

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

**Administração epidural de lidocaína com morfina através de
abordagem sacrococcígea**

Efeitos na analgesia, na resposta hemodinâmica e adrenocortical em gatas
submetidas a ovariectomia

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Anabela Filipa Rodrigues Gomes

Orientadora: Professora Doutora Maria Isabel Ribeiro Dias

Coorientador: Dr. Amândio José Soares Dourado



Vila Real, 2020

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

**Administração epidural de lidocaína com morfina através de
abordagem sacrococcígea**

Efeitos na analgesia, na resposta hemodinâmica e adrenocortical em gatas submetidas a
ovariohisterectomia

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Anabela Filipa Rodrigues Gomes

Orientadora: Professora Doutora Maria Isabel Ribeiro Dias

Coorientador: Dr. Amândio José Soares Dourado

Composição do Júri:

Presidente: Doutor Dario Joaquim Simões Loureiro dos Santos

Vogais: Doutor Luís Miguel Joaquim Marques Antunes

Doutora Maria Emanuel Barbosa Dias de Frada

Doutora Maria Isabel Ribeiro Dias

Vila Real, 2020

DECLARAÇÃO

NOME: Anabela Filipa Rodrigues Gomes

CORREIO ELETRÓNICO: anabelafrgomes@gmail.com

DESIGNAÇÃO DO MESTRADO: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

TÍTULO: Administração epidural de lidocaína com morfina através de abordagem sacrococcígea. Efeitos na analgesia, na resposta hemodinâmica e adrenocortical em gatas submetidas a ovariectomia.

ORIENTADORA: Professora Doutora Maria Isabel Ribeiro Dias

COORIENTADOR: Dr. Amândio José Soares Dourado

ANO DE CONCLUSÃO: 2020

Declaro que esta dissertação de mestrado é resultado da minha pesquisa e trabalho pessoal e das orientações dos meus supervisores. O conteúdo é original e as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto e na bibliografia final. Declaro ainda que este trabalho não foi apresentado em nenhuma outra instituição para obtenção de qualquer grau académico.

Vila Real, janeiro de 2020

Anabela Filipa Rodrigues Gomes

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Isabel Dias, por aceitar orientar este trabalho e por toda a disponibilidade e simpatia com que sempre me recebeu. Obrigada por todo o apoio que tornou possível a realização deste estudo!

Ao meu coorientador, Doutor Amândio Dourado, por me lembrar a beleza do mundo da anestesia, por tudo o que sempre me ensinou e sem dúvida pela inspiração para crescer e aprender sempre mais! Obrigada ainda por todo o cuidado e dedicação na revisão deste trabalho!

Ao Professor Doutor Jorge Azevedo, pela incansável ajuda na análise estatística deste trabalho e inesgotável paciência com todas as minhas dúvidas.

A toda a equipa do Hospital Veterinário do Porto, por todos os momentos de aprendizagem e crescimento tanto profissional como pessoal que me proporcionaram ao longo do meu estágio.

Ao Dr. Luís Lobo e ao Dr. Paulo Teixeira, um agradecimento muito especial pela dedicação, empenho e apoio que tornaram possível a realização deste estudo.

Às queridas Natividade Silva e Mariana Gusmão que foram incansáveis e imprescindíveis para que este trabalho se tornasse realidade. Aos enfermeiros veterinários, Luís, Helena, Ariana, Mónica e Graciete por toda a prontidão que sempre demonstraram, mesmo quando estavam mais ocupados. Aos meus colegas de estágio, Maria Inês, Catarina, Beatriz, Mariana, Nuno, Vítor e João, pelo companheirismo, apoio e ajuda incondicional.

Às minhas fantásticas “colegas de casa”, Lúcia, Vilaça e Wendy, que se tornaram a minha segunda família em Vila Real. À Beatriz, a afilhada que tem sempre dos melhores abraços do mundo para dar! À Laura, Ana, Joana e Patrícia, por estarem sempre presentes!

Aos meus pais, pelo apoio e amor incondicional, e por serem os melhores pais do mundo! À minha irmã, por ser a melhor amiga que eu podia ter, e por me mostrar que tudo é possível quando lutamos. Ao Rodrigo e ao Gonçalo, por me fazerem sorrir todos os dias.

A toda a minha fantástica família, em especial aos meus avós Teresa e Jorge por cuidarem sempre de mim e me fazerem sonhar desde cedo em ser médica veterinária.

Por último, mas sem dúvida não menos importante, ao César, por acreditar sempre em mim e por tornar tudo sempre mais simples e bonito!

RESUMO

Este estudo teve como principal objetivo a avaliação da eficácia analgésica perioperatória da administração epidural no espaço sacrococcígeo de lidocaína com morfina em gatas submetidas a ovariectomia (OVH) eletiva.

Os animais foram pré-medicados com dexmedetomidina ($0,01 \text{ mg Kg}^{-1}$) e alfaxalona ($1,5 \text{ mg Kg}^{-1}$) por via intramuscular (IM) e aleatoriamente alocados num dos dois protocolos analgésicos estudados: metadona ($0,2 \text{ mg Kg}^{-1}$ IM) no grupo controlo (CTR, $n=10$) e metadona ($0,1 \text{ mg Kg}^{-1}$ IM) + epidural sacrococcígea [lidocaína 2% ($0,3 \text{ mL Kg}^{-1}$) + morfina 1% ($0,1 \text{ mg Kg}^{-1}$)] no grupo epidural sacrococcígea (ES, $n=10$). Administrou-se em todas as gatas robenacoxib (2 mg Kg^{-1}) subcutâneo após a indução com alfaxalona 1 mg Kg^{-1} por via intravenosa (IV) durante 60 segundos e manutenção anestésica com sevoflurano.

Intracirurgicamente foram avaliados os parâmetros: frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC), pressões arteriais não invasivas e fração expirada de CO_2 (ETCO_2).

No pós-cirúrgico, foram avaliados durante 8 horas os seguintes parâmetros: FR, FC, escala multidimensional composta UNESP-Botucatu de dor (UNESP-Botucatu), escalas descritivas simples de sedação e de recobro e limiares nociceptivos mecânicos (LNM). Determinaram-se ainda os valores de cortisol e glicose antes da pré-medicação (T_{ANTES}), no fim da cirurgia (T_{FIM}) e 1,5 horas depois da cirurgia ($T_{1,5\text{h}}$). O consumo de opioide foi registado em todos os tempos.

A FC e a pressão arterial sistólica (PAS) aumentaram significativamente no grupo CTR comparativamente aos valores registados antes do início da cirurgia ($p<0,01$), sendo que o mesmo não ocorreu no grupo ES. As concentrações de cortisol não sofreram alterações no grupo ES, mas aumentaram significativamente em $T_{1,5\text{h}}$ no grupo CTR relativamente a T_{ANTES} ($p=0,0072$). Os valores de LNM e UNESP-Botucatu, demonstraram uma correlação negativa estatisticamente significativa ($r = -0,2022$; $p=0,0032$) nas primeiras 3 horas. Os LNM diminuíram significativamente no grupo CTR, enquanto os *scores* de dor na escala UNESP-Botucatu aumentaram significativamente, ambas em comparação aos valores registados antes da pré-medicação. O consumo de opioide foi superior no grupo CTR, tanto no período intracirúrgico ($p<0,01$) como no pós-cirúrgico.

A epidural sacrococcígea permitiu um controlo superior nas respostas hemodinâmica e adrenocortical relativamente ao protocolo sistémico, diminuindo a hiperalgesia e pontuações

de dor no pós-cirúrgico. Demonstrou ser uma opção viável e segura no protocolo anestésico em OVH de gatas, comparativamente ao protocolo sistémico isolado.

PALAVRAS-CHAVE: epidural sacrococcígea, ovariectomia, gato, lidocaína, anestesia regional, cortisol

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the perioperative analgesic efficacy of sacrococcygeal epidural administration in cats submitted to elective ovariohysterectomy (OVH) compared to a systemic protocol.

Cats were intramuscularly (IM) premedicated with dexmedetomidine ($0,01 \text{ mg Kg}^{-1}$) and alfaxalone ($1,5 \text{ mg Kg}^{-1}$) and randomly assigned to one of two analgesic protocols: methadone ($0,2 \text{ mg Kg}^{-1}$ IM) in the control group (CTR, $n=10$) and methadone ($0,1 \text{ mg Kg}^{-1}$) + sacrococcygeal epidural [lidocaine 2% ($0,3 \text{ mL Kg}^{-1}$) + morphine 1% ($0,1 \text{ mg Kg}^{-1}$)] in the sacrococcygeal epidural (ES, $n=10$) group. All cats received robenacoxib (2 mg Kg^{-1}) subcutaneously after induction with alfaxalone (1 mg Kg^{-1}) and maintenance with sevoflurane.

