creighton, 2010). Apesar de contraditório, a lidocaína pode ter efeitos antimicrobianos, efeitos anti-inflamatórios locais, favorecer a cicatrização e a redução de lesões isquémicas (Wolfe & Muir, 2003).

A sua eliminação está mais dependente do fluxo sanguíneo do que do metabolismo hepático, apresentando-se mais comprometida com baixos outputs cardíacos (Lemke & Creighton, 2010). Em relação a efeitos adversos mais importantes, a lidocaína, quando administrada em doses altas, causa hipotensão, bradicardia e hipóxia. Para prevenir um aumento de toxicidade por rápida absorção, existem combinações de lidocaína com baixas doses de epinefrina, causando vasoconstrição. Tem início de acção rápido (2 a 5 minutos) e uma duração intermédia de aproximadamente 20 a 40 minutos, apresentando menor toxicidade do que a bupivacaína (Webb & Pablo, 2009).

- Mepivacaína

A sua potência e toxicidade é ligeiramente superior à da lidocaína. A sua utilização centra-se principalmente no bloqueio anestésico em equinos devido ao menor edema que provoca quando se difunde pelos tecidos (Webb & Pablo, 2009).

- Bupivacaína

A bupivacaína e a lidocaína são bastante utilizadas em medicina veterinária e a utilização da bupivacaína inclui anestesia por infiltração, bloqueios anestésicos, administração intra-pleural e espinal. A substituição do grupo metil para um grupo butil no anel piperidina da mepivacaína leva à formação de bupivacaína (Webb & Pablo, 2009).

Devido aos seus possíveis efeitos tóxicos (colapso cardiocirculatório por disritmias ventriculares), a sua utilização na anestesia intravenosa regional está contra-indicada. A sensibilidade do SCV para a bupivacaína relaciona-se com a sua facilidade lipofílica em entrar, de forma rápida, nos canais de sódio do miocárdio durante os potenciais de acção (sístole). Porém, durante a diástole não se move tão rapidamente dos canais de sódio,

possibilitando assim a acumulação nestes com o aumento da frequência cardíaca. (*fast-in, slow-out*). Assim, a bupivacaína leva ao colapso cardiocirculatório por arritmias ventriculares, difíceis de serem revertidas com ressuscitação (Goulart, et al., 2005). Apresenta também maior efeito na electrofisiologia cardíaca do que a lidocaína (prolongamento do QRS) (Goulart, et al., 2005).

No estudo de Carpenter e colaboradores, (2004) que procurou comparar a analgesia produzida por bupivacaína 0,75% (na dose de 4,4 mg/kg), lidocaína 2% na dose de 8,8mg/kg quando administradas por via intraperitoneal (IP) ou incisional em cadelas submetidas a OVH, concluiu que a bupivacaína tanto IP como incisional providenciam analgesia pós-operatória significativa.

Possui um início de acção lento de 20 a 30 minutos e uma duração de acção longa, que pode ir de 5 a 8 horas, dependendo da dose e da concentração (Webb & Pablo, 2009).

2.6.1.2. Opióides

Todos os opióides estão quimicamente relacionados com um grupo de componentes extraídos de uma espécie particular de papoila, *Papaverum somniferum*. O ópio é o extracto natural não purificado desta espécie e contém cerca de vinte componentes farmacologicamente activos. Os componentes naturais purificados desse extracto são conhecidos como opiáceos (morfina, codeína, hidromorfona) e os opióides são os seus análogos sintéticos ou semi-sintéticos (fentanil, meperidina). No entanto, o termo opióide engloba tanto uns como os outros (Kukanich & Papich, 2009).

2.6.1.2.1. Receptores e efeitos clínicos

A maioria dos opióides usados actua em receptores opióides específicos e mimetizam os efeitos dos opióides endógenos conhecidos como encefalinas, dinorfinas e β -endorfinas, tanto a nível do SNC como a nível periférico. Há três tipos de receptores bem identificados, denominados pelas letras gregas como β (delta) OP1, κ (kappa) OP2, μ (mu) OP3, tendo sido identificado mais tarde o receptor da nociceptina, receptor orfanina FQ (Lamont & Mathews, 2007). As β -endorfinas possuem grande afinidade para os receptores μ , enquanto as dinorfinas se ligam ao receptor κ (Kukanich & Papich, 2009). Todos estes receptores apresentam uma distribuição particular ao nível do SNC, Sistema Nervoso Periférico (SNP) e ao nível do tracto gastrointestinal e uma diferente contribuição para os efeitos clínicos dos opióides (Tabela 7). De um modo geral, a maioria dos efeitos analgésicos e adversos produzidos pelos opióides são mediados pelo receptor μ , os receptores κ interferem na analgesia em localizações específicas do SNC e a nível periférico, e o receptor δ contribui para escassos efeitos analgésicos mas modula a função dos receptores μ (Lamont & Mathews, 2007). Um péptido endógeno denominado orfanina FQ ou nociceptina é similar à dinorfina. Este péptido liga-se a um receptor específico, receptor orfanina FQ e, quando

administrados exogenamente, produzem efeitos variáveis tais como analgesia, antianalgesia e antagonismo opióide. A administração de antagonistas deste receptor demonstra propriedades analgésicas consistentes, sendo considerada uma alternativa analgésica num futuro próximo (Kukanich & Papich, 2009).

Tabela 7 - Efeitos clínicos associados a cada tipo de receptor. (Adaptado de: Hoffman et al, 2007)

Nome Convencional	Importância Clínica ou Efeitos agonistas	
μ_1	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia supraespinal • Analgesia eriférica • Sedação 	<ul style="list-style-type: none"> • Euforia • Libertação de Prolactina
μ_2	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia supraespinal • Depressão respiratória • Dependência física 	<ul style="list-style-type: none"> • Obstipação • Bradicardia
κ_1	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia espinal • Miose • Diurese 	
κ_2	<ul style="list-style-type: none"> • Disforia • Efeitos psicométricos 	
κ_3	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia supraespinal 	
δ	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia espinal e supraespinal • Modulação da função do receptor μ • Inibição da libertação de dopamina 	

É fundamental integrar os receptores opióides num plano anatómico e fisiológico para uma melhor compreensão da sua importância como agentes analgésicos. De um modo geral, os agonistas opióides são considerados como analgésicos de acção central, devido à identificação de RNAm (RNA mensageiro) dos receptores a vários níveis supraespinhais (Lamont & Mathews, 2007). A “massa” molecular de receptores μ ao nível periférico e central é diferente, indicando que quando há ligação de ligandos específicos destes receptores a nível periférico, poderá desenvolver-se analgesia sem que se induzam os efeitos adversos mediados centralmente (Lamont & Mathews, 2007).

2.6.1.2.2. Mecanismos de acção

A identificação e análise da sequência de ADNc (ADN complementar) destes receptores, permitiram classificá-los na família dos receptores membranares acoplados á proteína G (Lamont & Mathews, 2007). Quando o agonista opióide se liga ao receptor opióide ocorrem vários mecanismos que culminam com a inibição da activação neuronal. Quando o ligando se liga ao receptor, induz mudanças conformacionais que permitem o acoplamento intracelular a diferentes formas da proteína G inibindo a adenilciclase, activando as correntes de K^+ ligadas ao receptor e inibindo as correntes de Ca^{2+} controladas por voltagem (Lamont & Mathews, 2007). Quando a ligação se efectua ao nível dos receptores pré-sinápticos, a diminuição do influxo de Ca^{2+} reduz a libertação de neurotransmissores como a substância P, ao nível das fibras aferentes primárias no corno dorsal da medula espinal,

inibindo a transmissão sináptica do *input* nociceptivo (Lamont & Mathews, 2007). A nível pós-sináptico, a abertura dos canais de K⁺ provoca hiperpolarização dos neurónios de projecção, inibindo assim a propagação das vias nociceptivas ascendentes. Outro modo de acção opióide é a sua regulação das vias descendentes antinociceptivas ao nível da massa cinzenta periaqueductal (Lamont & Mathews, 2007).

2.6.1.2.3. Classificação dos opióides

Como já referido anteriormente, os opióides podem estabelecer conexões com diferentes tipos de receptores opióides e as características destas ligações é que está na base da classificação dos opióides.

2.6.1.2.3.1. Agonistas totais

O efeito analgésico dos opióides é o resultado da sua actuação sob os receptores μ . Os agonistas totais são aqueles em que a sua ligação resulta de uma activação máxima do receptor. Nestes, o aumento da dose produz um aumento do efeito analgésico (Lamont & Mathews, 2007). Os agonistas totais mais utilizados são a morfina, fentanil, metadona, oximorfona, hidromorfona e meperidina. Apesar de todos estes se diferenciarem devido ao seu efeito analgésico, efeitos adversos e duração de acção, apenas se irá referir mais pormenorizadamente a morfina, o fentanil.

- Morfina

A morfina é o padrão de comparação em relação a todos os outros opióides e, apesar de se terem desenvolvido outros opióides mais potentes e com menos efeitos adversos, a morfina é bastante utilizada devido à sua segurança, eficácia e baixo custo. Este opióide é um agonista puro em relação aos três tipos de receptores conhecidos (Lamont & Mathews, 2007). Na maioria das espécies, a morfina é metabolizada por conjugação do ácido glucurónico, formando dois tipos de metabolitos: morfina -6- glucuronido e morfina-3-glucuronido. O metabolito mais activo para os receptores opióides é o morfina-6-glucuronido, relacionando o metabolito morfina-3-glucuronido com a excitação observada na sua administração (Lamont & Mathews, 2007). A sua utilização está preconizada no controlo da dor intensa a moderada associada a processos traumáticos e patologias crónicas, bem como no período perioperatório. Esta utilização pode ser efectuada por diferentes vias a diferentes doses e combinada com outros agentes analgésicos (Lamont & Mathews, 2007). Quando administrada no período intra-operatório pode reduzir o consumo de isoflurano em cerca de 30% a 50% (Lemke&Creighton 2010). A identificação de receptores μ a nível periférico justifica a instilação local de morfina em articulações ou a administração tópica ao nível da córnea (Lamont & Mathews, 2007). Os efeitos adversos mais particulares da morfina são o vómito e a libertação de histamina quando administrada IV (Lamont & Mathews, 2007), bem como a depressão respiratória, (Lemke & Creighton, 2010), disforia e

defecação (Kukanich & Papich, 2009). A morfina estimula inicialmente a motilidade do intestino grosso, sendo observada a defecação pouco tempo depois de ser administrada, aumentando as contrações rítmicas não propulsivas. Apesar disso, a morfina induz posteriormente o mesmo efeito que se verifica no intestino delgado, contribuindo ainda mais para a ocorrência de obstipação (Kukanich & Papich, 2009). Os efeitos analgésicos ocorrem 5 a 15 minutos após a sua administração, com uma duração de 1 a 4 horas (Kukanich & Papich, 2009).

- Fentanil

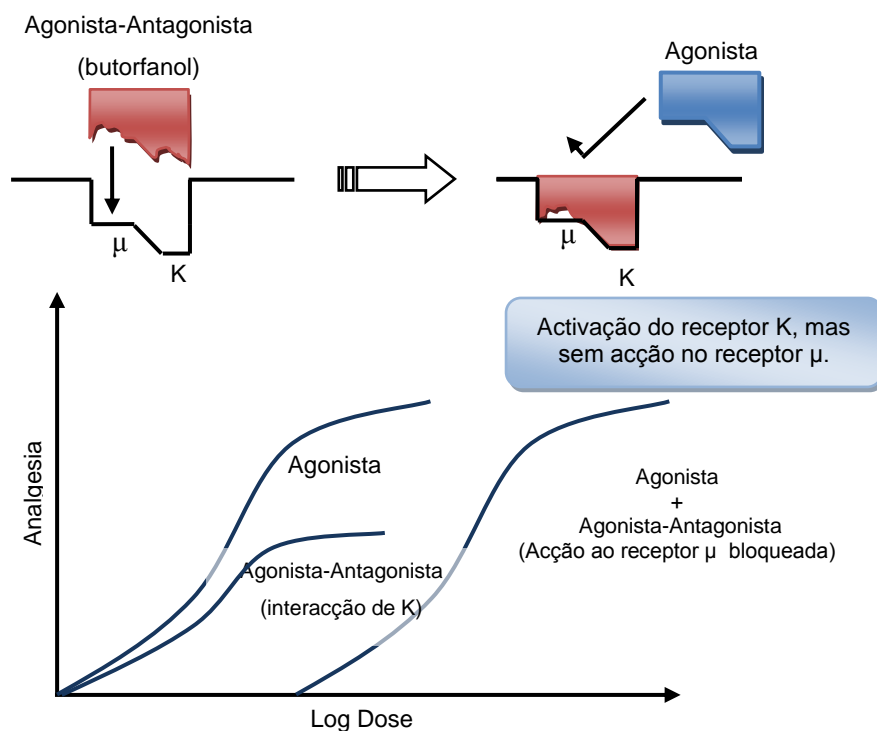
É um μ -agonista puro, 100 vezes mais potente que a morfina e muito lipossolúvel. É bastante vantajoso em dor aguda intensa e apresenta-se como um recurso em situações em que não é possível controlar a dor com mais nenhum outro método (Waterman-Pearson, 1999). Devido à sua rápida acção e curta duração, uma das vias de administração mais comuns é a infusão contínua. Esta infusão contínua de fentanil em baixas doses é útil no período intra e pós-operatório, assim como no tratamento analgésico na pancreatite. A infusão contínua em doses altas associada a uma benzodiazepina é uma possível alternativa na manutenção anestésica de pacientes que não toleram bem altas concentrações de anestésico volátil ou com comprometimento cardiovascular/hemodinâmico (Lamont & Mathews, 2007). Este opióide, no período intra-operatório, provoca uma redução dos consumos de anestésicos voláteis de aproximadamente 30% a 50% (Lemke & Creighton, 2010). Tendo em conta a sua alta lipossolubilidade e potência (Kukanich & Papich, 2009), a administração transdérmica de fentanil é uma forma de estabelecer uma administração contínua deste opióide de uma forma menos invasiva, porém o início de acção do fentanil por esta via de administração é lenta (12 horas) e a duração de acção pode chegar às 72 horas (Lamont & Mathews, 2007). Em comparação com outros opióides, o fentanil produz efeitos cardiovasculares mínimos em animais saudáveis e menos náusea, vômito ou disforia. Porém, pode provocar uma depressão respiratória dose-dependente. No entanto, de uma forma geral é um analgésico seguro (Kukanich & Papich, 2009). A sua rápida redistribuição na gordura e músculos esqueléticos e no SNC (Riviere & Papich, 2009) leva a uma rápida diminuição da sua concentração plasmática, apresentando uma duração de acção mais breve do que a morfina, de cerca de 20 a 30 minutos por via IV (Waterman-Pearson, 1999; Lamont & Mathews, 2007).

2.6.1.2.3.2. Agonistas – Antagonistas

Outros opióides classificam-se como agonistas – antagonistas. Por um lado, produzem uma acção antagonista ao nível dos receptores μ , por outro, os seus efeitos analgésicos são produzidos devido ao agonismo que exercem ao nível dos receptores κ , não produzindo um efeito analgésico tão potente nem tão abrangente em relação a todos os tipos de dor como

os agonistas totais (Lamont & Mathews, 2007). Pode observar-se na curva dose-efeito da figura 6 que na presença de um agonista total os agonistas-antagonistas exercem um efeito antagonista, sendo necessário um aumento da dose normal do agonista total para a obtenção de um efeito analgésico máximo (Lamont & Mathews, 2007).

Figura 6 - Relação entre a ligação aos receptores e o efeito dos opióides agonistas-antagonistas. (Adaptado de: Lamont & Mathews, 2007)



- Butorfanol

Como já foi referido, apesar de apresentarem antagonismo para os receptores μ , os efeitos analgésicos deste opióide são devido ao seu agonismo para os receptores κ (Lamont & Mathews, 2007).

O butorfanol, quando administrado em cães e gatos saudáveis, apresenta-se mais como agente sedativo e antitússico do que como analgésico (Lamont & Mathews, 2007). É também utilizado no período pré-anestésico ou como analgésico pós-operatório para responder a uma dor moderada de curta duração. A sua utilização no período intra-operatório pode resultar numa redução de 10% a 20% do consumo de anestésico volátil (Lemke & Creighton, 2010).

Apesar de estabelecido que a administração de baixas doses de butorfanol pode reverter uma sedação excessiva causada por um agonista- μ puro, os resultados de estudos recentes demonstram que a adição de butorfanol pode não aumentar o efeito analgésico ou não reverter os efeitos de um agonista puro. Esta contradição de resultados demonstra que a co-administração de diferentes classes de opióides não tem um resultado linear, dependendo da espécie do paciente, do tipo de dor, da dose a administrar e dos opióides administrados.

Os seus efeitos adversos são semelhantes aos dos outros opióides mas induz menor depressão respiratória (Kukanich & Papich, 2009). Apesar de ser 5 a 7 vezes mais potente do que a morfina, é necessária uma combinação com outros agentes sedativos, como a acepromazina, medetomidina ou midazolam para uma boa abordagem analgésica em procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos (Lamont & Mathews, 2007). A duração destes efeitos variam consoante a espécie, o tipo e intensidade da dor, a dose e a via de administração, mas num modo geral são de curta duração, variando entre 1 a 3 horas.

2.6.1.2.3.3. Agonistas Parciais

Tal como o nome indica, estes agonistas ligam-se aos receptores μ , exercendo uma activação parcial dos mesmos, possuindo um efeito clínico mais limitado. A vantagem da administração tanto de agonistas-antagonistas como de agonistas parciais é a obtenção de efeitos analgésicos com um menor número de efeitos adversos. A sua relação dose-efeito não é linear, ou seja, aumentando a dose não significa que haja um maior efeito analgésico.

- Buprenorfina

É um opióide semi-sintético derivado da tebaína, possuindo grande afinidade para os receptores μ (Kukanich & Papich, 2009). Só recentemente é que se descobriu que possui propriedades antagonistas para o receptor κ ou δ sendo estas as responsáveis pelo seu efeito tecto e pode ser utilizado no tratamento de dependência induzida por opióides (Lutfy & Cowan, 2004).

A buprenorfina apresenta uma maior afinidade para os receptores μ do que todos os outros opióides, sendo difícil quebrar tal ligação. É também difícil intensificar o efeito analgésico com administração de outro opióide ou antagonizar o efeito da buprenorfina com a administração de um antagonista (Traquili, et al., 2007). Os efeitos observados com a sua utilização estão relacionados com a actividade dos receptores μ , sendo estes analgesia, sedação, euforia, efeitos gastrointestinais e depressão respiratória. Porém, em cães, os seus efeitos adversos são bem tolerados (Kukanich & Papich, 2009). Um efeito adverso particular da buprenorfina é o picacismo. Este efeito ocorre quando esta é administrada num intervalo de doses entre 0,03 a 0,3 mg/kg (Shih, et al., 2008).

Com a buprenorfina é atingido o efeito tecto, ou seja, mesmo com o aumento da dose, os seus efeitos não se vão intensificar.

É 30 vezes mais potente do que a morfina (Kukanich & Papich, 2009) mas não é eficaz no controlo da dor grave como a associada a toracotomias ou cirurgias ortopédicas, sendo mais utilizado no caso de dor moderada a intensa no período pós-operatório (Lamont & Mathews, 2007). No controlo da dor pós-operatória os agonistas totais demonstram ser mais eficazes do que as outras classes de opióides (agonistas parciais ou agonistas-antagonistas). Porém, a eficácia analgésica dos diferentes agentes tem de ser avaliada tendo em consideração a

duração de acção analgésica. Tem uma duração de 6 a 12 horas e início de acção relativamente lenta, atingindo o seu efeito máximo uma hora após administração IM (Lamont & Mathews, 2007). Apesar da duração da buprenorfina ainda não estar bem estipulada, sabe-se que é mais longa do que a morfina, oximorfona ou pentidina. Assim a frequência de administração é menor neste analgésico, o que a torna um agente favorável no tratamento analgésico (Shih, et al., 2008). Este opióide é bem absorvido quando administrado por via sublingual quer em humanos quer em gatos, apresentando nestes últimos uma absorção de perto de 100% (Kukanich & Papich, 2009). Apesar de teoricamente ser possível a antagonização de outros opióides, não existem evidências clínicas deste facto (Riviere & Papich, 2009).