Intrasurgical evaluations were: heart rate (HR), respiratory rate (RR), non-invasive arterial pressures and end-tidal CO_2 (ET CO_2). Post-surgical evaluations were done for 8 hours and consisted in: FR, FC, UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale (UNESP-Botucatu), sedation and recovery simple descriptive scales and mechanical nociception thresholds (MNT). Cortisol and glucose levels were assessed before premedication (T_{BEFORE}), after surgery (T_{END}) and 1,5 hours after surgery ($T_{1,5\text{h}}$). Opioid consumption was measured for all evaluation periods.

HR and systolic arterial pressure (SAP) increased significantly from baseline values in CTR group in comparison with values before surgery ($p<0,01$), while the same did not occur the ES group. Cortisol concentrations did not change for ES group but increased significantly at $T_{1,5\text{h}}$ in CTR group from T_{BEFORE} ($p=0,0072$). Values of MNT and UNESP-Botucatu had a significant negative correlation ($c= -0,2022$; $p=0,0032$) in the first 3 hours of postoperative period. MNT significantly decreased in the CTR group, whereas UNESP-Botucatu significantly increased, both in comparison with the values before premedication. Opioid consumption was superior in CTR group in intra ($p<0,01$) and post-surgical assessments.

The sacrococcygeal epidural technique provided a better control of haemodynamic and adrenocortical responses and decreased post-surgical hyperalgesia and pain scores, proving to be an efficient and safe option to perform OVH in cats, compared to a systemic protocol alone.

KEY WORDS: sacrococcygeal epidural, ovariohysterectomy, cat, lidocaine, regional anaesthesia, cortisol

ÍNDICE GERAL

Capítulo I- Revisão bibliográfica	1
1. HISTÓRIA DA ANESTESIA LOCO-REGIONAL	1
2. DOR.....	2
2.1. Definição.....	2
2.2. Nociceção.....	2
2.3. Fisiopatologia da dor.....	3
2.3.1. Transdução.....	4
2.3.2. Transmissão	4
2.3.3. Modulação	5
2.3.4. Projeção	6
2.3.5. Percepção.....	6
2.4. Classificação da dor	6
2.4.1. Dor aguda.....	7
3. AVALIAÇÃO DA DOR AGUDA EM GATOS	7
3.1. Alterações comportamentais	8
3.2. Escalas de dor	10
3.2.1. Escalas unidimensionais de avaliação de dor	11
3.2.1.1. Escalas Descritivas Simples (EDS)	11
3.2.1.2. Escala Numérica simples (ENS).....	12
3.2.1.3. Escalas Visuais Analógicas (EVA).....	12
3.2.2. Escalas multidimensionais de avaliação de dor.....	13
3.2.2.1. Escala Multidimensional UNESP-Botucatu	13
3.2.2.2. Escala Composta de Dor de Glasgow.....	14
3.2.2.3. Escala Felina de Grimace (EFG)	16
3.2.2.4. Escala de dor aguda felina da Universidade do Colorado (EFUM)	16
3.3. Limiar Nocicetivo Mecânico (LNM).....	17
3.4. Limiar Nocicetivo Térmico (LNT)	18
3.5. Alterações hemodinâmicas e adrenocorticais	20
4. MANEIO E TRATAMENTO DA DOR AGUDA EM GATOS	20
4.1. História.....	20
4.2. Terapia não farmacológica.....	21

4.3.	Terapia farmacológica.....	22
4.3.1.	Anestesia multimodal	22
4.3.2.	Opioides.....	23
4.3.2.1.	Efeitos adversos	25
4.3.3.	ALO - Anestesia livre de opioides.....	28
5.	ANESTESIA LOCO-REGIONAL.....	29
5.1.	Anestésicos locais	29
5.1.1.	Mecanismo de ação e farmacocinética	29
5.1.2.	Bupivacaína	30
5.1.3.	Lidocaína	31
5.1.4.	Ropivacaína	32
5.1.5.	Procaína	32
5.1.6.	Adjuvantes/Aditivos aos anestésicos locais.....	33
5.2.	Técnicas de anestesia loco-regional.....	33
5.3.	Métodos de confirmação.....	34
5.3.1.	Neuroestimulação	35
5.3.2.	Ecografia.....	36
6.	EPIDURAL	37
6.1.	Introdução	37
6.2.	Anatomia.....	38
6.3.	Técnicas de confirmação.....	40
6.3.1.	Hanging drop	41
6.3.2.	Loss of resistance.....	41
6.3.3.	Running-drip.....	42
6.3.4.	Neuroestimulador.....	43
6.3.5.	Ecografia.....	44
6.4.	Contraindicações.....	47
6.5.	Efeitos adversos	48
6.5.1.	Relacionados com a técnica.....	48
6.5.2.	Relacionados com os anestésicos locais	49
6.5.3.	Relacionados com os opioides.....	50
Capítulo II-	Introdução ao estudo prático.....	51

Capítulo III- Materiais e métodos.....	53
1. Animais.....	53
2. Desenho do estudo.....	53
3. Estudo cego e aleatório.....	55
4. Procedimento anestésico.....	55
5. Fármacos anestésicos e técnica para a realização da epidural sacrococcígea	56
6. Monitorização intracirúrgica e resgates.....	57
7. Monitorização pós-cirúrgico e resgates.....	59
8. Glicose e cortisol.....	62
9. Análise estatística.....	63
Capítulo IV- Resultados.....	65
Capítulo V- Discussão e conclusão.....	77
Capítulo VI- Bibliografia.....	87
Capítulo VII- Anexos.....	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I-I Esquema representativo das vias nociceptivas e respetivos locais onde decorrem as várias fases: transdução, transmissão, modulação, projeção e perceção (adaptado de Wiese & Yaksh, 2015).	4
Figura I-II Na imagem do lado esquerdo, gata uma hora após OVH eletiva, com sinais evidentes de dor: coluna curvada, cabeça virada para baixo, abdómen tenso, não se movimenta, encontra-se no fundo do esconderijo e sem interesse em interagir com o ambiente. Na imagem do lado direito, a mesma gata após administração de resgate analgésico (metadona 0,2 mg Kg ⁻¹), evidenciando-se as diferenças posturais e comportamentais: postura normal, cabeça levantada e atenta ao ambiente que a rodeia, movimentando-se com maior facilidade (fotografia gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).	10
Figura I-III Exemplo de escala numérica de dor (adaptado do site www.animalpain.com.br , acedido em 27 de abril 2019).	12
Figura I-IV Exemplos de escala visual analógica de dor (adaptado de Wiese, 2015).	13
Figura I-V Expressões faciais avaliadas em gatos e respetiva pontuação atribuída a cada uma. Em cima, as alterações da posição das orelhas e em baixo da forma do focinho. A pontuação “0” indica ausência de dor, o “1” dor moderada e o “2” dor intensa (adaptado de Holden et al., 2014).	15
Figura I-VI Classificação de acordo com a escala felina de Grimace. Na esquerda: “0”, ausência de dor. No meio: “1”, dor moderada. Na direita: “2”, dor intensa (adaptado de Evangelista, Watanabe, Monteiro et al., 2018).	16
Figura I-VII Exemplo de um aparelho para medição do Limiar Nociceptivo Mecânico numa gata após OVH (adaptado de Robertson, 2018).	18
Figura I-VIII Aparelho de medição do limiar nociceptivo térmico. Deve ser realizada tricotomia para que esteja em contacto com a pele (adaptado de Dixon et al., 2002).	19
Figura I-IX Modelo mais recente de um aparelho de medição do LNT, desenvolvido pela Topcat Metrology Ltd. (adaptado de “Topcat Metrology Ltd,” 2011).	19
Figura I-X Exemplo de um ambiente calmo, exclusivo para gatos e com a presença de um esconderijo (adaptado de Taylor & Robertson, 2004).	22
Figura I-XI Curvas representativas da resposta dose-dependente de dois opioides agonistas puros, com igual eficácia analgésica, mas potências diferentes: (A) fentanil, mais potente que (B) morfina (adaptado de KuKanich & Wiese, 2015).	25
Figura I-XII Curvas representativas de dois opioides com potências e eficácias diferentes. A tracejado a representação de um opioide agonista parcial, como por exemplo a buprenorfina, e a linha representação de um opioide agonista total, como por exemplo a morfina. Apesar da buprenorfina ser mais potente, a morfina apresenta um efeito máximo superior (adaptado de KuKanich & Wiese, 2015).	25
Figura I-XIII Gato antes (a) e após (b) administração de opioide. Pode observar-se midríase em (b) (adaptado de Robertson & Taylor, 2004).	26
Figura I-XIV Composição química de dois anestésicos de grupos diferentes. Em cima a procaína, composta pelo anel aromático, pela ligação éster e pelo terminal amina. Em baixo, a lidocaína, composta por sua vez pelo anel aromático, uma ligação amida e o terminal amina (adaptado de Johnson, 2014).	30
Figura I-XV Exemplo de uma embalagem de lidocaína 2%, apta para administração intramuscular (IM), intrarraquidiana (IR), intravenosa (IV) e subcutânea (SC) (fotografia gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).	31

Figura I-XVI Exemplo de alguns bloqueios loco-regionais descritos para cada região anatómica: cabeça (verde), membro torácico (azul), toráx (amarelo), abdómen (cinzento) e membro pélvico (laranja) (Imagem da autora).....	34
Figura I-XVII Bloqueio dos nervos femoral e obturador através de acesso pré-ilíaco lateral, com recurso a neuroestimulador para realização da técnica cirúrgica TPLO (Tibial Plateau Leveling Osteotomy). (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).	35
Figura I-XVIII Imagens ecográficas da realização do bloqueio dos nervos ciático, femoral e obturador para realização da técnica cirúrgica TPLO (Tibial Plateau Leveling Osteotomy). Na imagem de cima, identificação do nervo ciático, e imagem anecóica característica após a administração de anestésico local. Na imagem de baixo encontram-se identificados os nervos femoral e obturador, assim como é possível observar a agulha perto destas estruturas (imagens gentilmente cedidas pelo HVP).	36
Figura I-XIX Realização de um bloqueio do plano transversal abdominal (TAP block “Tranversus Abdominis Plane block”) ecoguiado numa cadela sujeita a mastectomia. Na imagem está indicada a localização do músculo oblíquo interno e do músculo transversal abdominal, sendo que entre estes dois músculos é o local de deposição do anestésico local (imagem gentilmente cedida pelo HVP).	37
Figura I-XX Esquema representativo do canal vertebral e dos espaços e estruturas associados a este. Os números representam: (1) Espaço entre a pele e o ligamento amarelo dorsal; (2) Espaço entre a pele e o complexo ventral; (3) Espaço entre o ligamento amarelo dorsal e o complexo ventral; (4) Espaço entre a dura-máter dorsal e a ventral; (5) Espaço entre o ligamento amarelo dorsal e a dura-máter dorsal; (6) Espaço entre a dura-máter e a pia-máter dorsal (adaptado de Otero et al., 2016).	38
Figura I-XXI Imagem transversal da coluna vertebral de um cão a nível da vértebra L ₅ e legenda da respetiva anatomia do canal vertebral (adaptado de Otero & Campoy, 2013).	39
Figura I-XXII Cortes sagitais realizados ao nível C6, T6, L1, L7-S1 (LS), S1 e S3-Cd1 (SC) da coluna vertebral (CV) de um cão com 25 Kg. É possível observar a relação entre a medula espinhal e a dura-máter ao longo da CV e a ausência de saco dural ao nível SC. As setas amarelas indicam o espaço epidural (adaptado de Otero & Portela, 2017).....	40
Figura I-XXIII À esquerda, realização da técnica “hanging drop” e à direita a técnica “loss of resistance” (adaptado de Garcia-Pereira, 2018).....	42
Figura I-XXIV Demonstração da técnica “running-drip” para confirmação de localização epidural da agulha num cão (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).	43
Figura I-XXV Administração epidural no espaço sacrococcígeo numa gata submetida a OVH, com recurso a neuroestimulador como método de confirmação do correto posicionamento da agulha no espaço epidural (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).....	44
Figura I-XXVI Realização de epidural ecoguiada com acesso sacrococcígeo num cão. Na imagem de cima é possível observar as estruturas presentes quando colocada a sonda linear a nível lombossagrado (entre L ₇ -S ₁): o espaço epidural, canal vertebral, o ligamento amarelo e os processos espinhoso e articular. Na imagem de baixo, observa-se o espaço epidural após administração de anestésico local, visivelmente maior (Imagens gentilmente cedidas pelo HVP).....	46
Figura I-XXVII Confirmação em tempo real da correta administração epidural com abordagem sacrococcígea de anestésico local numa gata através da utilização do teste Doppler (imagem gentilmente cedida pelo HVP).	47
Figura I-XXVIII Exemplo de frasco de morfina indicado para uso epidural, sem conservantes (fotografia gentilmente cedida pelo HPV).....	49

Figura III-I Organização da jaula para os animais do estudo, com esconderijo, liteira, manta, comida e água (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).	54
Figura III-II Aparelhos utilizados para monitorização dos diferentes parâmetros intracirúrgicos. Monitor multiparamétrico Surgivet®, Bbraun (seta verde) e Monitor Masimo Radical-7® Pulse CO-Oximeter (seta azul) (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).	58
Figura III-III Dinamómetro utilizado para medição dos LNM, modelo 50N Analog Dynamometer Force Measuring Push Pull Force Gauge Meter GSP; Elecall, China (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).	61
Figura III-IV Demonstração da medição do limiar nocetivo mecânico. As gatas eram posicionadas na vertical, e o dinamómetro aplicado na perpendicular relativamente ao animal, aproximadamente 1 cm ao lado da sutura (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).	62
Figura IV-I Esquema representativo de todos os animais recrutados para este estudo, assim como incluídos e excluídos e respetivos motivos de exclusão.....	65

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I-I Diferenças entre os três tipos de fibras nervosas envolvidas na transmissão de potenciais de ação até ao SNC (adaptado de Wiese & Yaksh, 2015)	5
Tabela I-II Características a que uma escala de pontuação de dor ideal deve obedecer (adaptado de Robertson, 2018).....	11
Tabela I-III Exemplo de uma escala descritiva simples de dor utilizada num estudo clínico, para monitorização de analgesia em gatas após OVH (adaptado de Polson et. al, 2014)	12
Tabela I-IV Classificação dos opioides de acordo com o seu grau de afinidade aos diferentes recetores (adaptado KuKanich & Wiese, 2015)	23
Tabela I-V Tempo de início de ação, duração do efeito e principais indicações dos diferentes anestésicos locais. O grupo com ligação amino-amida são os mais utilizados em medicina veterinária (adaptado de Martin-Flores, 2013 e Campoy et al., 2015).....	32
Tabela III-I Escala de sedação utilizada no estudo para classificação do grau de sedação dos animais durante o período pós-cirúrgico.....	61
Tabela III-II Escala de recobro utilizada no estudo, permitindo registar a qualidade de recobro dos animais entre o período de extubação e o retorno ao decúbito esternal	61
Tabela IV-I Média e desvio-padrão dos dados demográficos, tempo de anestesia, tempo de cirurgia, tempo até extubação e tempo até decúbito esternal em gatas submetidas a OVH com (grupo ES) ou sem (grupo CTR) administração de epidural sacrococcígea (n=10 em cada grupo).....	66
Tabela IV-II Número de resgates analgésicos e dose total de fentanil administrados em bólus intravenosos sempre que FC e/ou PAS se encontrava $\geq 20\%$ em relação a T _{BASELINE} , em gatas submetidas a OVH com (grupo ES) ou sem (grupo CTR) administração de epidural sacrococcígea (n=10 em cada grupo)	67
Tabela IV-III Média e desvio-padrão (DP) dos valores de frequência respiratória (FR), fração expirada de CO ₂ (ETCO ₂) e pressão arterial média (PAM) intracirúrgicos em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistémico (CTR) ou opióide sistémico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: T _{BASELINE} , antes da incisão cutânea; T _{OPEN} , durante a incisão cutânea abdominal; T _{OV1} , durante tração e ligadura do primeiro ovário (ovário esquerdo); T _{OV2} , durante tração e ligadura do segundo ovário (ovário direito); T _{UTERUS} , durante tração e ligadura do útero; T _{CLOSE} , durante a celiorrafia.....	71
Tabela IV-IV Escala descritiva simples de sedação (mediana, máximo-mínimo) em gatas submetidas a OVH com (grupo ES) ou sem (grupo CTR) epidural sacrococcígea (n=10 em cada grupo)	72
Tabela IV-V Número de resgates analgésicos para cada tempo pós-cirúrgico e dose total de metadona IV administrada sempre que a pontuação na escala UNESP-Botucatu era > 7 em gatas submetidas a OVH com (grupo ES) ou sem (grupo CTR) administração de epidural sacrococcígea (n=10 em cada grupo)	72

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico IV-I Frequência cardíaca (FC) intracirúrgica em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: T_{BASELINE}, antes da incisão cutânea; T_{OPEN}, durante a incisão cutânea abdominal; T_{OV1}, durante tração e ligadura do primeiro ovário (ovário esquerdo); T_{OV2}, durante tração e ligadura do segundo ovário (ovário direito); T_{UTERUS}, durante tração e ligadura do útero; T_{CLOSE}, durante a celiorrafia..... 68

Gráfico IV-II Pressão arterial sistólica (PAS) não invasiva em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: T_{BASELINE}, antes da incisão cutânea; T_{OPEN}, durante a incisão cutânea abdominal; T_{OV1}, durante tração e ligadura do primeiro ovário (ovário esquerdo); T_{OV2}, durante tração e ligadura do segundo ovário (ovário direito); T_{UTERUS}, durante tração e ligadura do útero; T_{CLOSE}, durante a celiorrafia..... 69