Devido à sua alta lipofilicidade, quando combinada com a quetamina, pode competir pela mesma proteína de transporte da barreira hemato-encefálica, resultando uma diminuição das propriedades antinociceptivas da buprenorfina (Gassel, Tobias, Egger, & Rohrbach, 2005).

Na tabela 22, em anexo III, estão descritas as doses de referência para cada um dos opióides referidos anteriormente, bem como as suas características mais relevantes.

2.6.1.2.3.4. Antagonistas

Estes fármacos ligam-se aos receptores opióides substituindo os agonistas ligados a esses receptores. Revertem assim todos os efeitos opióides porque, apesar de efectuarem as ligações, os antagonistas não activam os receptores. O uso destes antagonistas está reservado para situações de urgência tais como depressão respiratória profunda associada a sobredosagem de opióides. Apesar disso, o seu uso em pacientes que desenvolvem bradicardia ou que apresentem uma sedação excessiva deve ser extremamente cauteloso pois, ao ser administrado um antagonista, pode estabelecer-se o desenvolvimento de dor aguda intensa e activação do sistema nervoso simpático (Lamont & Mathews, 2007). A naloxona é um dos antagonistas mais utilizados, nomeadamente por via sublingual em pacientes neonatos em que a progenitora foi submetida à administração de agentes opióides para a realização de cesariana, prevenindo ou revertendo os efeitos adversos opióides. Os seus efeitos são mais curtos do que no caso da maioria dos opióides (30 a 60 minutos) (Lamont & Mathews, 2007).

2.6.1.3. Anti Inflamatórios Não Esteróides (AINE's)

Os AINEs são bastante utilizados em medicina veterinária no período peri-operatório, no tratamento de trauma agudo e em lesões músculo – esqueléticas (Less, 2009). Em alguns casos descritos por Lascelles e colegas, (2007) os AINE's demonstraram ser tão eficazes no controlo da dor pós-operatória em animais de companhia como os opióides. São mais

duradouros, não apresentam o efeito adverso de depressão do SNC e não estão sujeitos a tantas restrições de utilização (Less, 2009). A co-administração de AINE's e opióides no pré-operatório confere uma combinação sinérgica em que os efeitos analgésicos satisfatórios são alcançados com uma menor dose de agentes opióides (Lemke & Creighton, 2010) e permite prolongar a analgesia iniciada pelos opióides (Less, 2009). De um modo geral, a sua duração é longa e os seus efeitos analgésicos eficientes, o que torna este tipo de analgésicos bastantes úteis no tratamento da dor aguda ou crónica (Lemke & Creighton, 2010).

2.6.1.3.1. Mecanismo de acção

Ao inibirem as ciclooxigenase 1 e 2 (COX-1 e COX-2), os AINE's inibem a conversão de ácido araquidónico em prostangladinas (PG) e em tromboxano, havendo um efeito anti-inflamatório periférico. No entanto, quando estes inibidores actuam ao nível do corno dorsal esse efeito manifesta-se a nível central. (Lemke & Creighton, 2010) A COX-3, identificada mais tarde, produz prostaglandinas responsáveis pela iniciação da febre (Lamont & Mathews, 2007).

A COX-1 denomina-se como a isoenzima constitutiva, pois esta produz prostangladinas responsáveis pela protecção da mucosa (produção de bicarbonato, de muco, atenuação da vasoconstrição) e tromboxano, necessário na função plaquetária. No entanto, esta também possui um importante papel na nocicepção visceral (Lamont & Mathews, 2007).

A COX-2, por outro lado, é conhecida pela isoenzima induzível pois encontra-se bastante aumentada (20 vezes mais) na lesão tecidual ou na inflamação. As citocinas pro-inflamatórias induzem a expressão da COX-2 nos macrófagos. Estas induzem a produção de prostanóides amplificando o input nociceptivo, contribuindo para a sua transmissão a nível do SNP e SNC (Lamont & Mathews, 2007). Assim, a administração de AINE's selectivos para esta enzima pode mostrar uma maior eficácia no alívio da dor e de hiperalgisia, evitando assim a inibição da COX-1 e conseqüentemente muitos dos efeitos adversos associados à administração de AINE's. No entanto, a COX-2 também é induzida para a produção das prostangladinas anti-inflamatórias (PGD₂ e PGF₂α), podendo ocorrer um prolongamento da inflamação quando há inibição desta isoenzima (Lamont & Mathews, 2007). Além disso, estudos recentes demonstram que esta enzima participa em diversas funções protectoras tais como na manutenção da integridade gastrointestinal e em funções constitutivas no tecido nervoso, no metabolismo ósseo, ao nível do tecido reprodutor e na maturação renal (Lamont & Mathews, 2007).

De um modo geral a acção central dos AINE's são antihiperalgésicas. A administração intra-espinhal de inibidores das COX-2 diminuí a concentração central de PGE₂, suprimindo a hiperalgisia mecânica (Less, 2009).

2.6.1.3.2. Efeitos adversos

As contra-indicações gerais para a utilização de AINEs são insuficiência renal aguda (IRA); insuficiência hepática, desidratação, hipotensão, coagulopatias, evidência de úlceras gástricas e choque em pacientes com hemorragia causadas por epistaxis, hemangiossarcoma ou traumatismo craniano. No que respeita à sua administração em cirurgias gastrointestinais, é necessário ter em conta a integridade da mucosa intestinal, pois a COX-2 exerce uma importante função na cicatrização e integridade gastrointestinal, pelo que o uso de inibidores COX-2 neste tipo de cirurgias pode estar contra-indicado. Da mesma maneira, a administração de inibidores COX-1 pode estar contra-indicada em cirurgias espinhais devido às possíveis hemorragias e deterioração neurológica que estes podem causar (Lamont & Mathews, 2007).

2.6.1.3.3. Principais AINE's

Existem uma série de inibidores das COXs aprovados para medicina veterinária e os mais utilizados são o cetoprofeno, o carprofeno, o firocoxib, o meloxicam, a flunixinina meglumina e o ácido tolfenamico. Estes variam na sua selectividade para as diferentes isoenzimas e também nos seus efeitos anti-inflamatórios. (Lemke & Creighton, 2010)

Na tabela 23, em anexo III, estão mencionadas as doses para cada um dos fármacos mais utilizados no controlo da dor pós-operatória, assim como as suas características mais gerais. Aqui serão mencionados dois dos AINE's mais utilizados no âmbito da estratégia analgésica peri-operatória, nomeadamente, o carprofeno e o meloxicam.

- Carprofeno

É um inibidor preferencial da COX-2 (Lamont & Mathews, 2007). Apesar de ter um bom efeito analgésico e anti-inflamatório, têm um efeito mínimo no que diz respeito à produção de PG (Waterman-Pearson, 1999), sendo considerado um “poupador de PG” pois as doses utilizadas no cão e no cavalo não chegam a inibir consideravelmente a COX-2 nem a COX-1 (Riviere & Papich, 2009). É bem tolerado em cães e em gatos, com poucos efeitos adversos (Waterman-Pearson, 1999) Por essas razões, o carprofeno é um agente versátil, sendo muitas vezes utilizado como base num protocolo analgésico para um amplo tipo de cirurgias, desde procedimentos ortopédicos a OVH's (Waterman-Pearson, 1999; Lamont & Mathews, 2007). Este fármaco é importante no que respeita ao tratamento de dor crónica articular, pois exerce funções protectoras a este nível tais como aumentar a incorporação de SO_4 para que ocorra estimulação de síntese de proteoglicanos ao nível dos condrócitos dos cães e atrasar ou prevenir o metabolismo anormal do osso subcondral dos osteoblastos, retardando as alterações degenerativas da cartilagem. Todos estes efeitos são acompanhados pela supressão da síntese de PGE_2 (Riviere & Papich, 2009).

- Meloxicam

É um inibidor preferencial da COX-2. Apresenta uma óptima analgesia quando administrado juntamente com opióides. Os efeitos adversos associados são ao nível do tracto gastrointestinal. Porém, estes efeitos demonstraram ser mais evidentes quando se efectua a co-administração de aspirina ou corticosteróides (Lamont & Mathews, 2007). Reduz a dor pós-operatória e a inflamação tanto de cirurgias ortopédicas como de tecidos moles (Ramsey, 2008). É um bom analgésico a longo prazo em gatos e cães que estejam a comer (Waterman-Pearson, 1999). Num estudo realizado por Gassel e colegas (2005), foi demonstrado que a administração PO ou SC de meloxicam (0,3mg/kg) no período pré-operatório causa menor dor pós operatória do que a administração de buprenorfina (0,01mg/kg, PO).

2.6.1.4. Outros fármacos

- Tramadol

O tramadol é um analgésico de acção central e os seus efeitos farmacológicos são devidos aos isómeros (+) e (-) da sua mistura racémica. Assim, o tramadol (+) é um fraco opióide agonista dos receptores μ que inibe a recaptação de serotonina na sinapse, enquanto que o tramadol (-) inibe a recaptação de norepinefrina e produz actividade analgésica ao interagir com os receptores α_2 (Kukanich & Papich, 2009). O tramadol é eficaz na dor média a moderada, apresentando menores efeitos na motilidade gastrointestinal. Porém, pode provocar sedação, náusea, vómito ou redução do limiar de convulsão (Kukanich & Papich, 2009). As doses de referências para cães, segundo Ramsey (2008) são 2-5 mg/kg P.O BID e 2 mg/kg IV.

- Agonistas α_2 adrenérgicos

A nível supraespinal, os opióides e os agonistas α_2 adrenérgicos activam as vias descendentes nociceptivas e a nível espinal inibem a transmissão do estímulo nociceptivo. Em termos clínicos, os agonistas α_2 adrenérgicos induzem, em doses seguras, sedação, analgesia e relaxamento muscular e podem ser usados em diferentes tempos do percurso do paciente desde a pré-medicação até à recuperação anestésica (Lemke & Creighton, 2010). A depressão do SNC e a sua actividade analgésica potenciam os efeitos de outros agentes sedativos, tais como o propofol, a quetamina, o etomidato ou os anestésicos inalatórios, reduzindo a dose dos agentes indutores.

A norepinefrina é o neurotransmissor que estabelece ligação com os receptores α_2 adrenérgicos espinais e supraespinais. Os efeitos analgésicos e sedativos dos fármacos agonistas são alcançados pela activação de um receptores subtipo α_2 adrenérgico,

localizados na ponte e no corno dorsal da medula espinhal (substância gelatinosa) (Lemke & Creighton, 2010).

Fármacos com taxas de selectividade altas tanto para os receptores α_1 e α_2 , são fármacos mais específicos no que respeita a analgesia e sedação. Os agonistas α_2 adrenérgicos mais utilizados são a xilazina, a medetomidina e a dexmedetomidina. A xilazina foi o primeiro fármaco desta classe a ser usado em medicina veterinária é o menos potente de todos os agonistas (Posner & Burns, 2009). A administração pré-anestésica de medetomidina é utilizada como sedativo, para reduzir os consumos de anestésicos tanto injectáveis como voláteis usados na indução e na manutenção anestésica, podendo ser combinados com opióides (Lemke & Creighton, 2010). A medetomidina é administrada em doses baixas sendo usualmente limitado a pacientes saudáveis e hemodinamicamente estáveis. A dexmedetomidina é o enantiômero direito da mistura racémica da medetomidina, sendo esta duas vezes mais potente que a medetomidina e mais seguro. A duração de acção destes dois fármacos é de uma hora (Posner & Burns, 2009). As doses de referência para os três últimos fármacos estão descritas na tabela 24 em anexo III.

- Antagonistas NMDA

O glutamato, como já referido, é um agonista endógeno dos receptores NMDA supraespinhais e espinhais. Estes receptores, uma vez activos, promovem a excitação dos neurónios de projecção, contribuindo em larga escala para o desenvolvimento da sensibilização central. Por esta razão, o bloqueio destes receptores ao nível do corno dorsal contribuí para que a sensibilização central não se complete (Lemke & Creighton, 2010). A quetamina (0,5mg/kg IV) é o antagonista mais usado em pequenos animais e doses anestésicas e sub-anestésicas podem ser administradas para que se consiga um efeito analgésico eficaz num período perioperatório (Lemke & Creighton, 2010). Outro antagonista NMDA a ter em conta é a amantadina (3-5mg/kg PO SID) e a sua utilização em pacientes intolerantes a opióides pode ser satisfatória, sendo que alguns estudos sugerem a sua contribuição para a dor perioperatória (Lamont & Mathews, 2007).

2.6.2. Estratégias analgésicas

Os pacientes submetidos a cirurgia electiva (OVH ou castração) não apresentam previamente lesão tecidual ou inflamação e a consequente dor pós-operatória provoca uma resposta fisiológica. Este tipo de dor responde bem à terapêutica analgésica convencional que, segundo Lemke (2004), incorpora AINE's e opióides. Outros pacientes submetidos a cirurgias não electivas podem apresentar previamente diferentes tipos de lesão tecidual ou inflamação e irão responder de forma patológica à dor pós-operatória, requerendo por isso uma terapêutica analgésica mais agressiva (Lemke, 2004). Perante as evidências descritas podemos concluir que a escolha de um protocolo analgésico está dependente do tipo de dor

que o paciente apresenta. Além disso é necessário ter em conta o estado geral do animal, a sua idade e outras patologias concomitantes, pois se o paciente apresentar comprometimento quer a nível renal quer a nível hepático, as doses têm de ser ajustadas. O tipo de cirurgia também é um factor importante na escolha do protocolo analgésico, pois o grau de dor que o animal pode vir a sofrer pode direccionar o clínico para outros analgésicos (Lemke & Dawson, 2000; Waterman-Pearson, 1999).

Com o objectivo de limitar ou prevenir o desenvolvimento da sensibilização periférica e central, existem três tipos diferentes de estratégias analgésicas que podem ser usadas: a analgesia preventiva; multimodal; baseada em mecanismos moleculares.

2.6.2.1. Analgesia preventiva

Um das estratégias é a analgesia preventiva que se baseia na evidência, como o próprio nome indica, de que uma terapêutica analgésica é mais eficaz quando iniciada antes da cirurgia, podendo limitar ou prevenir a sensibilização do SNP e SNC. Esta estratégia utiliza, como pré-anestésicos, α_2 adrenérgicos ou opióides e bloqueios anestésicos locais antes do procedimento cirúrgico se iniciar (Lemke, 2004).

2.6.2.2. Analgesia multimodal

Outra estratégia é a analgesia multimodal, que é baseada na teoria de que uma administração simultânea de duas ou mais classes de fármacos analgésicos é mais segura e eficaz do que a administração de apenas uma classe de analgésicos. Esta estratégia analgésica foca os efeitos sinérgicos das diferentes classes e a sua administração simultânea é feita com doses mais baixas, contribuindo para menores efeitos secundários. Esta terapêutica opta por utilizar fármacos que produzam um bloqueio sequencial das vias nociceptivas ascendentes como, por exemplo, anti-inflamatórios, anestésicos locais ou opióides e fármacos que activam as vias antinociceptivas descendentes, como os α_2 agonistas (Lemke, 2004). Além disso, o uso desta abordagem reduz o consumo de anestésico volátil e a resposta a estímulos nocivos cirúrgicos no período intraoperatório, o que melhora a função cardiorespiratória durante o procedimento cirúrgico e a recuperação anestésica é mais rápida e suave (Lemke & Creighton, 2010).

Existem várias combinações de fármacos possíveis quando se opta pela analgesia multimodal. Os α_2 agonistas podem ser utilizados no pré-operatório e no pós-operatório para providenciar sedação e analgesia. Os opióides são utilizados como forma de diminuir os consumos anestésicos necessários durante a cirurgia e como analgésicos. Os antagonistas NMDA, como a quetamina, têm uma importante acção analgésica especialmente quando existe sensibilização central ou dor patológica. A utilização de inibidores da COX é útil como forma de obter uma analgesia satisfatória com menor consumo de opióides e menores efeitos adversos. O bloqueio neural periférico e central através de anestesia local pode ser

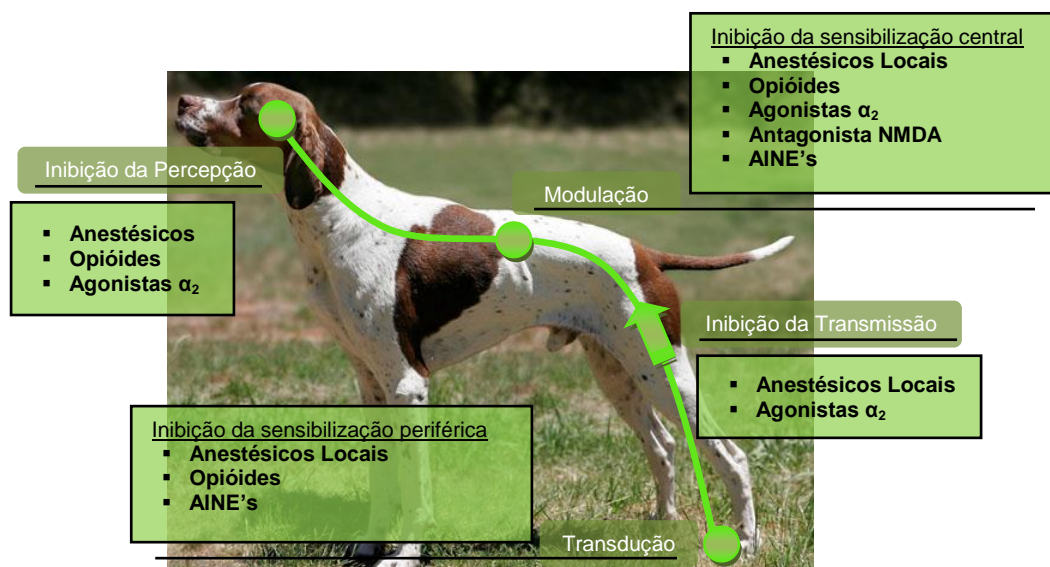
realizado no período intraoperatório com o intuito de diminuir o consumo de anestésico volátil e de atenuar o desenvolvimento da sensibilização central, podendo também ser realizado no período pós-operatório em pacientes que demonstram um grau de dor mais elevado (Lemke & Creighton, 2010).

2.6.2.3. Terapêutica analgésica baseada em mecanismos moleculares

O último tipo de terapêutica analgésica é baseado nos mecanismos moleculares que envolvem a nocicepção, antinocicepção e o desenvolvimento da sensibilização periférica ou central. Assim, os opióides e os α_2 agonistas são importantes em diferentes mecanismos moleculares que envolvem a nocicepção e a anti-nocicepção a nível espinal e supraespinal. Além disso a ketamina, ao bloquear os receptores NMDA a nível espinal, pode prevenir ou reverter o desenvolvimento da sensibilização central (Lemke, 2004).

Na figura 7 é ilustrado a actuação dos diferentes tipos de analgésicos nos diferentes tempos do processamento da informação nociceptiva.

Figura 7 - Acção dos diferentes analgésicos no processamento nociceptivo. (Original da autora).



Um protocolo analgésico peri-operatório seguro, eficaz e completo pode englobar os conceitos destes três tipos de estratégias analgésicas, ou seja, é possível obtermos uma estratégia preventiva e multimodal tendo em conta os mecanismos moleculares da nocicepção.

2.6.3. Técnicas analgésicas

As vias utilizadas na administração de agentes analgésicos são a IV, a subcutânea (SC) e a intramuscular (IM). Existem outras vias de administração que podem proporcionar algumas vantagens.

É importante mencionar que quando se administram anestésicos locais se está a proceder a uma anestesia. No entanto, esta anestesia tem como principal objectivo a analgesia. A

administração de anestésicos locais antes da cirurgia bloqueia a activação dos neurónios nociceptivos e previne o desenvolvimento da sensibilização central, sendo portanto aqui referida a anestesia quer local quer regional na sua vertente analgésica.