Gráfico IV-III Escala UNESP-Botucatu em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: T_{PRÉ}: duas horas antes da pré-medicação; T₁: uma hora pós-cirurgia; T₂: duas horas pós-cirurgia; T₃: três horas pós-cirurgia; T₄: quatro horas pós-cirurgia; T₆: seis horas pós-cirurgia e T₈: oito horas pós-cirurgia. Observa-se no grupo CTR pontuações superiores ao grupo ES para todos os tempos, exceto em T₁ 73

Gráfico IV-IV Valores obtidos através da medição do limiar nocicetivo mecânico para cada grupo ao longo dos tempos de monitorização pós-cirúrgica em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES1) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: T_{PRÉ}: duas horas antes da pré-medicação; T₁: uma hora pós-cirurgia; T₂: duas horas pós-cirurgia; T₃: três horas pós-cirurgia; T₄: quatro horas pós-cirurgia; T₆: seis horas pós-cirurgia e T₈: oito horas pós-cirurgia. No grupo CTR, os valores do LNM foram estatisticamente mais baixos relativamente ao valor em T_{PRÉ}, para todos os tempos pós-cirurgia, assim como estatisticamente inferiores comparativamente ao grupo ES 74

Gráfico IV-V Concentrações perianestésicas de cortisol sérico ($\mu\text{g dL}^{-1}$) em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de medição antes da pré-medicação anestésica (T_{ANTES}) no final da cirurgia (T_{FIM}) e uma hora e meia após a cirurgia (T_{1,5h}) 75

Gráfico IV-VI Concentrações perianestésicas de glicose sérica (mg dL^{-1}) em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de medição antes da pré-medicação anestésica (T_{ANTES}) no final da cirurgia (T_{FIM}) e uma hora e meia após a cirurgia (T_{1,5h}) 76

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo VII-I Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos. Neste estudo foi retirada a subescala 3: variáveis fisiológicas.	103
Anexo VII-II Escala multidimensional composta de avaliação de dor em gatos de Glasgow.....	106
Anexo VII-III Comportamentos sugestivos de presença de dor em gatos segundo um consenso realizado a partir de um questionário preenchido por diferentes médicos veterinários com interesse em medicina felina (adaptado de Merola & Mills, 2016a).....	109
Anexo VII-IV Representação esquemática do desenho do estudo realizado.....	110
Anexo VII-V “WSAVA Global Nutritional Guidelines”. Fonte utilizada para avaliação da condição corporal dos animais em estudo.	112
Anexo VII-VI Resultados das análises hematológicas e bioquímicas pré-cirúrgicas realizadas nos animais intervenientes no estudo.	113

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

% – Percentagem

± – Mais ou menos

≤ – Menor ou igual a

≥ – Maior ou igual a

® – Marca registada

µm – micrómetro

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica

AINES – Anti-inflamatórios não esteroides

AL – Anestésico local

CC – Condição corporal

cm – Centímetro

CO₂ – Dióxido de carbono

CTR – Grupo controlo

EDS – Escala descritiva simples

EDTA – Ácido etilenodiamino tetra-acético

EFG – Escala felina de Grimace

ENS – Escala numérica simples

ES – Grupo epidural

ETCO₂ – Fração expirada de dióxido de carbono

EVA – Escala visual analógica

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

HVP – Hospital Veterinário do Porto

Hz – Hertz

IASP – International Association for the Study of Pain

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LNM – Limiar nocicetivo mecânico

LNT – Limiar nocicetivo térmico

mA – Miliampère

mg – Miligrama

mL – Mililitro

mm – Milímetro

mmHg – Milímetros de mercúrio

ms – Milissegundo

N – Newton

NaCl – Cloreto de Sódio

°C – Graus Celsius

OVH - Ovariohisterectomia

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

SAR – Sistema Ativador Reticular

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Sistema Nervoso Periférico

UNESP-Botucatu – Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos

Capítulo I- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. HISTÓRIA DA ANESTESIA LOCO-REGIONAL

A anestesia veterinária é uma das áreas científicas com maior evolução desde a sua descoberta, estando o seu desenvolvimento diretamente relacionado com o da anestesia humana ao longo da história (Carter & Story, 2013). Desde cedo que diferentes povos procuraram soluções para o controlo e manejo da dor. Os primeiros registos nesta área remontam ao uso das propriedades narcóticas e analgésicas de plantas como o ópio (*Papaver somniferum*), a mandrágora (*Atropa mandragora*) e a marijuana (*Cannabis*) (Schroeder, 2013).

O primeiro fármaco a ser usado como anestésico local para uma cirurgia foi a cocaína. Em 1884 While Koller demonstrou a capacidade de dessensibilização do olho desta substância e utilizou-a para a correção cirúrgica de um glaucoma (Jones, 2002a). Em medicina veterinária, foi Penhale em 1890 quem introduziu a cocaína para a anestesia local de mucosas, referindo que uma solução de 4% aplicada na córnea era o suficiente para a remoção de corpos estranhos em ruminantes ou mesmo na remoção da membrana nictitante em cães (Carter & Story, 2013). No entanto, devido às suas propriedades aditivas e halucinogénicas, à sua margem de segurança muito reduzida e aos seus efeitos sistémicos adversos, impulsionou-se a descoberta e síntese de substâncias químicas mais seguras, não tóxicas e não aditivas, surgindo assim em 1905 a procaína (Jones, 2002a; Lerche, 2016). Mais tarde em 1943, Lofgren desenvolveu a lidocaína e outros compostos amida, iniciando-se assim o aparecimento de várias técnicas de anestesia regional, estimulada por estes avanços científicos (Lerche, 2016).

Anteriormente ao desenvolvimento destes novos compostos, já existiam registos de anestesia epidural do cão, relatada em 1885 a sua realização com recurso a cocaína. Em 1925, foi descrita pela primeira vez num cavalo e mais tarde em ruminantes, começando a tornar-se uma técnica muito utilizada pelos médicos veterinários (Carter & Story, 2013).

O uso de técnicas de anestesia regional em veterinária começou a ser mais comum na segunda metade do século XX (Schroeder, 2013). Atualmente a anestesia loco-regional continua em constante crescimento, registando-se mais de cem artigos publicados nas mais conceituadas revistas de anestesia veterinária entre 2013 e 2018, assim como novos livros foram adicionados à literatura com os mais recentes avanços e descobertas na área (Portela, Verdier, & Otero, 2018a, 2018b).

2. DOR

2.1. Definição

A Associação Internacional para o Estudo da Dor descreve como uma “sensação e experiência emocional desagradável, associada a um real ou potencial dano tissular” a sensação de dor em humanos, acrescentando ainda que a incapacidade de comunicar verbalmente não exclui a possibilidade de um indivíduo estar com dores e de necessitar de um tratamento analgésico apropriado (IASP, 1994). Mais recentemente, no sentido de clarificar a sua natureza multidimensional, Williams e Craig (2016) propuseram a seguinte atualização face à definição anterior: “Experiência dolorosa associada a um potencial dano tissular ou mesmo real, com componentes sensoriais, emocionais, cognitivas e sociais”, tentando deste modo diferenciar a dor de outros processos fisiológicos.

Assim como em medicina humana, também no mundo animal a dor é uma realidade. O que se torna mais desafiante é sem dúvida a sua interpretação, pois a fisiologia e patofisiologia são muito semelhantes entre todos os mamíferos (Tranquilli & Grimm, 2015). Molony e Kent, (1997) definiram dor animal como uma “sensação aversiva, que origina uma resposta consciente a uma ameaça dolorosa que pode colocar em causa a sua integridade física”. Desta forma, ocorrem alterações fisiológicas e comportamentais a fim de evitar esse estímulo, reduzir os danos que possa causar e promover uma rápida recuperação em caso de lesão.

O processo de dor é complexo, dinâmico e multifatorial, ocorrendo fenómenos de integração de informação proveniente de diferentes mecanismos periféricos que conduzem à percepção da dor no sistema nervoso central (SNC). Deste modo, é importante compreender todo o processo, para conseguir aplicar o melhor tratamento analgésico a cada caso (Johnson, 2018).

2.2. Nociceção

Nociceção é o mecanismo fisiológico através do qual ocorre a transmissão até ao cérebro de determinado estímulo, detetado a partir de fibras nervosas periféricas designadas nociceptores (Borer-Weir, 2014; Hellyer et al., 2011).

Erradamente são muitas vezes usados como sinónimos os conceitos de dor e nociceção. Como descrito acima, nociceção refere-se à parte inicial de todo o processo fisiológico, isto é, a condução e o processamento dos estímulos pelo sistema nervoso periférico (SNP) após ativação dos nociceptores e a consequente transmissão da informação para o corno

dorsal da medula espinhal. Esta informação após as várias fases é posteriormente transmitida para o córtex cerebral, onde é criada a percepção de dor (Johnson, 2018). A dor é assim resultado do processamento das vias nociceptivas no cérebro, mais especificamente no córtex (Shilo & Pascoe, 2014).

Quando os animais estão inconscientes, não ocorre percepção da dor, mas o processo de nociceção continua presente. Assim é importante perceber que os estímulos nociceptivos que ocorrem durante a anestesia podem aumentar significativamente a percepção de dor quando é retomada a consciência do animal e atrasar (ou tornar mais dolorosa) a recuperação, caso não seja aplicado um protocolo analgésico eficaz (Johnson, 2018).

2.3. Fisiopatologia da dor

Um estímulo nociceptivo pode partir de um estímulo tanto interno como externo, sendo detetado ao nível dos nociceptores. Estes são os primeiros intervenientes na fisiopatologia da dor, definidos como os recetores do sistema nervoso somatossensorial com elevada sensibilidade para a transdução de estímulos nociceptivos (Johnson, 2018).

Existem diferentes nociceptores, que respondem a diferentes estímulos, produzindo determinada resposta em função da sua ativação. Podem ser classificados em mecanorreceptores (ativados por estímulos de pressão e força), em termorreceptores (ativados pelo frio e pelo calor), em quimiorreceptores (detetam alterações químicas como alterações a nível do pH ou dos mediadores inflamatórios) e ainda em fotorreceptores (sensíveis a alterações luminosas) (Lorenz, Coates, & Kent, 2011).

A nociceção compreende várias fases desde que um estímulo é detetado até que é finalizada no SNC. Como se pode observar na **Figura I-I**, este processo inicia-se com a transdução, em seguida a transmissão, ao nível da medula espinhal ocorre a modulação e posteriormente a projeção, resultando por fim na percepção da dor (Lorenz et al., 2011; Wiese & Yaksh, 2015).

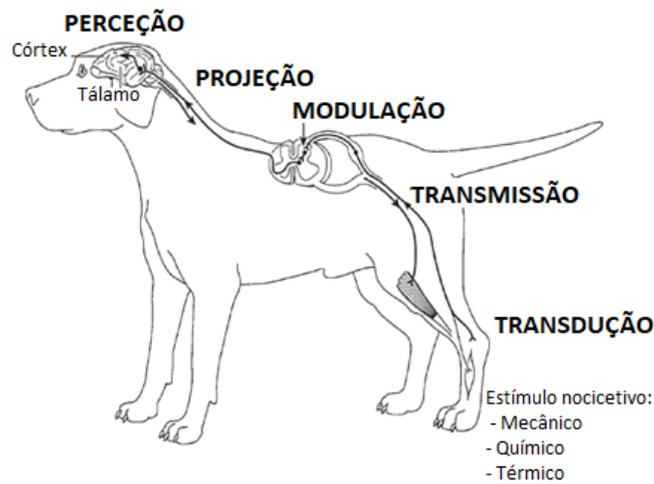


Figura I-I Esquema representativo das vias nociceptivas e respectivos locais onde decorrem as várias fases: transdução, transmissão, modulação, projeção e percepção (adaptado de Wiese & Yaksh, 2015).

2.3.1. Transdução

As terminações das fibras sensoriais nervosas, os nociceptores, reconhecem diversos estímulos que são posteriormente envolvidos num processo complexo de transformação em sinais elétricos (potenciais de ação) (Wiese & Yaksh, 2015).

2.3.2. Transmissão

Após a transdução, a propagação do potencial de ação gerado até ao corno dorsal da medula espinhal é iniciada (Shilo & Pascoe, 2014). Estes são transmitidos através de fibras nervosas aferentes primárias formadas essencialmente por três tipos de fibras: A β , A δ e C. Diferem na presença ou não de mielinização, na rapidez de transmissão de impulsos e no tipo de estímulo que cada uma deteta (**Tabela I-I**) (Lorenz et al., 2011).

Tabela I-I Diferenças entre os três tipos de fibras nervosas envolvidas na transmissão de potenciais de ação até ao SNC (adaptado de Wiese & Yaksh, 2015)

Tipo de fibra	Diâmetro do axónio	Mielinização	Velocidade de transmissão	Estímulos detetados	Ativação de nociceptores
Aβ	Grande	Mielinizadas	Rápidas >10 m/s	Estímulos mecânicos e proprioceção	Limiar de deteção de dor baixo; Proprioceção
Aδ	Médio	Pouco mielinizadas	Médias 2–10 m/s	Estímulos nociceptivos de alta e baixa intensidade	Limiar de deteção de dor tanto elevado como baixo; Mecanocetores e nociceptores
C	Pequeno	Não mielinizadas	Lentas <1.5 m/s	Estímulos de baixa intensidade	Limiar de deteção de dor elevado; Mecanorreceptores, nociceptores e termorreceptores

De um modo geral, as fibras C são ativadas por estímulos intensos, mas a velocidade de transmissão é lenta, enquanto que as fibras A δ são capazes de transmitir impulsos nervosos mais rapidamente contribuindo assim para a sensação de dor aguda (Borer-Weir, 2014).

2.3.3. Modulação

Apesar do processo de modulação não estar totalmente explicado, sabe-se que este ocorre ao nível do corno dorsal da medula espinhal, um mecanismo muito complexo que envolve vários tipos de neurónios (Johnson, 2018). O cérebro e a medula espinhal funcionam como um sistema ativo e dinâmico no processo de nociceção, onde ocorre excitação, inibição e modulação de estímulos (Melzack, 1999). Os interneurónios existentes ao nível do corno dorsal são fundamentais neste processo: quando estes recebem um estímulo, vão determinar se essa informação deve propagar para o cérebro ou se deve ser inibida (Shilo & Pascoe, 2014). Este mecanismo foi descrito pela primeira vez por Melzack e Wall (1965), na famosa “*The Gate Control Theory of Pain*”, onde foi proposto que os interneurónios localizados na substância gelatinosa eram responsáveis pelo controlo da informação antes de ser projetada para o cérebro. Apesar de ter sofrido algumas alterações, esta teoria continua a ser utilizada como base de muitos estudos.

2.3.4. Projeção

Os estímulos depois de sofrerem modulação na medula espinhal, vão ser transmitidos através de interneurónios e neurónios propioespinhais. Estas células especializadas estão encarregues de projetar as informações recebidas por um segmento da medula espinhal para outro segmento e/ou para o cérebro (Wiese & Yaksh, 2015).

2.3.5. Perceção

O processo final de reconhecimento e perceção da dor culmina em diversas zonas específicas do cérebro (Wiese & Yaksh, 2015). Quando ocorre perceção de experiências dolorosas, são ativadas zonas corticais específicas: córtex somatossensorial primário (S1), córtex somatossensorial secundário (S2), ínsula, córtex cingulado anterior (CCA), amígdala e o tálamo. Cada uma destas estruturas tem um papel na composição multidimensional da sensação de dor. A atividade no córtex cerebral atua maioritariamente nos componentes emocionais da dor. Por sua vez, a ativação da ínsula, S1, S2 e o tálamo estão mais relacionais com os aspetos sensoriais, enquanto o CCA, estruturas límbicas e reticulares estão mais relacionadas com as componentes afetivas e motivacionais. Por último, o córtex parietal posterior e o CCA são responsáveis pela parte cognitiva, isto é, a atenção e a memória dos estímulos nocicetivos (Lorenz et al., 2011).

2.4. Classificação da dor

Existem várias abordagens utilizadas por diferentes autores na classificação da dor. De uma forma geral, a dor pode ser classificada em dois grandes grupos de acordo com a sua duração: aguda ou crónica. No entanto, não é apenas o fator tempo que deve ser considerado, mas também a sua origem: inflamatória, nocicetiva, neuropática, visceral, entre outras (Epstein et al., 2015; McKune, Murrell, Nolan, White, & Wright, 2015). Uma vez que o presente estudo se foca na dor perioperatória em gatos, as restantes classificações de dor não serão abordadas por não fazem parte do âmbito deste trabalho.

2.4.1. Dor aguda

A dor aguda, também designada por alguns autores como “dor adaptativa” (Adrian, Papich, Baynes, Murrell, & Lascelles, 2017; Shilo & Pascoe, 2014), engloba dois tipos de dor: nociceptiva e inflamatória. Ambas são facilmente identificáveis, pois provocam no animal uma alteração de comportamento sugestiva de mal-estar. A intensidade da dor aguda varia de acordo com o estímulo em causa, podendo resumir-se a uma sensação ligeira ou pelo contrário, ser algo intolerável. Este tipo de dor pode ser originada quer por estímulos cirúrgicos, traumatismos ou por alguma condição clínica, que dura geralmente alguns dias ou semanas (McKune et al., 2015; Shilo & Pascoe, 2014).

A dor nociceptiva resulta da ocorrência de um estímulo suficientemente forte para causar ativação das vias nociceptivas e lesão dos tecidos. A dor inflamatória por sua vez está associada à cascata de inflamação e à dor originada pelos seus danos adjacentes (Adrian et al., 2017).