2.6.3.1. Anestesia local

2.6.3.1.1. Anestesia tópica

- Definição e indicações

Esta anestesia é útil no alívio da dor durante procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos (Lemke & Dawson, 2000), sendo fácil de aplicar e podendo repetir-se de forma segura (Skarda & Tranquilli, 2007). O intervalo de tempo entre a aplicação e o início de acção é maior e é menos eficaz do que a anestesia infiltrativa (Skarda & Tranquilli, 2007).

- Material, fármacos e técnica

As formulações injectáveis próprias para anestésias infiltrativas podem ser aplicadas directamente na mucosa. Por exemplo, existem anestésicos em forma de colírio para instilação no saco conjuntival, como a proparacaína (0,5%), anestesiando assim a córnea e a conjuntiva para diversos procedimentos minimamente invasivos. Também estão disponíveis sprays anestésicos com lidocaína (10%) que podem ser usados para dessensibilizar a mucosa oral, nasal ou laríngea para remoção de um corpo estranho, para fixação de um cateter nasal ou intubação em gatos (Lemke & Dawson, 2000). Para facilitar a cateterização uretral o uso de géis anestésicos com lidocaína a 2% pode ser útil e o uso de cremes como EMLA (combinação de lidocaína com prilocaína) também demonstra ser eficaz na dessensibilização do extracto córneo cutâneo para uma cateterização venosa ou arterial mais complicada (Lemke & Dawson, 2000).

Uma das novas aplicações dos anestésicos locais usadas em medicina humana no tratamento da dor crónica neuropática é um adesivo lidodérmico que contém lidocaína a 5%, estando também referido o seu uso no pós-operatório de toracotomias e mastectomias em humanos. O uso deste produto em medicina veterinária ainda não está descrito (Wolfe & Muir, 2003).

2.6.3.1.2. Anestesia infiltrativa

- Definição e indicações

É utilizada para dessensibilizar a área a infiltrar, para remoção de pequenos nódulos cutâneos, para realizar biopsias cutâneas, para suturar (Lemke & Dawson, 2000) ou mesmo para manipulação de traumatismos (Duke, 2000).

- Material e fármacos

A lidocaína (0,5% a 2%) é o anestésico local mais utilizado nesta técnica, mas também podem ser utilizadas a mepivacaína, a procaína (Skarda & Tranquilli, 2007), a bupivacaína e

a ropivacaína. A combinação de AL com epinefrina na dose de 1:200,000 (5µg/ml) ou 1:400,000 (2,5 µg/ml) é usada para produzir vasoconstrição local que resulta numa menor taxa de absorção e numa maior duração do efeito anestésico. Porém, é necessário ter em conta que este tipo de combinação não pode ser utilizado nas extremidades, correndo o risco de provocar um vasoconstrição grave, isquémia local e consequente necrose (Skarda & Tranquilli, 2007). Apesar de estar numa concentração muito baixa, é importante ter em conta que este vasoconstritor pode causar arritmias cardíacas e aumentar a susceptibilidade anestésica do coração (Duke, 2000). A dose máxima de lidocaína a administrar para que não ocorra nenhum efeito tóxico é de 4 mg/kg e quando combinada com epinefrina é de 7 mg/kg. Quando se trata de aplicar este tipo de anestésico em pacientes geriátricos ou caquéticos, a dose total a administrar deve ser reduzida em 30 a 40% (Duke, 2000) A combinação de lidocaína com bicarbonato de sódio numa proporção de 1:9 é útil para diminuir o desconforto que as injeções intradérmicas da lidocaína podem causar (Duke, 2000), para acelerar o início de acção do fármaco e para encurtar a sua duração de acção (Wolfe & Muir, 2003).

▪ Técnica:

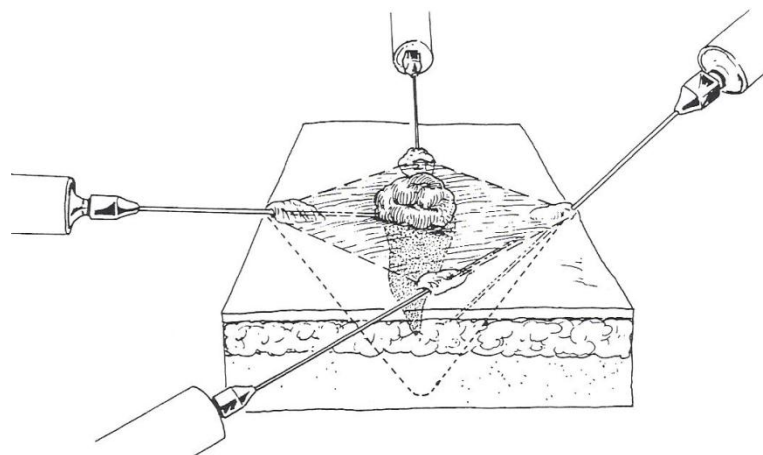
a) Infiltração linear: Após assepsia rigorosa na área, o anestésico local pode ser introduzido ao longo da linha de incisão por meio de injeções intradérmicas ou subcutâneas, libertando o AL à medida que a agulha avança ou recua (Skarda & Tranquilli, 2007) (Figura 8). Assim, o animal só irá sentir dor na primeira inserção da agulha (O'Morrow, 2010). Segundo Lemke & Dawson (2000), quando é necessário anestesiar uma área corporal de maiores dimensões é também importante aumentar o volume do AL a infiltrar, bem como diminuir a sua concentração de 2% para 1%, para que cause menos irritação. Esta infiltração linear pode ser realizada antes da incisão cirúrgica, ou após a cirurgia mas antes do encerramento da ferida cirúrgica (Gaynor & Mama, 2008).

Figura 8 - Anestesia infiltrativa local. (Original da autora).



b) Infiltração em bloco: A infiltração em bloco de AL é realizada para anestésiar mais profundamente. Assim, o AL é infiltrado ao redor da área a anestésiar por meio de figuras planas ou geométricas, em bloco (Lemke & Dawson, 2000).

Figura 9 – Anestesia infiltrativa local em bloco. (Adaptado de : Lamont & Mathews, 2007).

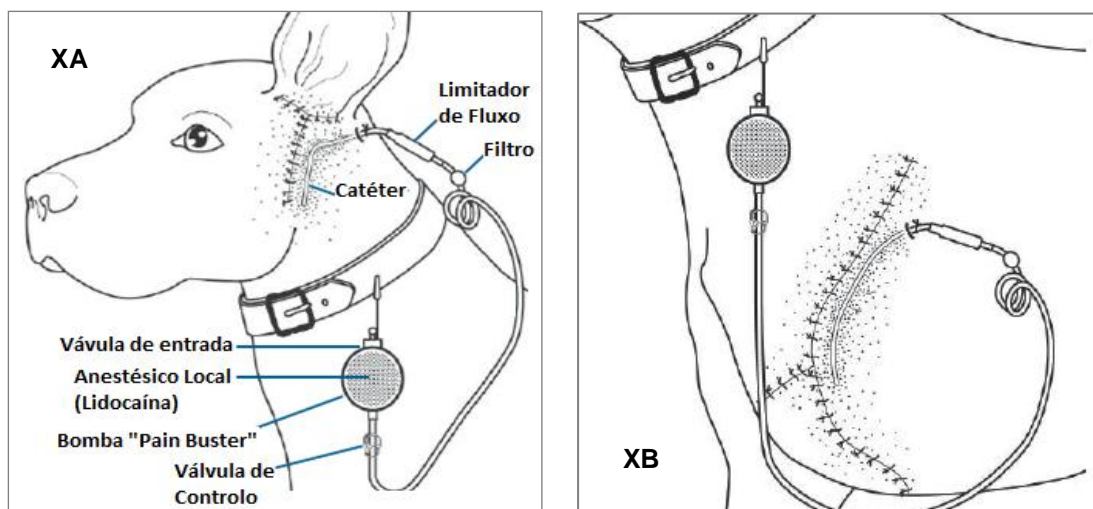


2.6.3.1.2.1. Novas aplicações da anestesia infiltrativa

Uma das novas abordagens da anestesia local é a anestesia infiltrativa contínua. Um tipo de sistema de libertação de anestésico local “Pain Buster/ON-Q” (I-flow Corp, Lake Forest, CA) utiliza um cateter fenestrado, radiopaco, que é introduzido na ferida cirúrgica antes do encerramento desta. Este cateter está acoplado a uma extensão que contém um filtro e o restrictor de fluxo. Esta extensão acopla-se, por sua vez, ao reservatório do fármaco (bomba elastomérica), que liberta a cada hora um determinado volume de anestésico local (Figura 10) (Wolfe & Muir, 2003).

Um estudo piloto que incluiu 17 cães previamente submetidos a cirurgias como ablação total do canal auditivo, amputação e toratomias laterais e mediais, testou a vantagem deste sistema. Muito destes pacientes recuperaram rapidamente e de uma forma confortável, requerendo pouca ou quase nenhuma analgesia adicional. O sistema de infusão foi bem tolerado por todos os animais, porém um paciente demonstrou sinais moderados de toxicidade à lidocaína, através de nistagmus algumas horas após a cirurgia, sendo este efeito adverso rapidamente revertido após remoção do cateter fenestrado. É importante referir que posteriormente se detectou que o enchimento inadequado do reservatório elastomérico pode ter contribuído para uma inadequada taxa de infusão (Wolfe & Muir, 2003). Em medicina humana as desvantagens apresentadas para este sistema de infusão elastomérico incluem uma drenagem prolongada da ferida, incapacidade de alterar a taxa de infusão e a dificuldade de identificar ou monitorizar um eventual aumento ou diminuição da taxa de infusão. Por estes motivos, estão a ser efectuados mais estudos com o objectivo de encontrar uma alternativa a este sistema. Apesar de tudo, com base neste estudo piloto, os autores recomendam o uso deste sistema num grupo seleccionado de animais (Wolfe & Muir, 2003). Skarda e Tranquilli (2007), adianta que outros anestésicos locais podem ser utilizados, tais como a mepivacaína e ropivacaína recorrendo às taxas de infusão de 0,5, 2, 4 ou 5 ml/kg. Com estes fármacos este sistema produz uma boa analgesia por mais de 50 horas e os efeitos adversos que podem ocorrer, para além de nistagmus, são vômitos e inquietação.

Figura 10 - Sistema de infusão contínua de anestésico local "Pain Buster" e a sua aplicação no pós-operatório de ablação do canal auditivo (XA) e na amputação de membro (XB). (Adaptado de: Wolfe & Muir, 2003).



Estudos sugerem que os efeitos analgésicos prolongados produzidos por sistemas de libertação contínua de fármacos são mais eficazes na prevenção da hiperalgesia secundária e no desenvolvimento da dor crónica (Wolfe & Muir, 2003).

O uso deste sistema com 0,25% de Sensorcaína (Bupivacaína e Epinefrina) em seres humanos submetidos a mastectomias demonstrou que a percentagem dos pacientes que não recorreram a analgésicos opióides no próprio dia e um dia após cirurgia foi de 18,2 % e 68,2%, respectivamente. Estes resultados comparados com o grupo de controlo, em que as percentagens para os mesmos dias foram de 3,7% e 11,1%, pode concluir que o sistema em questão é útil na redução da necessidade analgésica no período pós-operatório neste tipo de cirurgia (Morrison & Jacobs, 2003). Não foi observado nenhum efeito adverso local nem sistémico relacionado com o cateter (Morrison & Jacobs, 2003) e a sua própria remoção é indolor e fácil (Jacobs & Morrison, 2006).

2.6.3.2. Anestesia regional

2.6.3.2.1. Bloqueios anestésicos e analgesia regional

A administração de AL em tecidos adjacentes a um nervo periférico produz a perda de sensibilidade (bloqueio de nervos sensoriais) ou paralisia (bloqueio de nervos motores) na área corporal que é enervada por esses nervos. Ao contrário da anestesia em bloco, o volume de AL necessário para ocorrer a dessensibilização da zona é de 0,5 a 2 ml de lidocaína a 2% ou bupivacaína a 0,5%, reduzindo a probabilidade de toxicidade (Skarda & Tranquilli, 2007). A destacar, a anestesia epidural lombosagrada é uma das técnicas de anestésica regional mais usadas para vários procedimentos cirúrgicos caudais à cicatriz umbilical (Skarda & Tranquilli, 2007). Além dos anestésicos locais, são administrados outros fármacos analgésicos por esta via. A morfina providencia uma boa analgesia epidural durante 12 a 24h, proporcionando menores efeitos adversos. A administração de doses analgésicas mais baixas (0,1mg/kg) para a obtenção de uma analgesia eficaz pode ser justificada pela quantidade de receptores opióides que se encontram na substância gelatinosa. São realizadas também combinações entre classes de analgésicos e anestésicos locais, resultando um efeito sinérgico entre os diferentes fármacos, possibilitando uma diminuição da dose para a obtenção de um maior e melhor efeito analgésico (Skarda & Tranquilli, 2007). A título de exemplo destacam-se algumas das combinações mais benéficas. A administração epidural de morfina – bupivacaína providencia uma analgesia mais longa e requer um menor número de administrações suplementares bem como doses inferiores quando comparada com a administração de morfina isoladamente (Skarda & Tranquilli, 2007). Outras técnicas anestésicas como a intra-articular e a intrapleural, podem recorrer à administração de morfina (0,1mg/kg e 1mg/kg, respectivamente). Porém, estudos comprovam que o seu efeito não é tão eficaz como o efeito da bupivacaína (Skarda & Tranquilli, 2007). Complicações relacionadas com a técnica

para providenciar um bloqueio anestésico incluem hematomas no local da aplicação, isquemia distal ao local da injeção, eventual infecção localizada que se alastra ao longo do trajeto da agulha, reduzindo o efeito do anestésico local devido à acidez do tecido infectado. Variações neuro-anatómicas ou músculo-esqueléticas podem resultar em variações no efeito dos bloqueios anestésicos (O'Morrow, 2010).

Os bloqueios neurais devem ser sempre tidos em conta pelos clínicos quando pretendem estabelecer um plano analgésico num peri-operatório, pois esta técnica reduz os consumos de anestésicos necessários, atenua a resposta neuroendócrina que ocorre secundariamente a um trauma cirúrgico e estabelece uma melhor recuperação e melhor cicatrização (Lemke & Creighton, 2010). Os bloqueios anestésicos mais frequentemente usados, assim como as áreas anatómicas bloqueadas e as cirurgias que beneficiam com cada bloqueio estão referidos na tabela 8.

Tabela 8 - Bloqueios anestésicos mais usados, assim como as áreas anatómicas bloqueadas e as cirurgias que beneficiam com cada bloqueio. (Adaptado de: Skarda & Traquilli, 2007; Duke, 2000).

CABEÇA		
	Bloqueio anestésico e área dessensibilizada	Aplicação cirúrgica
Maxilar superior	o Nervo infraorbitário: Arcada dentária superior, lábio superior, focinho, palato mole e duro, pele adjacente ao forâmen infraorbitário;	▪ Extracção ou reparação dentária na arcada superior
	o Nervo maxilar: Maxila, lábio superior, focinho, arcada dentária superior;	
Mandíbula	o Nervo mandibulo-alveolar: Arcada dentária inferior, ramo horizontal da mandíbula, língua;	▪ Extracção ou reparação dentária na arcada inferior
	o Nervo mentoniano: Pele craneal ao forâmen mentoniano, dentes incisivos, caninos, prémolares inferiores;	
Orelha externa	o Nervo aurículo-temporal: Área auricular	▪ Cirurgias ao canal auditivo; ▪ Osteotomia da bulla;
Olho e órbita	o Nervo lacrimal, zigomático e oftálmico	▪ Cirurgias do globo ocular (sem referências) ▪ Enucleação do globo ocular
	o Anestesia peribulbar para bloqueio do nervo oftálmico o Anestesia retrobulbar para bloqueio do nervo oftálmico	
TÓRAX		
	Bloqueio anestésico e área dessensibilizada	Aplicação cirúrgica
Membro torácico	o Plexo braquial : Membro torácico até à articulação rádio-úmero-ulnar;	▪ Resolução de fracturas no membro torácico
	o Nervo mediano, ulnar, musculocutâneo e radial: Membro torácico desde a articulação rádio-úmero-ulnar;	
	o Anestesia regional intravenosa	▪ Resolução de fracturas radiais, ulnares ou dos metacarpos

Parede Torácica	○ Nervos intercostais	▪ Fracturas de costelas, lesões pleurais e toracotomias
	○ Anestesia intrapleural	▪ Colocação de drenos torácicos ▪ Pós-operatório de toracotomias
REGIÃO LOMBOSAGRADA		
	Bloqueio anestésico e área dessensibilizada	Aplicação cirúrgica
Região perineal e pélvica	○ Epidural lombosagrada	▪ Cesariana; ▪ Cirurgias ortopédicas no membro pélvico; ▪ Cirurgias no períneo;
Membro pélvico	○ Nervo tibial, peroneal e safeno ○ Anestesia regional intravenosa	▪ Resolução de fracturas tibiais, fibulares ou metarsiais;
	○ Intrarticular	▪ Cirurgias na articulação femuro-tibio-patelar

3. Mastectomia

3.1. Considerações gerais das neoplasias mamárias em cadelas

A maioria das neoplasias mamárias surge em cadelas idosas ou de meia-idade, sendo que a sua incidência aumenta após os 6 anos de idade (Hedlund, 2007). Segundo Schneider e colegas, (1969), a produção hormonal de estrogénio e de progesterona está relacionado com o desenvolvimento de tumores mamários e o risco de desenvolverem neoplasias mamárias quando efectuem OVH antes do 1º ciclo éstrico, após o 1º ciclo éstrico ou após o 2º ciclo éstrico é de 0,05%, 8% e de 26%, respectivamente (Morris & Dobson, 2001). Tanto os receptores de progesterona como os de estrogénio são encontrados em 50% dos tumores malignos e em 70% dos benignos e a administração exógena de progesterona (acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol ou acetato de clormadinona) está relacionada com o desenvolvimento de tumores benignos em cadelas. Porém, esta administração em gatas está relacionado com o desenvolvimento tanto de tumores benignos como de malignos (Morris & Dobson, 2001).

Aproximadamente 35% a 50% dos tumores mamários em cadelas são malignos e, dentro destes, 90% são carcinomas sólidos, anaplásticos (células pleomórficas e com padrão indefinido), adenocarcinomas tubulares (derivados de alvéolos glandulares) ou adenocarcinomas papilares (derivado do epitélio dos ductos glandulares). Os restantes tumores malignos são classificados como sarcomas ou uma conjugação destes dois tipos (carcinosarcomas). Os carcinomas podem ser massas bem individualizadas, pequenos nódulos ou podem ser massas difusas, infiltrativas, inflamadas, ulceradas, como por

exemplo carcinomas inflamatórios anaplásticos (Morris & Dobson, 2001). Os tumores benignos mais comuns incluem fibroadenomas, adenomas simples ou mesenquimatosos.

3.2. Considerações pré-cirúrgicas

O estadiamento (TNM) clínico dos pacientes com tumores mamários e a identificação de outros problemas adjacentes é um procedimento essencial antes do tratamento cirúrgico, de forma a perceber se este tratamento será vantajoso para o prognóstico do animal (Tabela 9). Para que isso aconteça, o tumor deve ser avaliado tendo em conta o seu tamanho, a sua aderência aos tecidos adjacentes, a avaliação dos linfonodos inguinais e axilares tanto clínica como cirurgicamente e por fim radiografias torácicas devem ser realizadas para verificar se existem metástases pulmonares visíveis (Morris & Dobson, 2001). O estado clínico do animal é avaliado e as alterações laboratoriais que podem ser encontradas incluem problemas geriátricos adjacentes ou síndromes paraneoplásicas. Só depois de serem conhecidos estes resultados é que se discute a possibilidade de intervenção cirúrgica e qual a melhor abordagem.

Massas ulceradas, infectadas ou inflamadas devem ser lavadas, tratadas com antibióticos e antiinflamatório durante um tempo variável de acordo com a gravidade e evolução do processo. Quando a glândula infectada apresenta galactorreia, pode ser útil administrar cabergolina 5 µg/kg SID, durante uma semana, antes da cirurgia (Hedlund, 2007).

Tabela 9 - Estadiamento clínico dos tumores mamários em canídeos (Classificação TNM)
(Adaptado : Morris & Dobson, 2001).