3. AVALIAÇÃO DA DOR AGUDA EM GATOS

A avaliação de condições de dor é fundamental na prática clínica e essencial para a saúde e bem-estar animal. Apesar dos métodos de avaliação de dor em gatos existentes terem aumentado recentemente, não existe atualmente *gold standard* para a sua avaliação. Contudo, através de variáveis fisiológicas e comportamentais, têm sido desenvolvidas e validadas ferramentas que permitem uma maior eficácia no controlo da dor nesta espécie (Robertson, 2018). Infelizmente esta carência de métodos eficazes é uma das maiores causas de oligoanalgesia em animais que se encontram em situações dolorosas, conduzindo a falhas na administração de analgésicos (Steagall & Monteiro, 2018). Uma aplicação correta de analgesia evita futuras complicações na recuperação do animal, diminui as taxas de mortalidade e morbidade e evita consequências graves a níveis sensoriais, afetivas, cognitivas e fisiológicas. (Simon, Scallan, Carroll, & Steagall, 2017). Steagall e Monteiro (2018) defendem que a adição do parâmetro “avaliação de dor” ao exame físico geral, juntamente com as outras variáveis comumente avaliadas, é uma forma eficiente de evitar que animais com dor passem despercebidos.

Em medicina humana são vários os tipos de métodos utilizados para quantificar a dor, uma vez que o próprio paciente pode descrever o que está a sentir. Existem escalas

unidimensionais, inserindo-se neste grupo as escalas analógicas visuais, as escalas numéricas de intensidade de dor e ainda as escalas verbais descritivas, todas possíveis de serem preenchidas pelo paciente. Apesar de bastante utilizadas, por serem eficazes e de fácil utilização, também estão disponíveis escalas multidimensionais, uma vez que a dor é uma experiência complexa, subjetiva e multidimensional. O questionário de McGill é o mais utilizado deste grupo, consiste num formulário dividido em três partes que aborda a experiência de dor dos pacientes a diferentes níveis (Waldman, 2009).

Já em crianças, a determinação da dor assemelha-se mais aos métodos existentes em medicina veterinária. Muitas vezes estas ainda não conseguem comunicar adequadamente, tornando as escalas usadas em adultos ineficazes. Criaram-se deste modo ferramentas, como a avaliação de comportamentos e variáveis fisiológicas indicativos de dor, escalas unidimensionais de expressões faciais ou ainda várias escalas multidimensionais, por vezes preenchidas por um observador (Hauer & Houtrow, 2017).

Ao contrário do que se observa na medicina humana, poucas escalas multidimensionais existem em medicina veterinária, sendo que para o gato apenas a Escala Multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória (UNESP-Botucatu), a Escala Composta para avaliação de dor de Glasgow e a Escala Felina de Grimace estão validadas (Brondani et al., 2013; Evangelista, Watanabe, Monteiro, et al., 2018; Steagall & Monteiro, 2018). Contudo muitos estudos têm surgido sobre avaliação de dor em gatos, utilizando tanto escalas descritivas simples de dor, como marcadores biológicos e escalas comportamentais, que têm desenvolvido o conhecimento nesta área (Polson, Taylor, & Yates, 2012; Sibanda, Hughes, Pawson, Kelly, & Bellenger, 2006; Steagall & Monteiro, 2018; Watanabe et al., 2019).

3.1. Alterações comportamentais

O conhecimento das características normais no comportamento habitual de um gato é essencial para distinguir e reconhecer alterações que nos podem providenciar informações importantes (Mathews et al., 2014).

Existem vários comportamentos que devem chamar atenção dos médicos e enfermeiros veterinários pois são muitas vezes indicativos de dor e mal-estar, devendo ser prontamente reconhecidos e tratados. São parâmetros como postura, conforto, atitude, atividade, interação com o observador, vocalização, resposta ao toque e expressão facial que

são maioritariamente observados e que podem indicar mal-estar e sofrimento (Robertson, 2018).

Com o objetivo de criar um consenso relativamente aos sinais que possam indicar dor, foi realizado um estudo através de um questionário enviado a vários especialistas em medicina felina, com diferentes áreas de interesse (medicina interna, anestesiologia, neurologia, oftalmologia, comportamento, medicina dentária e dermatologia). Foi obtido um consenso através das respostas enviadas, reunindo-se os comportamentos que foram considerados pelos participantes como indicativos de dor e organizados em situações de alto e baixo limiar (**Anexo III**). Apesar de serem necessários mais estudos para a validação destas informações, estes estudos são sem dúvida pontos de partida para um maior conhecimento do comportamento felino e interpretação destes para avaliação de dor (Merola & Mills, 2016a).

São vários os parâmetros que devem ser levados em consideração segundo Brondani et al., (2012):

- Alterações ao nível da postura: como por exemplo a coluna mais curvada, músculos tensos, a cabeça virada para baixo ou virado para o fundo da gaiola;
- Alterações ao nível da atitude: se está interessado no ambiente e em interagir com o observador, se o animal se espreguiça quando acorda, se brinca e responde a estímulos. A vocalização também é importante, seja quando ronrona espontaneamente ou mesmo quando rosna ou geme;
- A sua atividade: se o animal está mais quieto, se não se movimenta de todo, ou ainda se movimenta mais que o normal;
- A interação com as pessoas: é um parâmetro importante, sendo mais fiável quando é possível comparar antes e após o estímulo doloroso. Assim, se não for possível observar diretamente, deve ser questionado aos tutores o comportamento habitual do seu animal, ou seja, se costuma brincar, pedir atenção, pedir mimos e como é a interação com os brinquedos e com o ambiente que o rodeia. O interesse em explorar e a curiosidade em conhecer o ambiente que os rodeia são comportamentos habituais e normais, e normalmente os primeiros a serem notados pelos tutores quando há alguma alteração;
- Reação à palpação: seja da sutura ou do abdómen/flanco é geralmente não dolorosa, por isso, é preciso avaliar se o animal fica aversivo quando é palpado com ou sem pressão em determinada zona;

- Expressões faciais: deve ter-se em atenção a posição das orelhas, a abertura dos olhos, a tensão no focinho, a posição da cabeça e dos bigodes, pois são bons indicadores de dor.

Um gato amigável, interativo e em situações de pouco stress é capaz de brincar com o observador, consegue tolerar a palpação abdominal e tem interesse e curiosidade em explorar o ambiente que o rodeia. Por vezes, pode tornar-se complicado conseguir distinguir situações de dor com situações de medo, sendo por isso importante realizar uma avaliação com base em vários parâmetros e sempre que possível em pelo menos dois tempos diferentes para existir termos de comparação e evolução (Steagall & Monteiro, 2018).



Figura I-II Na imagem do lado esquerdo, gata uma hora após OVH eletiva, com sinais evidentes de dor: coluna curvada, cabeça virada para baixo, abdómen tenso, não se movimentava, encontra-se no fundo do esconderijo e sem interesse em interagir com o ambiente. Na imagem do lado direito, a mesma gata após administração de resgate analgésico (metadona $0,2 \text{ mg Kg}^{-1}$), evidenciando-se as diferenças posturais e comportamentais: postura normal, cabeça levantada e atenta ao ambiente que a rodeia, movimentando-se com maior facilidade (fotografia gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).

3.2. Escalas de dor

Uma vez que não é possível os animais classificarem e quantificarem a sua própria dor, foram desenvolvidas escalas com o intuito de um observador conseguir realizar uma correta avaliação. Por estarem deste modo sujeitos a erros de subjetividade, estas escalas devem ser

testadas a nível de validade, confiabilidade, repetibilidade, sensibilidade e utilidade (Hellyer et al., 2011; Reid, Nolan, & Scott, 2018; Robertson, 2018).

Tabela I-II Características a que uma escala de pontuação de dor ideal deve obedecer (adaptado de Robertson, 2018)

Característica	Descrição
Validade	Quando mede realmente o que pretende medir
Repetibilidade	Quando o mesmo observador, avalia a mesma situação, nas mesmas condições, mas em tempos diferentes e a diferença entre resultados é baixa
Sensibilidade	Quando permite detetar alterações, ao longo do tempo, por exemplo após administração de analgésicos
Confiabilidade	Resultados consistentes quando a mesma situação é medida duas vezes em tempos diferentes, por diferentes observadores
Utilidade	Fácil e rápida de usar, assim como possível de ser usada por diferentes observadores

3.2.1. Escalas unidimensionais de avaliação de dor

3.2.1.1. Escalas Descritivas Simples (EDS)

As EDS são as escalas mais básicas e simples de usar. São normalmente constituídas por quatro a seis parâmetros que indicam a intensidade da dor (Hellyer et al., 2011).

Este tipo de escalas têm sido apresentadas em diversos estudos clínicos (Polson et al., 2012; Polson, Taylor, & Yates, 2014), usando desde versões mais simples em que a dor é classificada desde “inexistente” até “muito intensa”. Apesar de ser vantajosa a facilidade de uso sem treino prévio, estas estão sujeitas a erros de subjetividade, têm pouca sensibilidade, e pode erradamente levar a uma supra ou subestimativa da dor, sendo por estas razões muitas vezes associadas a escalas multidimensionais (Wiese, 2015).

Tabela I-III Exemplo de uma escala descritiva simples de dor utilizada num estudo clínico, para monitorização de analgesia em gatas após OVH (adaptado de Polson et. al, 2014)

Pontuação	Comportamento
0	Sem dor; o gato está com uma postura normal, sem resposta à palpação da sutura
1	Dor ligeira; gato com postura normal, mas responde à palpação da sutura
2	Dor moderada; gato com postura anormal (p.e. postura curvada) e ligeira resposta à palpação da sutura
3	Dor intensa; gato com elevada alteração postural (p.e. postura curvada, olhos semifechados, prostrado), rosna e tenta morder à palpação da sutura.

3.2.1.2. Escala Numérica simples (ENS)

A escala numérica é normalmente formada por valores de 0 a 10, onde “0” representa ausência de dor e “10” a pior dor imaginável (Wiese, 2015).

Escala Numérica

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ausência de dor					Pior dor imaginável					

Figura I-III Exemplo de escala numérica de dor (adaptado do site www.animalpain.com.br, acedido em 27 de abril 2019).

3.2.1.3. Escalas Visuais Analógicas (EVA)

As EVS são um dos sistemas mais usados de classificar a dor, tanto em medicina humana como veterinária (Benito, Monteiro, Beaudry, & Steagall, 2018; Waldman, 2009). Consistem numa linha horizontal que mede 100 mm de comprimento e que possui em cada extremo uma linha vertical, lado esquerdo para “sem dor (0)” e no lado oposto, no lado direito, “maior dor possível (100)”, como se pode observar no exemplo da **Figura I-IV** (Wiese, 2015).

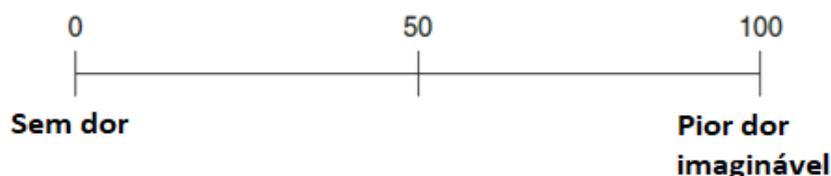


Figura I-IV Exemplos de escala visual analógica de dor (adaptado de Wiese, 2015).

3.2.2. Escalas multidimensionais de avaliação de dor

3.2.2.1. Escala Multidimensional UNESP-Botucatu

A escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor pós-operatória em gatos (UNESP-Botucatu) é a única escala que foi testada para validade, confiabilidade e sensibilidade e obteve resultados positivos para todas estas características (**Anexo I**) (Merola & Mills, 2016b).

Brondani et al. (2012) testaram a validade e a sensibilidade desta escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. Procederam à validação, ou seja, a capacidade desta escala medir o que se propõe a medir, assim como à sensibilidade desta, ou seja, a capacidade de identificar alterações na intensidade da dor ao longo do tempo ou em resposta à intervenção de analgesia. Através da comparação entre os resultados de cinco observadores (três anestesiológicos, um cirurgião e um aluno de medicina veterinária) com os de um observador denominado “*gold-standard*” (investigador que desenvolveu a escala) das pontuações de dor atribuídas por cada um, determinou-se qual o grau de concordância entre avaliações. Deste modo, foram visualizados de forma aleatória e cega, por todos os intervenientes, os vídeos registados de trinta gatas, em quatro momentos diferentes: pré-operatório, pós-operatório, antes e depois da analgesia de resgate e às 24 horas após término da cirurgia. A grau de concordância entre o observador “*gold-standard*” com os profissionais experientes foi superior a 70%, demonstrando uma boa correlação.

O mesmo não se sucedeu com os resultados do aluno de medicina veterinária, sendo a concordância inferior a 50%. Assim, a escala foi validada comparando os valores de profissionais mais experientes no reconhecimento de dor, concluindo-se assim que quando

utilizada por alunos ou outros profissionais inexperientes, é necessário um treino prévio em identificação de comportamentos característicos (Brondani et al., 2012). Dois meses após a primeira fase de avaliação, os mesmos observadores visualizaram os mesmos vídeos, permitindo avaliar a confiabilidade e repetibilidade da escala. Foram obtidos bons resultados de concordância entre as duas fases de avaliação (Brondani et al., 2013).

Após os processos de refinamento e validação, a escala apresenta atualmente dez parâmetros, distribuídos por quatro subescalas: alteração psicomotora, proteção da área dolorosa, variáveis fisiológicas e expressão vocal da dor. Cada parâmetro da escala possui quatro níveis descritivos classificados em 0, 1, 2 e 3, em que “0” representa as características comportamentais normais e o nível “3” representa a alteração máxima em casos de presença de dor. A pontuação máxima da escala é de 30 pontos, e o *score* de dor é registado pela soma dos pontos atribuídos em cada subescala (Steagall & Monteiro, 2018). Como a validação passou por uma avaliação individual de cada parâmetro, é possível omitir da escala alguns destes parâmetros sem perder a validade. Desta forma, é possível retirar o parâmetro das variáveis fisiológicas (que inclui pressões arteriais e apetite) se por algum motivo não seja possível a avaliação das mesmas para cada animal (Brondani, Luna, & Padovani, 2011; Brondani et al., 2012).

Para determinar o valor em que se deve administrar analgesia de resgate, estudou-se os valores de sensibilidade e especificidade em que estes foram simultaneamente superiores, indicando que uma intervenção analgésica deve ser realizada quando a pontuação de dor atribuída seja $> 33\%$ da pontuação total da escala (Brondani et al., 2011). De notar que é importante ter sempre consciência que estes valores são baseados em consensos e não existe, portanto, um valor ideal. Assim, é aconselhável um intervalo de valores de resgate entre ≥ 7 e ≤ 10 , devendo o investigador analisar criteriosamente estes valores de acordo com o *score* total da escala a ser usada e as variáveis de trabalho que possam existir (Brondani et al., 2013).

A maior desvantagem desta escala, é a validação apenas para gatas que foram submetidas a OVH, o que significa que não existe ainda critérios que possibilitem e provem a mesma validade para outras situações e tipos de dor (Steagall & Monteiro, 2018).

3.2.2.2. Escala Composta de Dor de Glasgow

A escala composta de avaliação de dor de Glasgow é uma ferramenta de avaliação de dor aguda em gatos válida e útil, baseada em comportamentos e expressões faciais, como se

pode consultar no **Anexo II**. No entanto, e apesar da versão definitiva incluir avaliação das expressões faciais, esta ainda não possui um nível consideravelmente elevado em termos de sensibilidade (Calvo et al., 2014; Steagall & Monteiro, 2018). Comparativamente à UNESP-Botucatu, esta tem a vantagem de ser de consulta e acesso mais fácil e rápido, e possível de aplicar a qualquer tipo de dor aguda e não apenas à dor pós-operatória aguda da OVH (Steagall & Monteiro, 2018).

Segundo Holden et al. (2014), existem diferenças estatísticas entre gatos com dor e gatos sem dor quando avaliadas as posições dos olhos, orelhas, nariz e focinho. Este método de avaliação de dor baseia-se em distâncias entre determinadas referências anatómicas, interpretadas em forma de caricatura, como está representado na **Figura I-V**. Esta é utilizada na escala de Glasgow e possui dois parâmetros que são avaliados: a posição das orelhas e a forma do nariz/focinho.

Além das expressões faciais, esta escala é constituída por questões direcionadas a comportamentos e posturas a serem avaliados antes de abrir a jaula, assim como após interação com o observador (Calvo et al., 2014). A pontuação total desta ferramenta é de 20, sendo recomendado resgate analgésico em gatos que obtenham um *score* de dor ≥ 5 (Reid, Scott, Calvo, & Nolan, 2017).

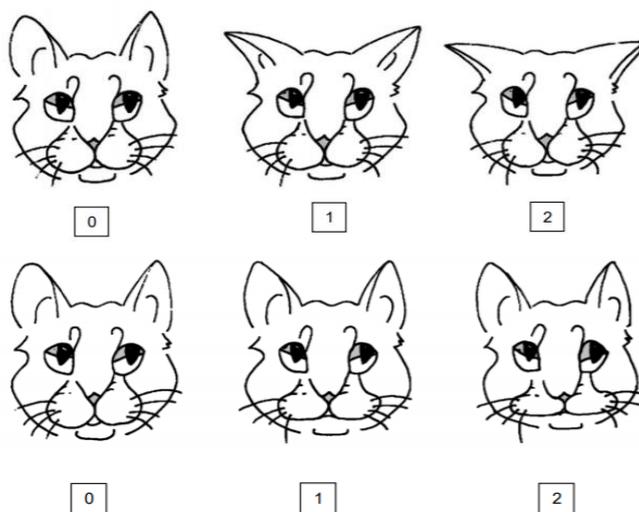


Figura I-V Expressões faciais avaliadas em gatos e respetiva pontuação atribuída a cada uma. Em cima, as alterações da posição das orelhas e em baixo da forma do focinho. A pontuação “0” indica ausência de dor, o “1” dor moderada e o “2” dor intensa (adaptado de Holden et al., 2014).