T- Tumor primário	N- Nódulos linfáticos regional ¹	M- Metástases
T0- Sem evidência do tumor;	N0- Sem evidências de infiltração;	M0- Sem evidência de metástases;
T1- Tumor com o máximo de 3 cm de diâmetro;	N0- Infiltração Ipsilateral;	M1-Metástases distanciadas, incluindo nódulos linfáticos distantes;
T2- Tumor com 3 a 5 cm de diâmetro;	N2- Infiltração Bilateral;	
T3- Tumor com mais de 5cm de diâmetro;		

3.3. Tratamento cirúrgico

A excisão cirúrgica é o tratamento de escolha para todos os tumores mamários à excepção do carcinoma inflamatório porque devido ao seu carácter agressivo, a cirurgia não demonstra vantagens no controlo do processo neoplásico ou em termos paliativos (Hedlund,

¹ Avaliação clínica ou histopatológica dos nódulos linfáticos axilar e inguinal

2007). A excisão do tumor permite o diagnóstico histológico, melhora a qualidade de vida do paciente e modifica a progressão do processo neoplásico (Hedlund, 2007).

As opções cirúrgicas para a excisão do tumor incluem:

- Nodulesctomia (remoção da massa ou parte da glândula): pode ser efectuada quando a massa é menor que 5 mm, encapsulada, não invasiva e periférica à glândula mamária;
- Mastectomia simples (remoção da glândula afectada): quando o tumor envolve uma área central da glândula ou uma grande área da glândula;
- Mastectomia regional ou local: remoção da glândula afectada e das glândulas adjacentes que partilham a mesma drenagem linfática, quando o tumor se origina em glândulas adjacentes ou quando incorpora duas glândulas mamárias;
- Mastectomia unilateral total: resume-se à remoção de toda a cadeia mamária, tecido subcutâneo e linfático de um lado da linha média que pode ser mais indicada quando inúmeras massas surgem ao longo de toda a cadeia, demora menos tempo e é menos traumática do que múltiplas nodulesctomias (Hedlund, 2007).

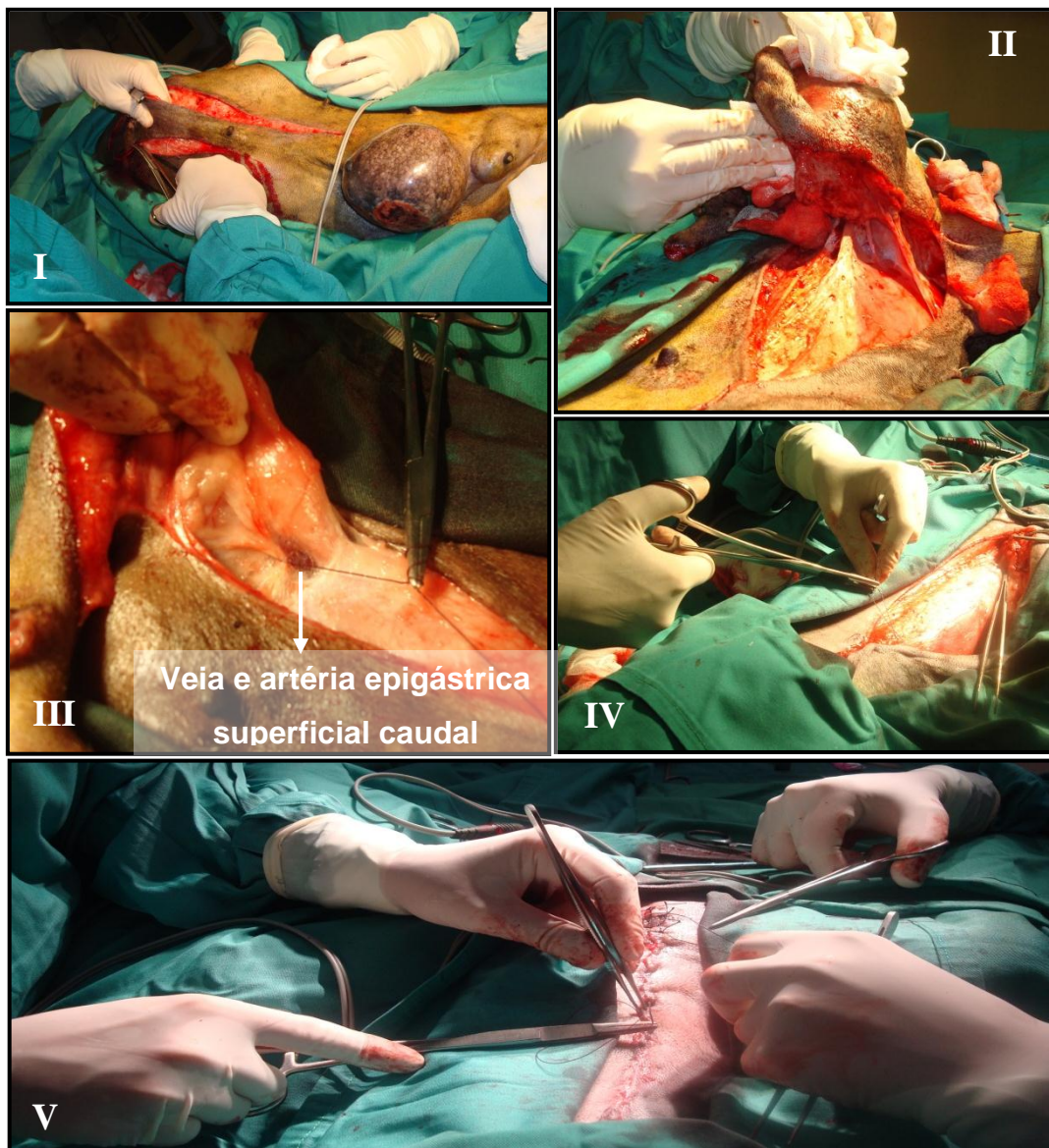
A escolha da técnica cirúrgica a utilizar depende não só do tamanho da massa, como também da localização, consistência da massa, da situação clínica subjacente e da preferência do cirurgião (Hedlund, 2007). É de referir que as recorrências nos tumores mamários em gatas é menor quando é efectuada a mastectomia unilateral face a nodulesctomia (Hedlund, 2007). Em cães, a drenagem linfática das primeiras três glândulas é efectuada para o nódulo axilar e a quarta e quinta glândula drenam para o nódulo inguinal (Hedlund, 2007). Teoricamente, é necessário realizar a mastectomia unilateral total quando o tumor se apresenta na terceira glândula (Morris & Dobson, 2001). Num estudo realizado por Chang, Chang, Chang, & Wong (2005), que procura identificar factores de prognóstico que favorecem a sobrevivência de cães portadores de tumores mamários malignos dois anos após uma mastectomia, à semelhança de outros estudos com o mesmo objectivo, não se demonstra que a técnica cirúrgica seja um desses factores. No entanto, associa-se um maior risco de mortalidade a cães submetidos a mastectomia regional ou local do que a cães submetidos a mastectomia unilateral total (Chang et al, 2005).

3.3.1. Técnica cirúrgica

Na figura 10, está representada a técnica cirúrgica de uma mastectomia. Esta inicia-se com uma incisão elíptica com distância mínima de 1 cm da glândula mamária (I, figura 11) continuando a incisão através do tecido subcutâneo até à fáscia da parede abdominal externa. De seguida, realiza-se a separação do tecido glandular a partir da fáscia do tecido muscular através de um movimento uniforme da tesoura e aplicando tracção do segmento de pele a separar, se necessário (II, figura 11). Esta dissecação continua até se encontrarem os vasos mais importantes da glândula mamária, a epigástrica superficial cranial e a epigástrica superficial caudal. A laqueação da artéria epigástrica superficial cranial é

realizada onde esta penetra no músculo recto do abdómen, entre a glândula mamária torácica caudal e a abdominal cranial, enquanto a epigástrica superficial caudal é laqueada junto ao anel inguinal (III, figura 11). É aconselhável humedecer os tecidos expostos. Após a excisão do tecido glandular, segue-se a aproximação dos bordos cutâneos através de uma sutura interrompida de pontos simples do tecido subcutâneo, com um fio absorvível monofilamentar, incorporando ou não tecido muscular (IV, figura 11). As suturas de aproximação cutâneas podem incorporar uma sutura intradérmica e para reforçar esta aproximação, pode realizar-se uma sutura interrompida simples com fio não absorvível (V, figura 11) (Hedlund, 2007)

Figura 11 - Técnica cirúrgica de uma mastectomia. (Original da autora)



Capítulo III- Trabalho experimental

1. Introdução

Nos últimos anos, a importância dada ao tratamento analgésico em medicina veterinária tem aumentado. Por isso, as preocupações sobre a eficácia analgésica dos opióides e AINE's, os seus efeitos adversos sistémicos, custo e o seu uso abusivo, levam à necessidade de procurar alternativas mais económicas e eficazes (Shih et al, 2008).

O custo relativamente baixo e a absorção sistémica mínima dos anestésicos locais tornam-nos ideais como alternativa ou adjuvantes dos opióides ou AINE's (Wolfe, Bateman, Cole, & Smeak, 2006). Os seus efeitos benéficos associados à infiltração incisional incluem a melhoria do conforto do animal no período pós-operatório, a obtenção de menores pontuações nas escalas de dor, uma diminuição no consumo de opióides e diminuição da incidência da síndrome da dor crónica pós-operatória.

Apesar de vários estudos demonstrarem as vantagens associadas a este bloqueio anestésico, estas vantagens, quando este bloqueio se realiza em conjugação com a estratégia analgésica multimodal, não estão universalmente reconhecidas, especialmente no que respeita à cirurgia abdominal (Epstein, Brainard, Mich, Carpenter, & Hawley, 2010).

A mastectomia unilateral é uma das cirurgias mais prevalentes em cadelas de idade mais avançada (Nakagawa, Miyagawa, Takemura, & Hirose, 2007) e, apesar de manipular estruturas superficiais, abrange uma grande área cutânea, desde a zona inguinal até à zona torácica, causando uma ferida superficial de grandes dimensões (Morrison & Jacobs, 2003). O facto de se aplicar uma tensão cutânea elevada, com o objectivo de se proceder às suturas de aproximação e encerramento, também contribuí para o grau de dor desta cirurgia, que em medicina humana está descrito como podendo dar origem à síndrome de dor pós-mastectomia (Morrison & Jacobs, 2003).

O presente estudo pretende avaliar a eficácia analgésica da infiltração de anestésico local de lidocaína em cadelas submetidas a mastectomia numa abordagem analgésica multimodal que incorpora, como pré-medicação um opióide, a buprenorfina e um AINE, o carprofeno.

2. Objectivo

O presente estudo teve como objectivo avaliar a eficácia analgésica da infiltração de lidocaína (4mg/kg) em cadelas submetidas a mastectomia numa abordagem analgésica multimodal que incorpora, como pré-medicação, a buprenorfina na dose de 0,015mg/kg e o carprofeno na dose de 4mg/kg.

3. Métodos, materiais e protocolo experimental

3.1. Animais envolvidos no estudo e critérios de inclusão

O presente estudo foi realizado durante um período de 8 meses (Novembro de 2010 a Agosto de 2011), no hospital escolar da FMV/UTL e nele foram incluídos 20 animais (n=20) com indicação cirúrgica para mastectomia e pertencentes à espécie *Canis familiaris*.

Numa primeira fase, os animais apresentaram-se à consulta de medicina interna do hospital escolar onde foram identificadas neoplasias mamárias, após recolha da história pregressa e realização de um exame físico completo. Após a avaliação pela equipa de cirurgia e avaliação laboratorial do hemograma e análises bioquímicas sanguíneas pré-cirúrgicas dentro dos parâmetros normais, é que estes animais foram considerados aptos a uma mastectomia unilateral e admitidos no presente estudo.

De forma a atingir o objectivo previamente proposto foram constituídos dois protocolos baseados na presença ou ausência de infiltração de lidocaína (4mg/kg). Num dos protocolos, os animais não foram submetidos a infiltração local de lidocaína (Grupo controlo) e no outro os animais foram submetidos à infiltração local de lidocaína após a mastectomia (Grupo estudo).

3.1.1. Grupo Controlo

Os animais pertencentes ao grupo controlo foram pré-medicados com buprenorfina (0,015mg/kg) por via IM e com carprofeno (4mg/kg) por via SC. A inclusão dos animais nos diferentes grupos foi aleatória, sendo que o primeiro animal admitido no estudo foi incluído no grupo controlo.

Para melhor compreensão e correspondência imediata do protocolo analgésico realizado no grupo controlo, este será denominado por grupo buprenorfina (Grupo B).

3.1.2. Grupo Estudo

Os animais do grupo estudo também foram pré-medicados com buprenorfina IM (0,015mg/kg) e carprofeno SC (4mg/kg). Ao contrário do grupo B, no grupo estudo procedeu-se à infiltração local de lidocaína (4mg/kg) na sutura resultante do procedimento cirúrgico. O segundo animal incluído no estudo foi o primeiro a incorporar no grupo Estudo.

Seguindo a mesma linha de raciocínio do grupo controlo, o grupo de estudo foi denominado por grupo buprenorfina + lidocaína (Grupo BL).

3.2. Técnica cirúrgica de uma mastectomia unilateral

A técnica cirúrgica escolhida para a excisão da(s) neoplasia(s) mamárias foi a mastectomia unilateral total ou parcial. A diferença entre a técnica total e parcial, como o próprio nome indica, reside apenas na quantidade de tecido mamário excisionado. Na mastectomia parcial só as glândulas mamárias afectadas pela neoplasia e glândulas adjacentes, que partilham a mesma circulação linfática, são excisionadas, bem como o tecido subcutâneo e linfático correspondente. Já na mastectomia unilateral total, toda a cadeia mamária de um lado da linha média é excisionada.

O procedimento cirúrgico realizado nos animais incluídos no estudo está representado na figura 11 da pág. 60. De um modo geral, este inicia-se com uma incisão cutânea com a distância mínima de 1 cm da glândula mamária, separação de todo o tecido glandular dos músculos adjacentes até se encontrar a veia epigástrica superficial cranial e epigástrica superficial caudal (anel inguinal). Após laqueação dos vasos encontrados e excisão do tecido glandular, segue-se a aproximação dos bordos cutâneos incorporando tecido subcutâneo e tecido muscular, através de sutura cutânea interrompida de pontos simples ou cruzados (conforme a preferência do cirurgião), com um fio de sutura multifilamentoso, sintético absorvível de ácido poliglicólico (Surgicryl ® RAPID, SMI, Hunningen, Bélgica). Como forma de reforçar as suturas de aproximação dos bordos cutâneos, é realizada uma sutura intra-dérmica utilizando também o mesmo tipo de fio de sutura, finalizando com uma sutura interrompida de pontos simples ou cruzados (conforme a preferência do cirurgião) com o fio de sutura pseudo-monofilamentoso, não absorvível sintético de poliamida (Supramid ®, AESCULAP Braun, Barcarena, Portugal).

3.3. Protocolo analgésico

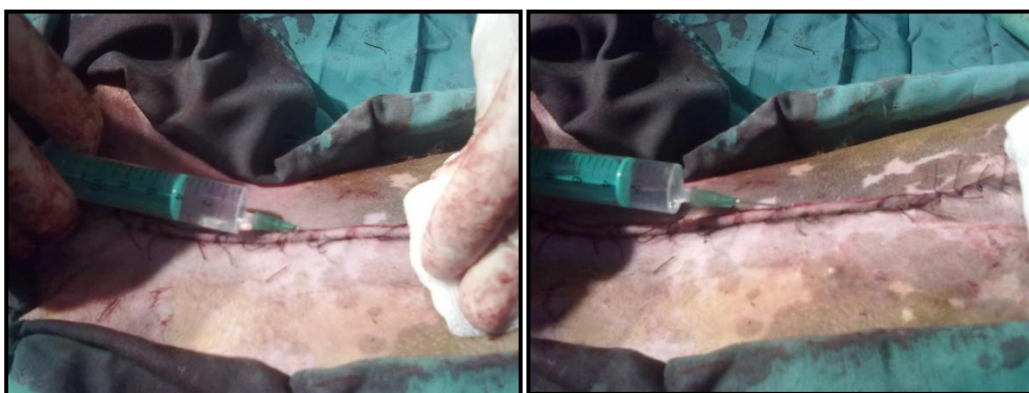
A estratégia analgésica utilizada nos animais incluídos em ambos os grupos foi multimodal. Como pré-medicação administrou-se buprenorfina IM (Budale ®, Dechra, Inglaterra) na dose de 0,015mg/kg, trinta minutos antes da indução anestésica. Após indução anestésica, foi administrado carprofeno SC (Rimadyl ®, Pfizer, Seixal, Portugal) na dose de 4 mg/kg e ainda amoxicilina+ ác. clavulâmico SC (Synulox ®, Pfizer, Seixal, Portugal) na dose de 12,5 a 25 mg /kg, como antibioterapia.

A anestesia dos animais foi induzida com propofol a 1% IV (Lipuro ®, Braun, Melsungen, Alemanha) na dose de 4-6 mg/kg, através do catéter introduzido na veia cefálica e a sua manutenção foi realizada com o agente volátil isoflurano (IsoFlo ®, Esteve veterinária, Carnaxide, Portugal). Os animais de ambos os grupos foram submetidos a fluidoterapia com uma solução cristalóide de NaCl 0,9% numa taxa de 5ml/kg/h.

Para o período de recuperação foi prescrito para administração oral amoxicilina + ac. clavulâmico 12,5 a 25mg/kg BID durante 10 dias; carprofeno 4mg/kg SID durante 5 dias e tramadol 2 a 5 mg/kg BID durante 3 dias. A cirurgia foi realizada por três cirurgiões diferentes com mais de cinco anos de experiência.

No grupo BL, após finalização do último ponto da sutura cutânea foi realizada, com o auxílio de uma agulha de 21G, a infiltração local de lidocaína a 2% (Anestésin ®, Labesfal, Carnaxide, Portugal) na dose de 4mg/kg, ao longo da linha de sutura. Esta infiltração foi iniciada com a total introdução da agulha na sutura, sendo aí realizada a libertação do anestésico progressivamente à medida que a agulha recuava no seu trajecto para que esta libertação fosse homogénea (Figura 12).

Figura 12– Infiltração local de lidocaína realizada no estudo.(Original da autora)



3.3.1. Analgesia adicional

A analgesia adicional foi realizada com morfina na dose de 0,2mg/kg e administrada a animais cuja avaliação individual reflectiram um maior grau de desconforto, tendo também em consideração os animais que foram submetidos a outras cirurgias, para além da mastectomia, no mesmo tempo cirúrgico. Os animais que foram submetidos a analgesia adicional foram igualmente incluídos no estudo.

3.4. Medições pré e pós-operatórias

Para verificar a eficácia analgésica da lidocaína, recorreu-se à avaliação do grau de dor pela escala de dor da universidade Melbourne (EDUM) e ao doseamento de cortisol sérico nos pacientes submetidos a mastectomia.

3.4.1. Avaliação da dor pela EDUM

A fim de alcançar o objectivo previamente proposto, todos os animais em estudo foram submetidos a uma avaliação da dor em vários momentos. Para esta avaliação recorreu-se à escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) (tabela 6). Esta foi realizada no período pré-operatório T0, uma hora (T1), duas horas (T2), três horas (T3) e quatro horas

(T4) após recuperação anestésica. No final de seis horas após observação clínica pós-operatória, a alta hospitalar era dada aos animais que se encontrassem aptos para tal. A consulta de seguimento foi realizada 48 horas depois da cirurgia, sendo a sutura avaliada e sendo realizada nova avaliação de dor (T48).

3.4.2. Colheita de amostras para doseamento de cortisol

Para comparar o modo como os diferentes protocolos afectam a resposta neuro-endócrina, procedeu-se ao doseamento do cortisol por quimioluminescência (Siemens Immulite 1000 SNG2194), antes da cirurgia (T0) e uma hora após a recuperação anestésica (T1), através do kit comercial 100 T Immulite 1000 (Siemens Health Care Diagnostic, LDA, Lisboa, Portugal).

Para o doseamento do cortisol, foram colhidas amostras de 3 ml de sangue que num prazo inferior a 10 minutos, foram centrifugados a 2000 rpm durante 10 minutos. A amostra de soro obtida foi congelada a -20°C e processada em período inferior a 10 meses. Antes do início das análises, os reagentes, tubos de ensaio e amostras de cortisol foram mantidos em temperatura ambiente, aproximadamente durante 30 minutos ou até ao completo descongelamento das amostras.

3.5. Follow up

No seguimento pós-cirúrgico de cada animal, além da avaliação pela EDUM às 48 h, procedia-se à mudança do penso, sendo a sutura inspeccionada para detectar sinais de inflamação, infecção ou deiscência da sutura. Ao décimo dia pós-cirúrgico, na ausência desses sinais iniciava-se a remoção alternada dos pontos, sendo todos removidos entre o 12º e 14º dia pós-cirúrgico.

3.6. Análise estatística

Os dados foram registados e introduzidos em programas informáticos para o processamento estatístico. Na análise estatística do presente estudo utilizou-se a média e o desvio-padrão obtidos com o auxílio do programa Microsoft® Excel 2007 (Microsoft Office – Microsoft Corporation ©, USA). Utilizou-se também o teste t Welch's, o teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer, o teste de análise de variância ANOVA e o coeficiente de correlação de Pearson recorrendo ao programa estatístico informático Graph Pad InStat® (GraphPad Software, Inc © 1992-2009, San Diego, USA). Na análise estatística destes resultados recorreu-se também ao teste t para dados emparelhados.

O teste de análise de variância “One Way ANOVA” foi usado na análise de diferenças significativas entre os valores médios de dois grupos como um todo. Se se obtivessem diferenças estatisticamente significativas com este teste, era usado o teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer para especificar essas diferenças.

Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão da média.

4. Resultados

4.1. Grupo Buprenorfina (Grupo B)

No grupo controlo foram incluídos onze animais (n=11). Todos os animais que constituíam este grupo eram do sexo feminino, de raças variadas e com idades compreendidas entre os 4 e os 14 anos (Tabela 10). Neste grupo a média de idades foi $10.18 \pm 2,9$ anos e a média dos pesos foi de $15,58 \pm 11,4$ kg.

Tabela 10 - Identificação de cada animal incluído no Grupo Buprenorfina

Número	Nome	Raça	Peso (Kg ⁴)	Idade (anos)
1	Ziggy	SRD ²	6	13
2	Nina	SRD	6,7	12
3	Pantufa	SRD	26	9
4	Nina	SRD	6,7	12
5	Becas	SRD	11,6	12
6	Maresia	Cão de água	13,9	8
7	Meggy	Rottweiler	38	10
8	Quitéria	Yorkshire	5,4	4
9	Bibi	X ³ Shi tzu	6,6	14
10	Bu	Boxer	20,5	8
11	Nana	SRD	30	10

² SRD: Sem Raça Determinada; ³ X: Cruzado de ; ⁴ Kg: Kilogramas

4.2. Grupo Buprenorfina + Lidocaína (Grupo BL)

Nove animais (n=9) foram incluídos no grupo BL. Os animais incluídos no grupo de estudo pertenciam ao sexo feminino, eram de raças variadas e tinham idades compreendidas entre os 8 e 14 anos (Tabela 11). Neste grupo a média de idades foi $11 \pm 2,33$ anos e de pesos foi de $20,94 \pm 12,04$ kg.

É importante referir que o animal nº 8 (Ginga) do grupo B interrompeu por 2 semanas a quimioterapia para linfoma de forma a realizar a cirurgia em questão e que o animal nº 5 (Luna) tinha um diagnóstico de diabetes mellitus desde 2009.

Tabela 11 - Identificação de cada animal incluído no Grupo Buprenorfina + Lidocaína.

Número	Nome	Raça	Peso (Kg)	Idade (anos)
1	Cuca	SRD	10,9	14
2	Lady	SRD	15	14
3	Nicole	SRD	30,8	8
4	Rosinha	Caniche	4,2	8
5	Luna	X Shit Zu	6	10
6	Sacha	Boxer	20,4	11
7	Milú	Fox Terrier	10,8	10
8	Ginga	Rottweiler	34,8	11
9	Eva	São Bernardo	30	12

4.3. Técnica cirúrgica

O procedimento cirúrgico apresentado na secção dos métodos e materiais foi o procedimento eleito em 19 dos 20 animais. Existiram duas variações na técnica cirúrgica num dos pacientes. No animal nº7 do grupo BL (Milú), a sutura que reforçava a aproximação dos bordos cutâneos foi do tipo encadeada e o fio utilizado na sutura de pele foi seda (Silkam ®, Braun AESCULAP, Barcarena, Portugal). No grupo B o procedimento cirúrgico previamente proposto foi realizado sem alterações.

A técnica cirúrgica utilizada variou entre mastectomia parcial e total nos diferentes animais. No grupo B, 27% dos animais (3/11) realizaram mastectomia parcial, sendo que 2 deles (animais nº 4 e nº 6) foi realizada uma mastectomia unilateral e noutra animal (animal nº 2) foi submetido a mastectomia bilateral parcial: do lado esquerdo (E1-E2) e do lado direito (D3-D5) (Tabela 12).

No grupo BL, 33% dos animais (3/9) realizaram mastectomia unilateral parcial e os restantes (66%) foram submetidos a mastectomia unilateral total (Tabela 13).

4.3.1. Cirurgias adicionais

É importante referir que 45% dos animais do grupo B (5/11) foram submetidos a cirurgias adicionais no mesmo tempo cirúrgico da mastectomia, estando estas referidas na tabela 12. No grupo BL apenas o animal nº 7 foi submetido a uma cirurgia adicional de OVH para além da mastectomia (tabela 13).

Tabela 12 - Cirurgias adicionais e técnica cirúrgica da mastectomia no grupo buprenorfina (grupo B).

Identificação do animal		Técnica cirúrgica da mastectomia unilateral	Cirurgias adicionais
Número	Nome		
1	Ziggy	Total esquerda	Não
2	Nina	Parcial (D2-D5;E1-E2)	Exérese de massa gengival, 3º pré-molar e lipomas costal e esternal
3	Pantufa	Total direita	Não
4	Nina	Parcial (E3-E5)	Não
5	Becas	Total esquerda	Ablação total do pavilhão auricular esquerdo secundário a sarcoma histiocítico ulcerado
6	Maresia	Parcial (D3, D4 e D5)	Não
7	Meggy	Total direita	Exérese de lipoma costal
8	Quitéria	Total direita	Não
9	Bibi	Total direita	Herniorrafia inguinal, OVH
10	Bu	Total direita	OVH
11	Nana	Total direita	Não

Tabela 13 - Cirurgias adicionais e técnica cirúrgica da mastectomia no grupo buprenorfina + lidocaína (grupo BL).

Identificação do animal		Técnica cirúrgica da mastectomia	Cirurgias adicionais
Número	Nome		
1	Cuca	Total direita	Não
2	Lady	Total direita	Não
3	Nicole	Parcial (D3-D5)	Exérese de mastocitoma no MPE ⁵
4	Rosinha	Total esquerda	Não
5	Luna	Total direita	Não
6	Sacha	Parcial (E3-E5)	Não
7	Milú	Parcial (E3- E5)	OVH
8	Ginga	Total esquerda	Não
9	Eva	Total esquerda	Não

⁵MPE: Membro Posterior Esquerdo;

4.4. Protocolo analgésico

O protocolo analgésico proposto foi cumprido na íntegra em todos os pacientes incluídos no estudo. Porém, foram adicionados outros fármacos no grupo B e no grupo BL.

No momento da indução foi administrado midazolam (0,25mg/kg) ao animal nº 5 do grupo B. No animal nº 9 foi adicionado metronidazol (15-25mg/kg) na antibioterapia prescrita. Relativamente ao grupo BL, o animal nº 7 foi pré-medicado com metilprednisolona (Solu-Medrol®, Pfizer) na dose anti-inflamatória de 0,5 a 1mg/kg em vez de carprofeno e a dose de lidocaína infiltrada foi calculada pelo comprimento da sutura em cm³ (1ml para cada cm³) ao invés de se calcular na dose de 4mg/kg.

4.4.1. Analgesia adicional

Foi necessário recorrer a analgesia adicional em 36% dos animais do grupo B logo após a recuperação anestésica. Os animais submetidos a este tipo de analgesia foram incluídos no estudo. A avaliação da dor após a recuperação anestésica nestes pacientes resultou num valor elevado: as médias ± desvio padrão de pontuação da escala de dor no momento que necessitaram de analgesia foi de 12,25± 3,4. Para proporcionar maior conforto e respeitar o bem-estar dos pacientes recorreu-se a analgesia adicional com morfina® (B Braun, Barcarena, Portugal) na dose de 0,2 mg/kg. Nenhum dos animais do grupo BL demonstrou desconforto suficiente para requerer este tipo de analgesia.

4.5. Medições pré e pós-operatórias

4.5.1. Avaliação da dor pela EDUM

Para avaliar o grau de dor entre o grupo B e o grupo BL, compararam-se os resultados da pontuação na escala de dor em cada hora de avaliação (Gráfico 2), assim como os valores máximos, mínimos e médios para cada indivíduo de cada grupo (Gráfico 3). Como forma de facilitar a apresentação dos resultados, as pontuações máximas, mínimas e o valor p, calculado com o teste t Welch's, nos dois grupos são apresentados na tabela 14.

Tabela 14 – Média, máximo, mínimo e o valor p calculado pelo teste t Welch's na EDUM nos dois grupos.

Período de observação		Média	Valor p	Máximo	Mínimo
T0	Grupo B	3,73±1,35	0,6448	6 (9%)	2 (18%)
	Grupo BL	4 ± 1,22		6 (11%)	3 (55%)
T1	Grupo B	7,91±4,64	0,2919	15 (18%)	2 (18%)
	Grupo BL	6,22± 1,92		9(11%)	3(11%)
T2	Grupo B	7,55±4,27	0,3904	15 (18%)	2 (9%)
	Grupo BL	6,22±2,33		10 (11%)	2(11%)
T3	Grupo B	8,09± 3,91	0,1131	15 (18%)	2 (9%)
	Grupo BL	5,78±2,11		9 (11%)	2 (11%)
T4	Grupo B	7,91±3,59	0,2392	14 (9%)	3(27%)
	Grupo BL	6,33±2,12		9 (22%)	3 (11%)
T48	Grupo B	5,22±2,49	0,1677	9(18%)	3 (27%)
	Grupo BL	4 ± 1,22		6 (22%)	3 (44%)

Gráfico 2 - Comparação entre as médias de pontuação da escala de dor do GB (buprenorfina) e o GBL (buprenorfina + lidocaína).

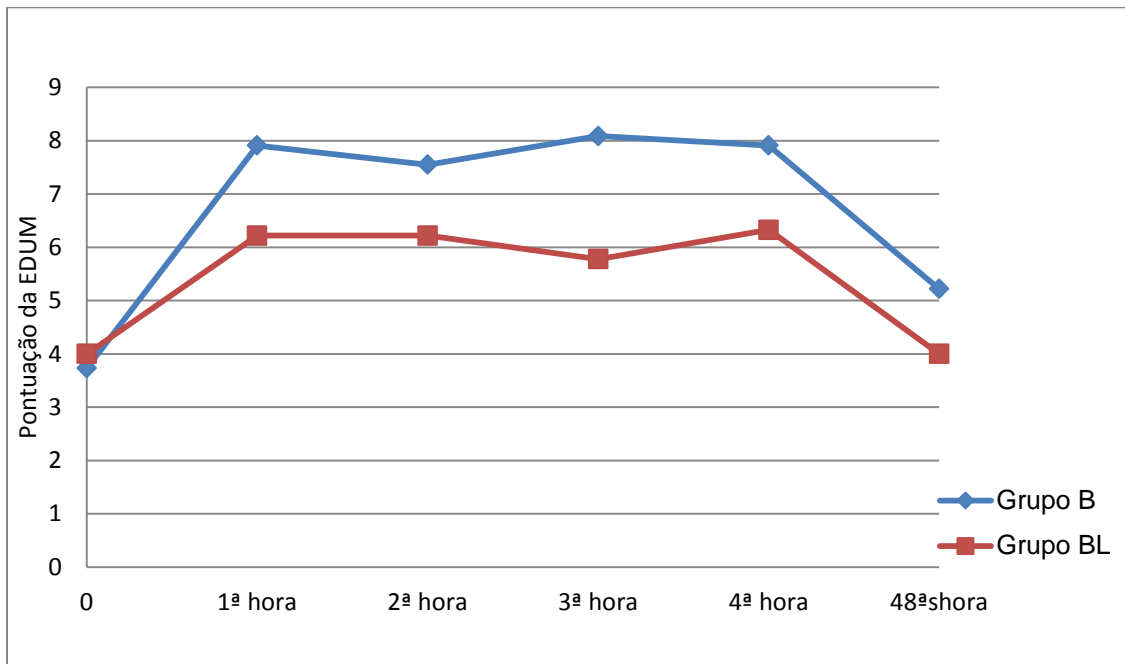
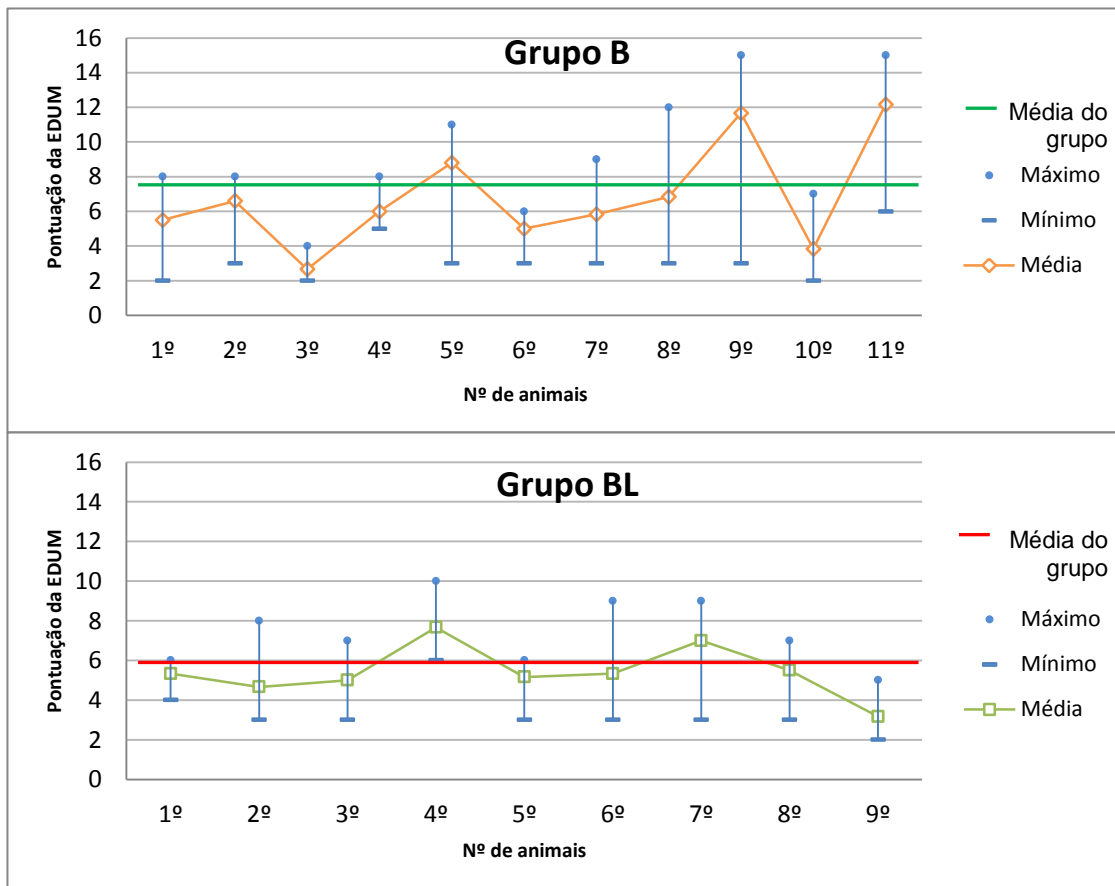


Gráfico 3 - Comparação entre a pontuação mais alta, mais baixa e a média entre o grupo B e o grupo BL para cada animal.



- Comparação dos valores da escala de dor nos dois grupos no mesmo período de avaliação:

- O grupo B obteve valores superiores aos do grupo BL em todos os períodos, excepto em T0. Apesar disso, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, pois recorrendo ao teste t Welch's, em todos os períodos de observação, obteve-se $p > 0,05$ (tabela 14).

- No gráfico 2 observa-se que os valores do grupo BL são mais homogéneos do que os do grupo B e que a média da pontuação da escala de dor no grupo B (6,81) é superior à do grupo BL (5,43).

- Comparação dos diferentes períodos de observação no mesmo grupo:

- Recorrendo aos teste de comparações múltiplas Tukey.Kramer também não se obtiveram diferenças significativas nos diferentes períodos de observação no mesmo grupo, pois no grupo B em todos os períodos obtiveram um $q < 4.163$ (se $q > 4.163$, então $p < 0,05$) e no grupo BL o $q < 4.204$ (se $q > 4.204$, então $p < 0,05$).

4.5.1.1. Avaliação da dor por categoria da EDUM

Com o objectivo de se analisar com mais pormenor a escala utilizada, as médias da pontuação atribuído a cada categoria são apresentadas na tabela 15.

Tabela 15 - Média da pontuação por categoria

Categorias da EDUM		Horas de Observação					
		T 0	T 1	T 2	T 3	T 4	T 48
1. Fisiológicas	Grupo B	0,73	3,18	2,91	3,36	3,18	1,22
	Grupo BL	0,67	2,44	2,22	1,89	1,89	0,75
2. Resposta à Palpação	Grupo B	0,18	0,45	0,27	0,27	0,27	0,22
	Grupo BL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3. Actividade	Grupo B	0,91	0,91	1,00	1,09	1,18	1,11
	Grupo BL	1,00	0,56	0,89	0,89	1,00	1,00
4. Estado Mental	Grupo B	1,18	1,18	1,36	1,36	1,36	1,22
	Grupo BL	1,00	1,22	1,11	1,11	1,11	1,11
5. Postura	Grupo B	0,91	0,73	0,91	1,00	0,82	1,00
	Grupo BL	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
6. Vocalização	Grupo B	0,00	1,09	0,91	0,91	1,09	0,22
	Grupo BL	0,33	1,00	1,00	1,00	1,22	0,33

4.5.1.1.1. Parâmetros fisiológicos

Relativamente aos parâmetros fisiológicos o grupo BL apresentou uma menor pontuação, em todas as horas de observação, comparativamente ao grupo B. No entanto, quando se recorreu ao teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer, constatou-se que essas diferenças não eram significativas, pois em todos os períodos de observação o $q < 4,733$ (se $q < 4,733$, então $p > 0,05$).

4.5.1.1.2. Reacção à palpação

Os resultados da categoria 2 (reacção à palpação) da escala EDUM foram baixos, apesar de a pontuação total da dor para o mesmo animal não o ser. No entanto constatou-se que o grupo B obteve uma maior pontuação do que o grupo BL, não sendo essa diferença significativa ($p = 0,8054$).

4.5.1.1.3. Actividade, estado mental e postura

Na análise estatística com o teste de análise de variância ANOVA, constatou-se que não existiam diferenças significativas entre grupos nos diferentes períodos de observação nas categorias três ($p = 0,7131$), quatro ($p = 0,9716$) e cinco ($p = 0,834$). Porém, o grupo B, na categoria três, obteve uma média de um em T2 e superior a um em T3, T4 e T48, enquanto que no grupo BL o valor médio de um apenas se verificou em T0, T4 e T48 (Tabela 15).

4.5.1.1.4. Vocalização

A categoria seis (vocalização) apresentou valores médios discordantes com os resultados médios totais da EDUM, pois apesar das diferenças entre grupos não serem significativas ($p = 0,2134$), o grupo BL apresenta valores superiores aos do grupo B. No grupo BL os valores médios foram iguais ou superiores a um em todos os períodos de observação excepto em T0 e T48, enquanto no grupo B apenas em T1 e T4 se obtêm valores acima de um.

4.5.2. Colheita de amostras para doseamento de cortisol

Ao analisar individualmente os valores nos dois grupos observou-se que 10 dos 11 animais do grupo B apresentam valores de cortisol mais altos em T1 do que em T0 e que em apenas 2 dos 9 animais do grupo BL se observava essa situação (tabela 16 e 17).

Tabela 16 - Doseamento do cortisol individual no grupo B

Identificação	Doseamento de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	
	T0	T1
1(Ziggy)	3,8	9,8 \uparrow
2(Nina)	3,8	6,2 \uparrow
3(Pantufa)	2,7	8,8 \uparrow
4(Nina)	3,7	2,6
5(Becas)	9,4	11,3 \uparrow
6(Maresia)	2,8	4 \uparrow
7(Meggy)	2,6	7,9 \uparrow
8(Quitéria)	3,9	4 \uparrow
9(Bibi)	3,7	14 \uparrow
10(Bu)	4,9	9,3 \uparrow
11(Nana)	6,7	8,5 \uparrow

\uparrow - Valores em T1 superiores a T0

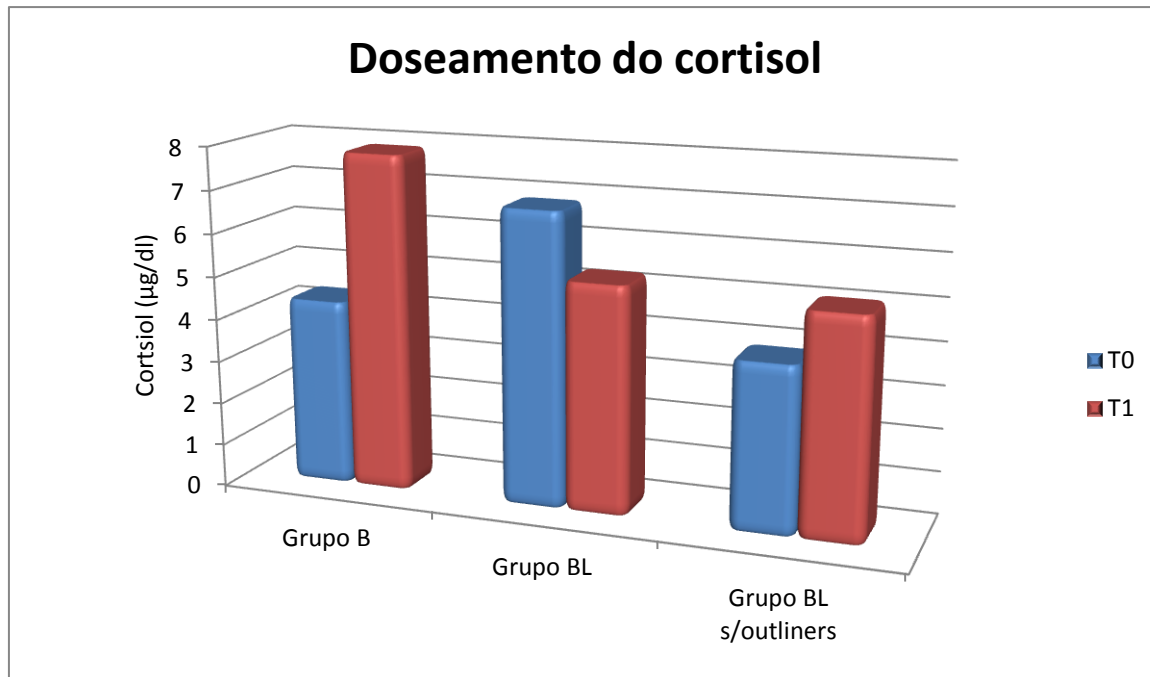
Tabela 17 - Doseamento do cortisol individual no grupo BL.

Identificação	Doseamento de cortisol ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	
	T0	T1
1(Cuca)	18,2	5,8
2(Lady)	<1	<1
3(Nicole)	3,3	8,9 \uparrow
4(Rosinha)	9,3	12,9 \uparrow
5(Luna)	16,3	6,2
6(Sacha)	4,2	3,8
7(Milú)	5,1	5,1
8(Ginga)	1,2	<1
9(Eva)	3	3

\uparrow - Valores em T1 superiores a T0

Pode-se observar, no gráfico 4, que os valores médios do doseamento de cortisol em T0 e T1 no grupo B diferem do grupo BL.

Gráfico 4 - Doseamento do cortisol no grupo B, grupo BL e grupo BL sem os “outliners”.



Na análise estatística destes resultados recorreu-se ao teste t Welch's e a um teste t para dados emparelhados.

- Comparação dos valores do grupo B e BL no mesmo período de avaliação:

- Em T0, o valor médio de cortisol no grupo BL ($6,84 \pm 6,4$) foi superior ao do grupo B ($4,36 \pm 2,03$), não havendo porém diferenças estatisticamente significativas ($p=0,2928$).

- Analogamente, em T1, o valor do grupo BL ($5,30 \pm 3,81$) foram inferiores aos do grupo B ($7,86 \pm 3,42$), não sendo esta diferença significativa ($p=0,1386$).

- Comparação dos valores em T0 e T1 no mesmo grupo:

- No grupo B, o cortisol sérico aumentou significativamente de T0 para T1 ($p= 0.0055$).

- No grupo BL, o cortisol diminuiu de T0 para T1, mas esta diminuição não foi estatisticamente significativa ($p= 0.4552$).

Em T0, os valores aumentados de cortisol no grupo BL devem-se sobretudo a 2 animais (animal nº1 e nº 5) que podem ser considerados como outliers. O valor médio de cortisol neste grupo em T0 foi de $6,84 \pm 6,4$ e os valores para animal nº1 e nº 5 foram de, 18,2 e de 16,3, respectivamente. Retirando estes animais do grupo a média em T0 ($3,88 \pm 2,81$) seria insignificativamente inferior ($p= 0.2208$) de T1 ($5,1 \pm 4,38$), ao contrário do que acontecia com os outliers inseridos na amostra (gráfico 4).

Mesmo sem estes outliers continua a observar-se em T1 uma diminuição estatisticamente não significativa dos valores do grupo BL em relação ao grupo B ($p=0,1887$).

4.5.3. Correlação entre a avaliação da dor pela EDUM e o doseamento de cortisol

Os valores dos diferentes métodos de avaliação demonstraram uma fraca correlação positiva em T0, quer no grupo B ($r=0.1495$; $p= 0.6608$) como no grupo BL ($r= 0.2727$; $p=0.4778$), e em T1, quer no grupo B ($r= 0.2881$; $p=0.3904$) como no grupo BL ($r= 0.2831$; $p=0,4604$).

4.6. Follow up

No período de avaliação T48 o estado da ferida cirúrgica e o estado geral do animal foram avaliados.

Às 48 horas após a cirurgia, nenhum animal apresentava deiscência da sutura e apenas o animal nº 8 do grupo BL apresentava exsudado inflamatório em dois pontos da sutura na região inguinal, para o qual foi prescrito bromelaína (Ananase ®, DELTA, Massamá, Portugal) até eliminação do exsudado. Ao décimo dia pós cirúrgico, a Ginga (animal nº8 do grupo B) tinha lambido a sutura da região torácica até à região inguinal e apresentava-se com edema na região torácica, no membro pélvico e com os bordos cutâneos a necrosar. Foi prescrito amoxicilina + ac. Clavulânico (12,5mg a 25mg/kg) e metronidazol (15 a 25 mg/Kg) e ao 19º dia pós-cirúrgico, a sutura estava a cicatrizar favoravelmente.

Ao 10º dia pós-cirúrgico o animal nº 7 do grupo B também lambeu a sutura mas com uma nova prescrição de amoxicilina + ác. Clavulânico e pensos impregnados com mel a situação evoluiu satisfatoriamente, removendo-se os pontos 11 dias depois.

Tanto o animal nº 3 como nº 7 do grupo BL tiveram dificuldades de cicatrização na zona mais caudal da sutura (zona inguinal). No animal nº 3 foi também prescrito amoxicilina + ác. Clavulânico durante 8 dias e no animal nº 7 apenas limpeza da sutura com betadine e aplicação de pomada cicatrizante de dexpantenol e o cloridrato de cloro-hexidina (Bepanthe Plus ®, Bayer), o que foi suficiente para promover a cicatrização.

Após remoção dos pontos cutâneos verificou-se reacção ao fio de sutura interno em dois animais pertencentes ao grupo BL. O animal nº 2 apresentava na zona da sutura líquido sero-sanguinolento e o animal nº 4 apresentava escoriações secundárias a prurido na zona da sutura. Neste último animal foi prescrito carprofeno durante 6 dias e limpeza da zona com betadine, resolvendo assim a reacção aos pontos internos.

5. Discussão

5.1. Animais envolvidos no estudo e critérios de inclusão

Os animais incluídos no estudo eram animais com indicação cirúrgica para mastectomia e pertencentes à espécie *Canis familiaris*.

A mastectomia foi a cirurgia escolhida para a comparação dos dois protocolos analgésicos porque é uma cirurgia que tem uma boa casuística no hospital escolar e porque é considerada uma cirurgia dolorosa (dor moderada a grave). O elevado grau de dor que esta cirurgia pode representar para os animais torna o estudo ainda mais útil, porque representa investigação adicional sobre o controlo da dor em cirurgias mais dolorosas.

A espécie *Canis familiaris* foi escolhida porque a avaliação da dor não é tão subjectiva como nos gatos, são mais fáceis de abordar e não são tão sensíveis a ambientes estranhos. A colheita de 6 ml de sangue, em cada animal (T0 e T1), necessária para o doseamento de cortisol, também é mais fácil nesta espécie.

5.1.1. Grupo controlo

A média de idade neste grupo foi $10.18 \pm 2,9$ anos o que corresponde ao esperado, visto que, a mastectomia é uma das cirurgias mais prevalentes em cadelas de idade mais avançada (Nakagawa et al, 2007).

Outros estudos, que também avaliam a eficácia de bloqueios anestésicos locais em diversas cirurgias, incorporam um grupo de animais em que se realiza infiltração de NaCl na área cirúrgica a bloquear (Myrna, Bentley, & Smith, 2010; Carpenter et al, 2004; Courtney, Heather, e Eric, 2010). Apesar de poucos estudos investigarem as complicações secundárias à administração de AL, há evidências de que estes podem afectar a cicatrização da ferida cirúrgica devido aos efeitos tóxicos no músculo e aos seus efeitos anti-inflamatórios (Courtney et al, 2010). Courtney e colegas, (2010) verificaram no seu estudo que as complicações na ferida cirúrgica pertenciam aos grupos em que houve infiltração quer de NaCl (0,9%) quer de bupivacaína (na dose de 2mg/kg). Este facto pode indicar que tanto a bupivacaína como o NaCl afectam a cicatrização da ferida cirúrgica ou que estas ocorrem devido à injeção infiltrativa em si. Na reacção à palpação da EDUM do presente estudo, poucos animais foram pontuados mas seria importante ter incorporado outro grupo de controlo que corresponderia à infiltração local de NaCl para se poder associar a dor com a administração infiltrativa em si, ao AL ou ao NaCl. Apesar de o hospital escolar da FMV/UTL ter uma casuística importante deste tipo de cirurgia, o curto período de tempo necessário para a realização do estudo não permitiu a incorporação desse 3º grupo controlo.

5.1.2. Grupo de estudo

A média de idade no grupo B, foi de $11 \pm 2,33$ anos, o que corresponde ao esperado.

O número de animais incluídos nos dois grupos foi diferente. Inicialmente, foi estipulado que o estudo iria incluir onze animais em cada grupo. A fim de obter as amostras para o doseamento de cortisol, após a obtenção do soro, os eppendorfs eram identificados e armazenados à temperatura de congelação. No entanto, quando se procedeu à confirmação do número de amostras, constatou-se que faltavam quatro amostras de dois animais (2 x (soro T0 e T1)) do grupo BL e por essa razão é que este grupo só incluiu 9 animais.

5.1.3. Tamanho da amostra

O curto período de tempo necessário para a realização do estudo e o extraviamento de duas amostras no grupo BL não permitiu a incorporação de mais animais em cada grupo. Por estes motivos a amostra é menos significativa, podendo ser uma das razões pelas quais não se observaram diferenças significativas entre os valores da avaliação da dor pela EDUM e do doseamento de cortisol nos diferentes grupos.

5.2. Técnica cirúrgica de uma mastectomia unilateral

A técnica cirúrgica utilizada neste estudo foi a mastectomia unilateral parcial ou total. A técnica cirúrgica efectuada nos diferentes animais foi influenciada pelo tamanho da massa, pela localização e pela preferência do cirurgião. Assim, a mastectomia unilateral parcial foi realizada em animais que apresentavam massas isoladas e de pequenas dimensões em glândulas cuja drenagem linfática não suscitava qualquer dúvida, pois quando estão localizadas na glândula 3 a técnica cirúrgica recomendada é a mastectomia unilateral total (Hedlund, 2007).

Mesmo quando o animal apresentava neoplasias mamárias em ambas as cadeias mamárias, a mastectomia unilateral era a opção escolhida face à mastectomia bilateral. Segundo Hedlund, (2007), a aproximação dos bordos cutâneos é mais difícil numa mastectomia bilateral, sendo aconselhável duas mastectomias unilaterais intervaladas em 4 semanas quando o animal apresenta neoplasias em ambas as cadeias mamárias. Além disso, o grau de dor associada a uma mastectomia bilateral é maior devido à grande tensão exercida na pele, à grande ferida cirúrgica resultante e ao maior número de complicações no pós-cirúrgico que podem surgir.

5.3. Cirurgias adicionais

Seis dos animais admitidos no estudo (cinco do Grupo B e um do Grupo BL) foram submetidos a cirurgias adicionais para além da mastectomia. Os animais pertencentes ao grupo B foram submetidos a maior número de cirurgias e esse tipo de cirurgias provocam dor média a moderada (exérese de lipoma, extracção dentária, hérnia inguinal, OVH) ou dor moderada a grave (ablação do pavilhão auricular) (Mathews, 2000). Este facto pode ter contribuído para que os valores médios da EDUM em todos os momentos de observação no

grupo B, fossem superiores às do grupo BL (excepto em T0) e que o doseamento de cortisol fosse significativamente superior no grupo B em T1 relativamente a T0. De acordo com o gráfico 3, dois (animal 5 e 9 do grupo B) dos quatro animais com pontuação máxima mais alta foram submetidos a cirurgias adicionais. Estes animais foram sujeitos a um maior grau de dor, pois as cirurgias em questão foram, para o 5º animal, ablação total do pavilhão auricular (dor moderada a grave) e para o 9º, hérnia inguinal e OVH. Logo, a avaliação da dor feita pela EDUM está de acordo com a dor que seria de esperar nestes animais.

É preciso também salientar que o 10º animal do grupo B e o 7º no grupo BL também foram submetidos a cirurgias adicionais (OVH), mas demonstraram conforto analgésico no pós-cirúrgico. Este facto pode ser justificado pela variabilidade individual na resposta à dor (Mogil, 2000; Myra et al, 2010).

5.4. Protocolo analgésico

Como acima mencionado, no momento da indução, foi administrado midazolam (0,25mg/kg) ao animal nº 5 do grupo B, pois estes animal apresentava um risco anestésico acrescido, devido ao sopro cardíaco cardíaco grau IV-V. Devido ao pós-cirúrgico da ablação do pavilhão auricular secundário a um sarcoma histiocítico ulcerado, foi-lhe adicionado metronidazol (15-25 mg/kg) na antibioterapia prescrita.

Relativamente ao grupo BL, devido à idade avançada do animal nº 7, o cirurgião pré-medidou-o com metilprednisolona (Solu-Medrol®, Pfizer) na dose anti-inflamatória de 0,5 a 1mg/kg em vez de carprofeno. A dose de lidocaína a infiltrar neste animal também foi alterada para 1ml/cm³ devido a preferência do cirurgião. Este animal poderia ter sido excluído no estudo, pois foi submetido a um protocolo diferente do que o anteriormente estipulado. No entanto, devido ao número reduzido de animais no grupo BL, foi decidido que os resultados da avaliação da dor deste animal seriam tidos em consideração

Segundo Gaynor e Mama, (2008), a anestesia local infiltrativa linear pode ser realizada antes da incisão cirúrgica ou após a cirurgia mas antes do encerramento da ferida cirúrgica. No entanto, a mesma anestesia neste estudo, foi realizada após finalização da sutura, de forma a evitar uma maior irritação tecidual secundária ao AL que podesse prejudicar o acto cirúrgico (Figura 12).

Porém, não podemos ignorar a forma como é feita a sensibilização do SNC e que existem alterações na forma como esta pode ser processada e interpretada. Por estas razões, Waterman-Pearson, (1999) afirma que é mais eficaz prevenir ou atenuar a intensidade do estímulo doloroso.

Outro factor importante a ter em conta é o pH ácido dos tecidos inflamados quando se procede à infiltração de lidocaína, porque quando se administram AL neste pH, a penetração do anestésico na parede celular ou nas lipoproteínas membranares torna-se mais difícil, pois apenas a forma básica consegue entrar na parede celular (Webb & Pablo, 2009).

Em suma, o grupo BL pode não ter beneficiado de todas as potencialidades da anestesia local infiltrativa pelo facto de esta se ter realizado após a lesão tecidual e pela dificuldade de penetração do AL neste tecido inflamado. Estes factos podem justificar a ausência de diferenças significativas entre as avaliações da dor dos dois grupos do estudo.

5.4.1. Analgesia adicional

A analgesia adicional foi mais influenciada pelo facto de estes animais realizarem cirurgias adicionais e pela avaliação individual do que pela pontuação da EDUM. Num estudo realizado por Shih, e colaboradores (2008), que pretendia comparar os efeitos analgésicos de administração isolada de buprenorfina a 0,02mg/Kg IM (Grupo A) e de carprofeno 4mg/kg IM (Grupo B) e da sua combinação (Grupo AB) em cadelas submetidas a OVH, também tiveram em maior consideração a avaliação individual de cada animal do que a pontuação da escala de dor. Nos estudos de Carpenter e colaboradores, (2004) e de Giordano e colaboradores, (2010), o valor médio da escala de dor utilizada (VAS, SDS, SDN) é a referência para administração da analgesia adicional. No estudo de Courtney e colegas (2010) foi estipulado o valor 10 da forma abreviada EDCG (0-24) como referência para administração de analgesia adicional.

A escala de dor utilizada no presente estudo (EDUM) tem como pontuação máxima 28 e a média da pontuação para os animais que necessitaram de analgesia adicional foi de $12,3 \pm 3,4$.

Apesar do valor médio obtido na pontuação da escala de EDUM dos animais em que foi administrada analgesia ter sido menor que 14 (valor médio da EDUM), o facto de não se ter estipulado um valor fixo a partir do qual se considerava necessário analgesia adicional, pode ter influenciado o número de animal que foram submetidos a esta analgesia, porque dois animais do grupo BL, em T1 obtiveram valores superiores que um dos animais do grupo B que levou analgesia adicional. Porém, também é preciso ter em conta que para decidir qual a melhor terapêutica a utilizar, a avaliação individual geral do paciente é mais importante do que o resultado obtido na escala de dor (Mathews, 2000).

O facto de quatro dos onze animais (36%) do grupo B terem necessitado de analgesia adicional também pode ser explicado por não se ter realizado o bloqueio anestésico local.

5.5. Medições pré e pós-operatórias

5.5.1. Avaliação da dor pela EDUM

5.5.1.1. Escala de dor EDUM

A EDUM foi a escala escolhida no presente estudo para avaliar a dor pós-operatória em ambos os grupos por ser apropriada, completa no período pós-operatório e conseguir diferenciar os efeitos anestésicos dos efeitos da cirurgia, apresentando uma excelente

concordância entre observadores (Firth & Haldane, 1999). Num estudo realizado por Azevedo (2009), que compara as classificações obtidas pela EDCG e pela EDUM no pós-operatório imediato nas mesmas cirurgias, conclui-se que ambas as escalas conseguem apresentar um valor que poderá ser considerado relevante para a presença ou ausência de dor. Ainda nesse estudo, quando se considera os limites máximos e mínimos de cada escala, verifica-se que as diferenças das médias totais obtidas não são estatisticamente significativas.

A maioria dos estudos consultados utilizam duas escalas para avaliação da dor pós-operatória (Giordano et al., 2010; Shih, et al., 2008; Carpenter et al., 2004). A utilização de duas escalas na avaliação da dor está relacionada com a subjectividade da avaliação da dor e o facto de se utilizar mais que uma escala pode dar mais credibilidade aos resultados obtidos quando os valores das escalas estão em concordância (Shih, et al 2008). Mesmo quando os resultados das diferentes escalas não são coincidentes, pode optar-se por dar mais importância aos resultados de uma das escalas, após discussão dos casos. No estudo de Carpenter et al (2004), que procurou comparar a analgesia produzida por bupivacaína (grupo BUP) e por lidocaína (grupo LID) quando administradas por via intraperitoneal (IP) ou incisional, os resultados obtidos pelas diferentes escalas não foram coincidentes. Com a EVA obteve-se diferenças mais significativas entre os grupos do que com a EDUM. Estas diferenças nos resultados nas diferentes escalas só reforça a ideia que a avaliação da dor é muito difícil e subjectiva. Em conclusão, o autor menciona que a EVA, neste estudo, contribuiu para as decisões terapêuticas, enquanto que a EDUM não.

A avaliação individual da dor do animal foi mais útil na detecção da necessidade de analgesia adicional do que a avaliação da dor pela escala de dor utilizada. Este facto pode ter sido influenciado pela falta de outra escala, pois esta podia ter detectado o aumento de desconforto que a EDUM não foi capaz. Devido à logística do internamento do hospital e às actividades paralelas associadas ao estágio curricular, não foi possível complementar este estudo com o uso de outra escala de dor.

5.5.1.2. Resultados da avaliação da dor pela EDUM entre os grupos

Apesar das pontuações médias em todos os períodos de observação (excepto T0) no grupo B serem superiores aos do grupo BL, estas diferenças não foram significativas. No entanto, os resultados do presente estudo estão de acordo com outros recentemente realizados que procuram determinar se há um real benefício analgésico na infiltração de AL. No estudo de Carpenter e colaboradores (2004) que procurou comparar a analgesia produzida por bupivacaína 0,75% (grupo BUP, na dose de 4,4 mg/kg) e por lidocaína 2% (grupo LID, na dose de 8,8mg/kg) quando administradas por via intraperitoneal (IP) ou incisional em cadelas submetidas a OVH, só se observaram diferenças significativas na média dos valores da EVA entre o grupo controlo (NaCl) e o grupo LID às 0,5 h. O autor refere que há

uma tendência geral para que o grupo LID obtenha valores mais baixos na escala de dor do que o grupo controlo, porque 70% dos animais do grupo SAL receberam analgesia adicional, enquanto que no grupo LID apenas 40% receberam analgesia adicional.

Apesar das evidências do benefício analgésico dos AL's em diversas cirurgias (Carpenter et al, 2004; Myrna, Bentley & Smith, 2010; Carreira, Costa, Mendes & Azevedo, 2009), Courtney e colegas, (2010) demonstraram que não houve benefício analgésico pós-operatório na infiltração de bupivacaína pré e pós-incisional em cães submetidos a ovariectomia (OVH). No entanto, os autores referem que o uso perioperatório de AINE'S e de opióides em diferentes tempos em todos os grupos do estudo podem ter influenciado tais resultados. Savvas e colaboradores (2008) demonstraram que existia diminuição da necessidade de administração de analgesia adicional quando se realizava infiltração pré-incisional de bupivacaína em pacientes submetidos a celiotomias, que eram apenas pré-medicados com uma dose de opióides, possibilitando assim a observação das diferenças entre a avaliação dos níveis de dor entre os grupos controlo e os submetidos à infiltração de bupivacaína.

Carreira e colaboradores (2009) descreveram diferenças significativas em M1 (24h), M2 (72h) e M3 (10º dia pós cirúrgico) nos valores médios da EDUM, entre o grupo submetido à infiltração de lidocaína (GL) e o que não foi submetido (GS) em 60 cadelas mastectomizadas previamente medicadas com morfina (0,5 mg/kg) e carprofeno (4mg/kg). Neste estudo os valores médios para o GL para M1, M2 e M3, foram respectivamente de 9.75 ± 3.09 , 7.33 ± 1.52 e 3.33 ± 2.08 e para o GS foram de 15.6 ± 3.05 , 12.6 ± 1.52 e 6.33 ± 5.03 . Apesar de os períodos de avaliação do presente estudo serem diferentes do estudo referido e da amostra deste ser mais significativa (n=60), se se compararem os valores médios da pontuação da EDUM dos dois estudos pode constatar-se que o protocolo analgésico usado no presente estudo apresenta valores médios inferiores (Gráfico 2). Este facto pode ser explicado pela maior duração de acção da buprenorfina em comparação com a morfina e, apesar de esta ser considerado um agonista parcial, é 30 vezes mais potente do que a morfina (Kukanich & Papich, 2009).

Em todos os artigos consultados e já citados o observador/avaliador não tinham conhecimento do grupo a que o animal pertencia a fim de evitar influências na avaliação da escala de dor. No presente estudo, tanto o observador como os cirurgiões tinham conhecimento a que grupo o animal pertencia e este facto, mesmo que inconscientemente, pode ter influenciado os resultados.

5.5.1.3. Avaliação da dor por categoria da EDUM

5.5.1.3.1. Parâmetros fisiológicos

Apesar de alguns autores defenderem que os parâmetros fisiológicos não são fidedignos na avaliação da dor pós-operatória (Hansen, et al., 1997; Smith, et al., 1999; Mathews, 2000), o

grupo B apresenta uma menor pontuação na categoria um em todas as horas de observação comparativamente ao grupo BL, apesar dessas diferenças não serem significativas. Essas diferenças devem-se sobretudo à dilatação pupilar e salivação.

Num estudo que procurava relacionar os parâmetros fisiológicos com a dor clínica em animais submetidos a cirurgia (ortopédica e tecidos moles), animais clinicamente doentes e em animais livres de dor, constatou-se que só a dilatação pupilar estava associada à dor nos animais submetidos a cirurgia. Porém, a avaliação da dilatação pupilar pode estar influenciada pela intensidade da luz na sala de observação, pela idade, pela ansiedade e também pela cansaço do animal, e pode também não ser um parâmetro útil na avaliação da dor em animais hospitalizados (Holton, et al., 1998). Apesar da midríase estar mais associada aos efeitos secundários da administração de opióides nos gatos (Mathews, 2000; Lamont & Mathews, 2007), não se pode deixar de referir que os opióides podem ter sido um factor que pode ter contribuído para a dilatação pupilar (Hoffman et al, 2007).

5.5.1.3.2. Reacção à palpação

De acordo com a tabela 15, apesar de não se observarem diferenças significativas, os valores na categoria 2 correspondem a animais do grupo B. O facto de se obter alguma reacção à palpação nesse grupo pode estar relacionado com a cirurgia adicional realizada ao 7º animal (lipoma de 5cm de diâmetro caudalmente às últimas costelas) e o facto da massa tumoral do 11º animal se encontrar ulcerada, inflamada e por consequência essa área poder estar sensibilizada perifericamente (Lemke & Creighton, 2010).

Com já foi referido anteriormente, pode-se assumir que há reacção à palpação quando a área se encontra tensa ou quando o animal assume nesse momento uma posição defensiva ou agressiva. Mesmo assim, não se pode pôr de parte a hipótese de alguma destas reacções puderem ter escapado ao observador ou de os animais puderem não demonstrar o mínimo sinal de doença, porque num meio mais hostil podem ser consideradas presas mais fáceis (Waterman-Pearson, 1999).

Como foi referido na revisão bibliográfica, existem dispositivos alternativos que podem ajudar na avaliação da palpação manual. Existe um dispositivo médico (Palpometer Systems Inc, Victoria, BC, Canada) que quantifica a pressão do dedo do observador que efectua a palpação (Ko, et al., 2011) (figura 4, pág 22) ou pode realizar-se a aplicação de filamentos (Von Frey filaments) cada vez mais fortes ao redor da sutura até curvarem ligeiramente e, quando o animal reage, é registado o filamento que causou a reacção (Courtney et al ,2010).

Se no estudo em questão se tivesse tido a oportunidade de utilizar algum destes dispositivos, os resultados podiam ter sido mais expressivos nos dois grupos na avaliação da categoria 2 da EDUM.

5.5.1.3.3. Actividade, estado mental e postura

As categorias 3, 4 e 5 da EDUM, uma vez que avaliam a actividade, estado mental e postura, podem ser influenciadas pelo grau de sedação do animal, especialmente nas primeiras horas após cirurgia.

Em todos os artigos consultados, à excepção de Courtney e colegas (2010), o grau de sedação apresentado pelos animais no momento da avaliação da dor foi tido em consideração pelo recurso às escalas VAS, ECN, EVAID e a EDS (Carpenter et al, 2004; Shih et al, 2008; Giordano, et al., 2010; Wolfe et al, 2006).

Segundo Carpenter e colegas (2004), é importante avaliar o grau de sedação para determinar se os efeitos analgésicos foram secundários aos efeitos sistémicos do anestésico local. Para o mesmo autor, os comportamentos relacionados com dor podem ser interpretados como comportamentos associados à sedação. No caso da EDUM, esta interpretação pode acontecer ao atribuírem a pontuação 0 na categoria três (Actividade) aos animais que se encontram a dormir ou semiconscientes ou no caso da categoria cinco (Postura), aos animais que estejam em decúbito lateral (tabela 15). Na análise estatística constatou-se que não existiram diferenças significativas entre grupos nos diferentes períodos de observação na categoria 3, 4 e 5. Porém, o grupo B na categoria 3 obteve uma média de 1 em T2 e superior a 1 em T3, T4 e T48, enquanto que no grupo BL o valor médio de 1 apenas se verificou em T0, T4 e T48 (tabela 15). Estas diferenças podem estar relacionadas com o grau de sedação, e não com a dor ou ausência desta. Por isso, neste estudo devia ter-se avaliado o grau de sedação através de uma das escalas acima referidas, mas tal não foi possível devido às mesmas razões pelas quais não se recorreu a uma segunda escala de dor.

5.5.1.3.4. Vocalização

A categoria seis (vocalização) apresentou valores médios discordantes com os resultados médios totais da EDUM, pois apesar das diferenças entre grupos não serem significativas ($p= 0,2134$), o grupo BL apresenta valores superiores aos do grupo B. Como referido anteriormente, estes resultados podem estar influenciados pela dor, medo, delírio induzido pela anestesia (Conzemius, et al., 1997), aumento da ansiedade e desconforto (Mathews, 2000).

5.5.2. Doseamento de cortisol

- Comparação entre os valores do grupo B e BL

Em T0, os valores aumentados de cortisol no grupo BL devem-se sobretudo a 2 animais (animal nº1 e nº 5) que podem ser considerados como “outliners”. O valor médio de cortisol

neste grupo em T0 foi de $6,84 \pm 6,4$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ e os valores para animal n^o1 e n^o 5 foram de, 18,2 e de 16,3, respectivamente. Retirando estes animais do grupo a média em T0 ($3,87 \pm 2,81$) seria inferior à de T1 ($5,1 \pm 4,4$) (gráfico4).

O facto do animal n^o5 apresentar valores tão díspares em relação à média pode estar relacionado com a diabetes mellitus que este apresenta. Como se sabe, a secreção de glucocorticóides está relacionada com a resistência à insulina e outras complicações metabólicas como hipertensão, obesidade, hiperlipidémia e hiperglicémia. A presença e o número de complicações crónicas da diabetes mellitus tipo 2 (neuropatia silenciosa, nefropatia, retinopatia, obesidade) pode estar associada com a actividade do eixo HHA e com a secreção de cortisol (Chiodini, et al., 2007). No estudo realizado por Chiodini et al, (2007), a relação entre o aumento de cortisol e as complicações inerentes à diabetes mellitus era significativa.

O animal em questão deveria ser alvo de outros exames complementares a posteriori afim de se investigar este aumento de cortisol em T0, pois uma alteração metabólica subjacente assintomática ou interpretada como diabetes mellitus podia estar por de trás deste aumento de cortisol, nomeadamente hiperadrenocorticismo.

- Comparação dos valores em T0 e T1 no mesmo grupo:

O aumento significativo do cortisol sérico no grupo B do T0 para T1 pode estar relacionado com a resposta à dor pela ausência de anestesia local. No grupo BL, ao contrário do grupo B, os valores de cortisol diminuíram de T0 para T1. Não se pode deixar de referir que os animais do grupo B foram sujeitos a um maior número de cirurgias adicionais, comparativamente ao grupo BL, sendo este factor importante para explicar o aumento significativo do cortisol sérico neste grupo.

A utilização do doseamento de cortisol para verificar a eficácia analgésica de diferentes protocolos é muito utilizada em grandes animais. A diminuição dos níveis de cortisol secundariamente à administração de anestésicos locais está comprovada em bovinos (Fisher, Crowe, Alonso de la Varga, & Enright, 1996; Stafford, Mellor, Todd, Bruce & Ward, 2002) e em humanos (El-Tahan, Warda, Diab, Ramzy, & Matter, 2009).

Segundo Stilwell (2009) e Stafford e colegas (2002), a diminuição do cortisol é mais evidente quando o anestésico local é associado a um AINE. No presente estudo, a diminuição dos valores de cortisol está associada a uma estratégia analgésica multimodal (buprenorfina e carprofeno) complementada com anestesia local.

Ao contrário do que se verifica nos resultados da EDUM do grupo B, os valores de cortisol são significativamente diferentes de T0 para T1. As propriedades anti-inflamatórias

associadas ao cortisol podem ter contribuído para o facto de os resultados da EDUM do grupo B não terem sido significativamente diferentes (Stilwell, 2008).

Os resultados do doseamento de cortisol corroboram o facto de a anestesia infiltrativa com lidocaína ter providenciado maior analgesia aos animais mastectomizados.

5.6. Follow up

Às 48 horas após cirurgia, apenas o animal nº 8 do grupo BL se apresentava com exsudado inflamatório em dois pontos da sutura na região inguinal. Ao décimo dia pós cirúrgico (10º dia) devido ao traumatismo por lambedura da região torácica até à região inguinal, o mesmo animal, apresentava-se com edema na região torácica, no membro pélvico e com os bordos cutâneos a necrosar. Apesar do traumatismo da sutura por parte do animal estar associado a um atraso na cicatrização, não se pode deixar de referir que a imunossupressão associada a quimioterapia pode ter sido a principal causa para a presença de infecção em dois pontos às 48h.

Para além do animal referido, ao 10º dia pós-cirúrgico, mais três animais apresentaram complicações na cicatrização da sutura. O animal nº 7 do grupo B apresenta esse atraso devido à lambedura da sutura. No entanto, a dificuldade de cicatrização da sutura observada em dois animais do grupo BL (nº 3 e 7) não está relacionada com esse tipo de traumatismo. Adicionalmente, após remoção de todos os pontos externos, os animais nº 2 e nº 4 do grupo BL desenvolveram reacção aos pontos internos.

Apesar de poucos estudos investigarem as complicações secundárias à administração de AL, há evidências de que estes podem afectar a cicatrização da ferida cirúrgica devido aos efeitos tóxicos no músculo e aos seus efeitos anti-inflamatórios (Courtney et al, 2010), o que pode justificar o sucedido. Apesar de não se poder concluir que o AL possa ter contribuído para o atraso da cicatrização nestes animais, este facto realça a importância da inclusão de outro grupo controlo que corresponderia à infiltração local de NaCl, para se poder associar o atraso da cicatrização à administração infiltrativa em si, ao AL ou ao NaCl.

6. Conclusões e Perspectivas futuras

As conclusões do presente estudo podem ser resumidas em:

- Segundo as pontuações obtidas na EDUM, não se observaram diferenças significativas entre os dois protocolos analgésicos. No entanto, é importante referir que apesar de as diferenças não serem estatisticamente significativas, os valores médios da EDUM do grupo B foram superiores aos do grupo BL.
- Quando se recorreu à quantificação de cortisol sérico observou-se um aumento significativo no grupo B de T0 para T1, demonstrando que neste estudo a administração local de lidocaína foi benéfica na redução do stress pós-cirúrgico.
- A fim de concluir se existe de facto um benefício analgésico da infiltração de lidocaína na sutura cutânea em cadelas submetidas a mastectomia, deveria continuar-se este estudo de forma a seleccionar animais que constituíssem uma amostra mais significativa e homogénea, assim como incluir um grupo de controlo adicional que incorporasse a infiltração local de NaCl.

Seria interessante futuramente investigar as vantagens analgésicas associadas à utilização de um sistema de libertação contínua de AL's (Pain Buster/ON-Q) em cadelas submetidas a mastectomia. As vantagens deste sistema já foram comprovadas em cães submetidos a cirurgias associadas a dor forte a moderada e em seres humanos submetidos a mastectomia.

Bibliografia

Azevedo, P. (2009). A problemática da dor no período peri-operatório em canídeos. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa;

Bosmans, T., Doom, M., Gasthuys, F., Simoens, P., Van Ham, L., & Polis, I. (2009). Perioperative pain: physiology and pathophysiology. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*.

Carpenter, R. E., Wilson, D. V., & Evans, T. (2004). Evaluation of intraperitoneal and incisional lidocaine or bupivacaine for analgesia following ovariohysterectomy in the dog. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 31; 46-52.

Carreira, M., Costa, A., Mendes, E., & Azevedo, P. (2009). Utilização da escala de EDUM para a quantificação da dor pós-cirúrgica em canídeos do sexo feminino submetidos a mastectomia com e sem infiltração incisional com lidocaína. *Livro de Comunicações do VI Congresso da Ordem dos Médicos Veterinários* (p. 27). Centro Cultural de Belém, Lisboa: Comunicações Livres.

Casey, R. (2002). Fear and Stress. In D. Horwitz, D. Mills, & S. Heath, *Canine and Feline Behavioural Medicine* (pp. 144-153). Gloucester: BSAVA.

Chang, S.-C., Chang, C.-C., Chang, T.-J., & Wong, M.-L. (2005). Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc*, 227: 1625-1629.

Chiodini, I., Guido, A., Scillitani, A., Coletti, F., Morelli, V., Di Iembo, S., et al. (2007). Cortisol Secretion in Patients With Type 2. *Diabetes Care*, 30(1): 83-88.

Conzemius, M. G., Hill, C. M., Sammarco, J. L., & Perkowski, S. Z. (1997). Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Ass*, 210(11): 1619-1622.

Courtney, L., Heather, L., & Eric, M. (2010). Effects of infiltration of the incision site with bupivacaine on postoperative pain and incisional healing in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc*, 237: 295-401.

Desborough. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 85(1): 109-117.

Duke, T. (2000). Local and regional anesthetic and analgesic techniques in the dog and cat: Part II, Infiltration and nerve blocks. *The Canadian Veterinary Journal*, 949-52.

El-Tahan, M., Warda, O., Diab, D., Ramzy, E., & Matter, M. (2009). A randomized study of the effects of perioperative i.v. lidocaine on hemodynamic and hormonal responses for cesarean section. *Journal of anesthesia*, 23(2):215-21.

Epstein, M., Brainard, B., Mich, P., Carpenter, R., & Hawley, A. (2010). Postoperative pain management with incisional local anesthetic infiltration. *J Am Vet Med Assoc*, 237 (9): 1017-8; author reply 1018.

Firth, A. M., & Haldane, S. L. (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 214(5):651-659.

Fisher, A., Crowe, M., Alonso de la Varga, M., & Enright, W. (1996). Effect of castration method and the provision of local anesthesia on plasma cortisol, scrotal circumference, growth, and feed intake of bull calves. *Journal of Animal Science* , 74 (10) 2336-2343.

Gassel, A. D., Tobias, K. M., Egger, C. M., & Rohrbach, B. W. (2005). Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J American Veterinary Medicine Association* , 227: 1937-1944.

Gaynor, J. S., & Mama, K. R. (2008). Local and Regional Anesthetic Techniques for Alleviation of Perioperative Pain. In J. S. Gaynor, & W. W. Muir, *Handbook of veterinary pain management* (2nd ed.). (pp. 277-300). Missouri: Mosby.

Gaynor, J. S., & Muir, W. W. (2002). *Handbook of Veterinary Pain Management* (1st ed.). Missouri: Mosby.

Gamallo A, Villanua A, Trancho G and Fraile A (1983) Stress adaptation and adrenal activity in isolated and crowded rats. *Physiology Behaviour*, 36: 217-221. In: Stilwell, G.T. (2009). Pain evaluation and control after routine interventions in cattle. Tese de Doutoramento em Ciências Veterinárias. Faculdade de medicina veterinária – Universidade Técnica de Lisboa;

Giordano, T., Steagal, P., Ferreira, T. H., Minto, B. W., Sa Lorena, S. E., Brondani, J., et al. (2010). Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* , (37):357-366.

Goulart, T. F., Hamaji, A., & Kuriki, W. (2005). Anestésicos locais. *Prática Hospitalar* , nr 41.

Greco, D., & Stabenfeldt, G. (2002). Endocrinology. In J. Cunningham, & W. Saunders, *Textbook of Veterinary Physiology* (3rd ed.). (pp. 324-340). London, UK: Cunningham.

Gunthorpe, M., & Szallasi, A. (2008). Peripheral TRPV1 receptors as targets for drug development: new molecules and mechanisms. *Current pharmaceutical design* , 14(1):32-41.

Hansen, B. D., Hardie, E. H., & Carrol, G. W. (1997). Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? *Applied Animal Behaviour Science* , (51): 101-109.

Hardie, E. M., Hansen, B. D., & Carroll, G. S. (1997). Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? *Applied Animal Behaviour Science* , 111-128.

Hedlund, C. S. (2007). Surgery of the Reproductive and Genital Systems. In T. W. Fossum, *Small Animal Surgery* (2nd ed.).(pp. 610-672). Missouri: Mosby Elsevier.

Hellyer, P., Rodan, I., Downing, R., Hagedorn, J., & Robertson, S. (2007). AAHP/AAFP Pain Management Guidelines for dogs & cats. *Journal American Animal Hospital Association* , 43: 235-248.

Hoffman, S., Nelson, L., Howland, M., Lewin, N., Flomenbaum, N., & Goldfrank, L. (2007). *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill.

Holton, L., S. E., Nolan, A., Reid, J., & Welsh, E. (1998). Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract* , 39: 469-474.

Jacobs, V., & Morrison, J. (2006). Application of a locally placed anesthesia catheter for reduction of postoperative pain after mastectomy for breast cancer. *Int J Fertil Womens Med* , 51 (5) 225-9.

Klaumann, P., Wouk, A., & Sillas, T. (2008). Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science* , Vol. 13, 1 a12.

Ko, J. C., Freeman, L. J., Barletta, M., Weil, A. B., Payton, M. E., Johnson, B. M., et al. (2011). Efficacy of oral transmucosal and intravenous administration of buprenorphine before surgery for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J American Veterinary Medicine Association* , 238: 318-327.

Kukanich, B., & Papich, M. (2009). Opioids Analgesics Drugs. In J. Riviere, & M. Papiche, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (9th ed.). (pp. 301-330) Wiley Blackwell.

Lamont, L., & Mathews, K. (2007). Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, Analgesic Adjuvants. In W. Tranquilli, J. Thurmon, & K. Grimm, *Lumb and Jone's Veterinary anesthesia and analgesia* (4th ed.).(pp. 242-265). Iowa: Wiley-Blackwe.

Lascelles, B., Cripps, P., Jones, A., & Waterman, A. (1997). Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain.* , 73(3):461-71.

Lemke, K. A. (2004). Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *The Canadian Veterinary Journal* .

Lemke, K. A., & Creighton, C. M. (2010). Analgesia for Anesthetized Patients. *Topics in Companion Animal Medicine* , Vol. 25, 70-81.

Lemke, K. A., & Dawson, S. D. (2000). Local and Regional Anesthesia. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice* .

Less, P. (2009). Analgesic, antiinflammatory, antipiretic drugs. In J. Riviere, & M. Papich, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (9th ed.).(pp. 457-492). Wiley Blackwell.

Lutfy, K., & Cowan, A. (2004). Buprenorphine: A Unique Drug with Complex Pharmacology. *Current Neuropharmacology* . , 2(4): 395–402.

Mathews, K. A. (2000). Pain assessmnet and general approach to management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 729-750.

Mitch, P., & Hellyer, P. (2008). Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In J. Gaynor, & W. Muir, *Handbook of veterinary pain management* (2nd ed.).(pp. 78-109). Missouri: Mosby.

Mogil, J. S. (2000). Pain Genetics: Pre- and Post-Genomic Findings. *International Association for the Study of Pain* .

Morris, J., & Dobson, J. (2001). Gland Mammary. In J. Morris, & J. Dobson, *Small Animal Oncology* (pp. 184-191). Oxford: Blackwell Science.

Morrison, J. E., & Jacobs, V. R. (2003). Reduction or elimination of postoperative pain medication after mastectomy through use of a temporarily placed local anesthetic pump vs control group. *Zentralbl Gynakol* , (125):17-22.

Muir, W. (2008). Pain and Stress. In W. Muir, & J. Gaynor, *Handbook of veterinary pain management* (2nd ed.)(pp. 42-56). Missouri: Mosby.

Muir, W. W., & Gaynor, J. S. (2008). Pain Behaviors. In W. W. Muir, & G. J. S., *Handbook of veterinary pain management* (2nd ed.)(pp. 62-79). Mosby: Missouri.

Myrna, K. E., Bentley, E., & Smith, L. J. (2010). Effectiveness of injection of local anesthetic into the retrobulbar space for postoperative analgesia following eye enucleation in dogs. *J American Veterinary Medicine Association* , 237: 174-177.

Nakagawa, K., Miyagawa, Y., Takemura, N., & Hirose, H. (2007). Influence of Preemptive Analgesia with Meloxicam before Resection of the Unilateral Mammary Gland on Postoperative Cardiovascular Parameters in Dogs. *J. Vet. Med. Science* , 69(9): 939–944.

O'Morrow, C. (2010). Advanced dental local nerve block anesthesia. *The Canadian Veterinary Journal* , 1411-15.

Posner, L., & Burns, P. (2009). Sedative agents: Tranquilizers, alpha-agonists and related agents. In J. Riviere, & M. Papiche, *Veterinary pharmacology and therapeutics*. (9th ed.). (pp. 337-380) Wiley Blackwell.

Ramsey, I. (2008). *BSAVA Small Animal Formulary*.(6th ed.) Wales: BSAVA.

Riviere, J. F., & Papiche, M. G. (2009). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*(9th ed.). Wiley Blackwell.

Rollin, B. E. (2008). The Ethics of Pain Management. In J. S. Gaynor, & W. W. Muir, *Handbook of veterinary pain management* (9th ed.). (pp. 2-12). Missouri: Mosby.

Savvas, I., Papazoglou, L., Kazakos, G., Anagnostou, T., Tsioli, V., & Raptopoulos, D. (2008). Incisional block with bupivacaine for analgesia after celiotomy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* , 44(2):60-6.

Shih, A. C., Robertson, S., Isaza, N., Pablo, L., & Davies, W. (2008). Comparison between analgesic effects of buprenorphine,carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* , (35) 69–79.

Silva, R., Almeida Júnior, G., Cury Y, J. R., Amaral, J. B., Perenha, R. A., Locatelli, A., et al. (2008). Leucograma de estresse. *Revista científica electrónica de medicina veterinária* .

Skarda, R., & Tranquilli, W. (2007). Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques: Dogs. In W. Tranquilli, J. Thurmon, & G. K., *Lumb and Jone's Veterinary anesthesia and analgesia* (4th ed.)(pp. 561-587). Iowa: Wiley-Blackwell.

Smith, J., Allen, S., & Quandt, J. (1999). Changes in cortisol concentration in response to stress and posoperative pain in client-owned cats and correlaction with objective clinical variables. *American Journal Veterinary Research* , (60)432-436.

Stafford, K., Mellor, D., Todd, S., Bruce, R., & Ward, R. (2002). Effects of local anaesthesia or local anaesthesia plus a non-steroidal anti-inflammatory drug on the acute cortisol response of calves to five different methods of castration. *Research in Veterinary Science* , 73(1): 61-70.

Stilwell, G. (2008). O efeito de anestesia regional associada ou não a um anti-inflamatório não esteróide sobre o cortisol e comportamento de vitelas descornadas por amputação. *Veterinary Medicine* , (10): 60-68.

Stilwell, G.T. (2009). Pain evaluation and control after routine interventions in cattle. Tese de Doutoramento em Ciências Veterinárias. Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade Técnica de Lisboa;

Traquili, W. J., Thurmon, J. C., & Grimm, K. A. (2007). *Lumb and Jones' veterinary anesthesia and analgesia*. (4th ed.) Iowa: Blackwell Publishing.

Wagner, A. E., Worland, G. A., Glawe, C. J., & Hellyer, P. W. (2008). Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviours following routine neutering in dogs. *J Am Vet Med Assoc* , Vol 232:109-115.

Waterman-Pearson, A. E. (1999). Analgesia. In C. Seymour, & R. Gleed, *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia* (pp. 60-70). BSAVA: Cheltenham.

Webb, A., & Pablo, L. (2009). Local Anesthetics. In J. Riviere, & M. Papichem, *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (9th ed.). (pp. 381-391). Wiley Blackwell.

Weissman, C. (1990). The Metabolic Response to Stress: An overview and Update. *Anesthesiology* , 73: 308-327.

Wolfe, T. M., Bateman, S. W., Cole, L. K., & Smeak, D. D. (2006). Evaluation of a local anesthetic delivery system for the postoperative analgesic management of canine total ear canal ablation – a randomized, controlled, double-blinded study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* , (33) 328–339.

Wolfe, T., & Muir, W. (2003). Local Anesthetics: Pharmacology and Novel Applications. *Compendium Contin Educ Pract Vet* , nr 12.

Anexos

Anexo I – Avaliação da dor

Tabela 18 – Indicadores comuns de dor em cães e gatos. (Adaptado de : Mathews, 2000)

Indicadores comuns de dor em cães e gatos

- Diminuição da interação social
- Ansiedade
- Comportamento submisso
- Relutância ao movimento
- Vocalização: Choramingar, ofegante, rosnar
- Apreensão
- Perda de apetite
- Auto-mutilação

Tabela 19 – Características comportamentais associadas à dor em cães e em gatos, mas que podem também estar associadas a mau estado geral. (Adaptado de : Mathews, 2000)

Características comportamentais associadas à dor em cães e gatos que também podem estar associadas a mau estado geral

- Inquietação, agitação
- Tremores musculares
- Taquipneia ou respiração acelerada
- Recolher a cauda
- Pouca reacção ao observador
- Cabeça pendente (para baixo)
- *No grooming*
- Diminuição do apetite, anorexia ou picacismo
- Apatia
- Prostração
- Estupor
- Urina e defeca sem se movimentar

Tabela 19 – Continuação

(Cont.)

- Relutância ou incapacidade de andar
- Agressividade

Características comportamentais que também podem estar associadas a apreensão ou ansiedade

- Inquietação ou agitação
- Tremores
- Depressivo
- *No grooming*
- Agressividade
- Orelhas para trás
- Latir ou rosnar
- Sentado atrás na jaula ou escondido (gato)

Comportamentos que podem ser considerados normais

- Relutância a movimentar a cabeça
- Na palpação abdominal, alonga os quatro membros
- Prolapso do pênis
- Manipulação da área lesada

Anexo II – Grau expectável de dor cada tipo de cirurgia

Tabela 20 – Grau expectável de dor para cada tipo de cirurgia. (Adaptado de : Mathews, 2000)

Níveis de dor expectáveis associados a procedimentos cirúrgicos

Dor muito grave

- Dor pós cirúrgica quando uma área tecidual considerável está lesada ou inflamada
- Reparação de fracturas múltiplas quando existe lesão extensa de tecido, por manipulação cirúrgica ou compressão do tecido neural causado pelos implantes ortopédicos
- Fracturas patológicas

Dor moderada a grave

- Procedimentos cirúrgicos intra-articulares
- Resolução de fracturas
- Amputação de membros
- Toracotomia
- Laparotomia
- Reparação de hérnia diafragmática traumática (lesão extensiva de órgãos ou tecidual)
- Ablação total do canal auditivo
- Mastite

Dor moderada

- Reparação de ligamentos extracapsulares
- Procedimentos ortopédicos minimamente invasivos (fixador externos, amputação da cauda)
- Laparotomia (manipulação mínima, sem inflamação)
- Reparação de hérnia inguinal, diafragmática (aguda, sem lesões internas)
- Remoção de massa (depende da localização, tamanho, estruturas envolvidas, se extensas a dor é maior)
- OVH (animais obesos, procedimentos mais extensos)
- Castração (alguns animais)

Tabela 20 – Continuação

Dor média a moderada

- OVH (animais jovens)
- Castração (alguns animais)
- Exérese de nódulo
- Alguns procedimentos cirúrgicos oftalmológicos
- Alguns procedimentos dentários
- Algumas lacerações
- Cistites
- Otites
- Drenos torácicos

Dor média

- Resolução simples e precoce dos procedimentos descritos anteriormente

Anexo III – Características dos principais fármacos abordados

Tabela 21 – Principais características e doses de referência sem epinefrina dos Anestésicos Locais. (Adaptado de: Riviere & Papich, 2009; Tranquilli, Thurmon, & Grimm, 2007; Ramsey, 2008).

Anestésico Local	Proparacaína	Tetracaína	Lidocaína	Mepivacaína	Bupivacaína	Ropivacaína
Características						
Tipo	Amino-ésteres		Amido-amidas			
Utilização principal	Oftalmológico	Oftalmológico	- Epidural - Infiltrativa - Controlo de Arritmias	- Bloqueio anestésico em equinos	- Infiltrativa - Bloqueios anestésicos espinhais - Intrapleural	- Bloqueios anestésicos espinhais
Potência²		8	2	2 (Ligeiramente superior à Lidocaina)	8	6
Efeitos Adversos	Não estão reportados efeitos adversos específicos		- Hipotensão - Hipoxia - Bradicardia	Não estão reportados efeitos adversos específicos	- Colapso cardiocirculatório por disritmias ventriculares - Prolongamento de QRS	- Menores efeitos adversos que Bupivacaina - Efeito difásico na vasoconstricção
Início	Rápida	Lento	Rápido		Lento	Lento
Duração	45 min.	120 min.	90 min.	30 min.	360 min	360 min.
Doses²	1 - 2 gotas por olho	1 gota por olho	- Anestesia Local: 4mg/kg - Tx Arritmias Ventriculares: 2 - 8 mg/Kg por bolus IV: 2mg/Kg por infusão contínua: 0,025 – 1 mg/Kg/min. -Epidural :	- Dose convulsiva : 18mg/kg IV;	- Interpleural: 1mg/Kg - Bloqueios: 1,5 – 3 mg/Kg - Epidural: 1 – 1,5 mg/Kg 0,1 – 0,5mg/Kg quando combinado com Morfina	Dose convulsiva: 4,5 – 5 mg/kg IV;

² Potência –A Procaína é o termo de comparação, sendo referenciada como nível 1; ² Doses de referência para cão.

Tabela 22 – Principais características dos Opióides utilizados em Medicina Veterinária. (Adaptado de: Riviere & Papich, 2009; Traquilli, Thurmon, & Grimm, 2007; Ramsey, 2008).

Opióides Características	Morfina	Metadona	Fentanil	Butorfanol	Buprenorfina
Tipos de Receptores	- Agonismo μ ; - Agonismo δ ; - Agonismo κ ;	- Agonismo μ ; - Antagonismo NMDA's;	- Agonismo μ ;	- Agonismo κ - Antagonismo μ	- Agonismo μ ; - Antagonismo κ ;
Utilização principal	- Dor moderada a grave;	- Alternativa aos outros opióides;	- Dor grave; - Alternativa aos outros opióides;	- Agente sedativo e antitússico -Dor moderada de curta duração	- Dor Moderada a grave ;
Potência³	1;	1;	100;	7 a 8;	30;
Efeitos Adversos	- Depressão respiratória; - Vômito; - Liberação histamina; -Disforia ; -Defecação;	- Sedação; - Resistência vascular sistêmica ou Coronária;	Não estão reportados efeitos adversos específicos;		
Duração	1 a 4 horas;	6 horas;	20 a 30 min.;	1 a 3 horas;	6 a 12 horas;
Doses²	0,1 – 0,5 mg/Kg IM,SC; 0,25 – 0,5 mg/Kg IV; - Epidural: 0,05-0,15mg/kg; - Infusão contínua: 0,1 – 0,3 mg/Kg/h;	0,5 – 1 mg/Kg IV, IM e SC; - Epidural: 0,05-0,15mg/kg;	5 – 10 μ g*Kg IV, IM e SC; - Infusão contínua: 2 – 5 μ g/Kg/h; -Epidural: 0,001-0,01mg/kg -Transdémico: 2 – 5 μ g/Kg/h;	0,1 – 0,5 mg/Kg IV, IM e SC;	0,01 – 0,04 mg/Kg IV, IM e SC;

³ Potência – Unidade de medida tendo como termo de comparação a Morfina, sendo referenciada como nível 1.

² Doses – Doses de referência para cães.

Tabela 23 – Principais características dos AINE's mais utilizados. (Adaptado de: Riviere & Papich, 2009; Traquili, Thurmon, & Grimm, 2007; Ramsey, 2008).

AINES Características	Cetoprofeno	Carprofeno	Meloxicam	Firocoxib	Flunixinina meglumina	Tepoxalina
Enzimas que inibem	- COX 1, 2 - LOX 5	- COX 2			COX 1, 2	- COX 1, 2 - LOX 5
Utilização	- Dor Baixa a moderada de curta duração, inflamatória					
	- Dor pós-operatória e dor crônica	-Dor crônica articular	- Tratamento da osteoartrite - Dor pós-operatória ortopédica	- Anti-pirético	- Tratamento da osteoartrite - Condições alérgicas	
Efeitos adversos	- ↓ produção de plaquetas - Vômito	- Utilização condicionada em pacientes idosos	- Efeitos Gastrointestinais		- Efeitos Gastrointestinais - ALT ↑ - Nefrotoxicidade	- Efeitos Gastrointestinais - Letargia
Duração	12 – 24h	24h			12 – 24h	
Doses⁴	1 – 2 mg/kg IV, IM, SID 2 - 3 dias	4 mg/Kg IV, IM, SC, SID	- Dose Inicial: 0,2 mg/Kg IV e SC - Manutenção: 0,1 mg/Kg	5 mg/kg PO, SID	1 mg/Kg IV, IM e SC	Dose inicial: 20 mg/Kg PO, SID Manutenção: 10 mg/Kg PO, SID

⁴ Doses de referência para cães.

Tabela 24 – Doses de referência para cães de α_2 mais utilizados em Medicina Veterinária.
(Adaptado de: Riviere & Papich, 2009; Ramsey, 2009).

α_2 Adrenérgicos	Xilazina	Medetomidina	Dexmedetomidina
Doses	1 – 3 mg/Kg IV, IM	<ul style="list-style-type: none"> - Combinação com Opióides <ul style="list-style-type: none"> • Pré-medicação: <ul style="list-style-type: none"> - 0,01 mg/Kg IV, IM e SC • Sedação profunda: <ul style="list-style-type: none"> - 0,02 – 0,03 mg/Kg IV, IM e SC - Sem Opióides: <ul style="list-style-type: none"> - 0,01 – 0,02 mg/Kg IV, IM e SC - Infusão contínua: <ul style="list-style-type: none"> - 0,001 – 0,005 mg/Kg/h 	<ul style="list-style-type: none"> - Combinação com Opióides <ul style="list-style-type: none"> • Pré-medicação: <ul style="list-style-type: none"> - 0,005 mg/Kg IV, IM e SC • Sedação profunda: <ul style="list-style-type: none"> - 0,01 – 0,015 mg/Kg IM - Sem Opióides: <ul style="list-style-type: none"> - 0,001 – 0,02 mg/Kg IV, IM e SC - Infusão contínua: <ul style="list-style-type: none"> - 0,5μg – 0,003mg/Kg/h