3.2.2.3. Escala Felina de Grimace (EFG)

As alterações nas expressões faciais são bons indicadores de dor em diferentes espécies e têm sido recentemente incorporadas em ferramentas de avaliação de dor em gatos (Holden et al., 2014; Reid et al., 2017).

Enquanto a posição das orelhas e a forma do focinho são comparadas na escala de Glasgow, mais recentemente, surgiu a EFG que utiliza cinco expressões faciais: a posição da orelha, o grau de abertura dos olhos, a tensão do focinho e bigodes e a posição da cabeça (Evangelista, Watanabe, O'Toole, Pang, & Steagall, 2018). Esta escala demonstrou validade e confiabilidade para uso na avaliação de dor aguda em gatos, assim como utilidade da mesma em detetar uma resposta eficaz quando aplicado tratamento analgésico, sendo assim implementado um valor indicativo da necessidade de administração de resgate analgésico quando utilizada esta escala (Evangelista et al., 2019).



Figura I-VI Classificação de acordo com a escala felina de Grimace. Na esquerda: “0”, ausência de dor. No meio: “1”, dor moderada. Na direita: “2”, dor intensa (adaptado de Evangelista, Watanabe, Monteiro et al., 2018).

3.2.2.4. Escala de dor aguda felina da Universidade do Colorado (EFUM)

O desenvolvimento de novas técnicas e ferramentas para avaliação de dor em gatos tem notoriamente vindo a evoluir, originando-se novas escalas como é o caso da EFUM. Uma

análise recente a esta escala demonstrou que apresenta uma confiabilidade moderada a boa quando utilizada por médicos veterinários experientes, porém ainda são necessárias alterações e melhorias para que seja possível validar esta escala (Shiple, Guedes, Graham, Goudie-DeAngelis, & Wendt-Hornickle, 2019).

3.3. Limiar Nocetivo Mecânico (LNM)

No exame físico geral, após uma cirurgia ou mesmo após um episódio de traumatismo agudo, é usual recorrer à palpação da zona afetada e avaliar a reação do animal. Naturalmente que após um episódio agudo de lesão, ocorrem alterações locais que mudam a sensibilidade à pressão, diminuindo assim o valor do limiar mecânico necessário para que ocorra uma resposta do animal (Robertson, 2018). De certo modo, é suficiente na prática clínica o uso da ponta dos dedos para avaliação da presença de dor em determinada área anatômica, mas sem dúvida que em estudos clínicos se torna essencial o recurso a aparelhos que permitam medir qual a força que o animal aguenta e assim conseguir comparar a eficácia entre os tratamentos em estudo (Slingsby, Sear, Taylor, & Murrell, 2015; Steagall et al., 2007).

Vários aparelhos são capazes de avaliar o LNM, e o modo de utilização é muito semelhante entre todos. A ponta do aparelho deve ser aplicada aproximadamente entre 1 a 2 cm da linha de sutura ou local a avaliar e aplicar uma força constante e crescente. Esta pressão deve ser interrompida assim que o animal reaja, seja através de vocalização, tentativa de mordedura, demonstração de agressividade, rosar, gemer, adotar movimentos de retirada, entre outros comportamentos que possam indicar desconforto. A utilização de um valor máximo é aconselhável, sendo geralmente de 30 Newton (N) para gatos (Benito et al., 2015; Slingsby et al., 2015). Os resultados obtidos podem ser influenciados por diferentes fatores. A forma e tamanho da ponta de medição, a velocidade e força de aplicação do aparelho, o tempo de intervalo entre testes, a zona a ser avaliada ou ainda distrações para o animal que existam no ambiente de trabalho são variáveis a ter em consideração quando usado este método em gatos (Taylor & Dixon, 2012; “Topcat Metrology Ltd,” 2011).



Figura I-VII Exemplo de um aparelho para medição do Limiar Nocicetivo Mecânico numa gata após OVH (adaptado de Robertson, 2018).

3.4. Limiar Nocicetivo Térmico (LNT)

Foi desenvolvido um aparelho de medição do limiar nocicetivo térmico validado para uso em gatos e muito utilizado em estudos clínicos para comparação de eficácia de técnicas analgésicas (Dixon, Robertson, & Taylor, 2002; Duncan, Lascelles, & Robertson, 2004).

Este aparelho apresenta diversas vantagens: os animais podem estar livres, o estímulo térmico termina assim que é detetada uma resposta do animal e possui ainda um valor máximo de segurança de 60° C para evitar danos nos tecidos quando são usados analgésicos (Dixon et al., 2002; Steagall et al., 2007).

O funcionamento deste tipo de aparelhos é semelhante entre os vários modelos. São basicamente constituídos por uma pequena sonda que contém um sensor de temperatura e uma fonte de calor que devem ser colocados na zona do tórax (previamente tosquiada) com a ajuda da banda elástica e uma manga de pressão. Esta manga é insuflada de modo assegurar que o contacto entre a sonda e a pele seja máximo. Com a ajuda de um controlo remoto infravermelho portátil, é ativada a fonte de calor presente na sonda, aumentando a temperatura a uma velocidade de 0,6°C segundo⁻¹ até o animal reagir ou até atingir o valor máximo que foi

determinado (Carrozzo, Alcorn, & Ambros, 2018; Simon, Scallan, Baetge, Coursey, & Lizarraga, 2019).

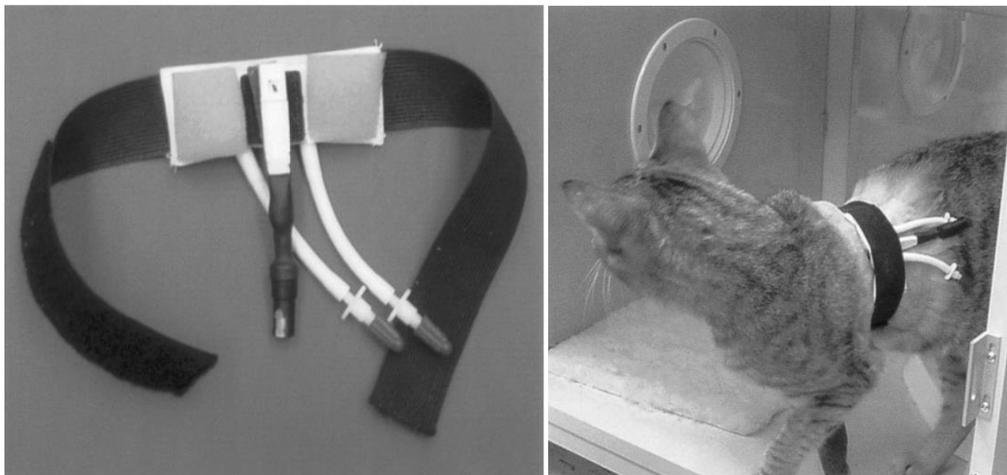


Figura I-VIII Aparelho de medição do limiar nocicetivo térmico. Deve ser realizada tricotomia para que esteja em contacto com a pele (adaptado de Dixon et al., 2002).



Figura I-IX Modelo mais recente de um aparelho de medição do LNT, desenvolvido pela Topcat Metrology Ltd. (adaptado de "Topcat Metrology Ltd," 2011).

3.5. Alterações hemodinâmicas e adrenocorticais

O organismo vai adotar várias alterações a nível hemodinâmico como resposta aos estímulos nociceptivos. Muitos têm sido os estudos que utilizam a frequência cardíaca, frequência respiratória, diâmetro das pupilas e pressões arteriais como indicadores de dor em animais (McKune et al., 2015). No entanto, nenhuma destas variáveis fisiológicas pode ser utilizada como parâmetro isolado, uma vez que situações de medo e stress também contribuem para estas alterações. Estudos têm concluído que a frequência respiratória e a frequência cardíaca usadas individualmente não demonstram validade suficiente para avaliação de dor perioperatória em gatos (Höglund et al., 2018). A medição das pressões arteriais demonstrou ser a variável fisiológica com maior validade para uso em avaliação de dor em gatos (Brondani et al., 2011; Smith, Allen, Quandt, & Tackett, 1996).

Quando ocorre um estímulo nociceptivo, como é o caso de uma cirurgia, o SNA é ativado e a hipófise vai aumentar a produção hormonal. Deste modo, a hipófise vai estimular certos órgãos a produzir e libertar para a corrente sanguínea determinadas hormonas. Um exemplo destas alterações é a libertação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise que vai estimular o córtex da adrenal a libertar cortisol. O principal objetivo destas alterações adrenocorticais prende-se com o aumento do catabolismo metabólico, mobilizando assim substratos para produção de energia e assegurando mecanismos para reter água e sódio no sentido de manter a homeostasia cardiovascular e a volemia.

Existem igualmente alterações ao nível da concentração de insulina, sendo que normalmente esta diminui após indução de anestesia e, mais tarde, durante a cirurgia, com o propósito de aumentar a quantidade de glicose disponível no organismo (Desborough, 2000).

Assim, com o objetivo que avaliar a dor perioperatória nos animais, o cortisol e a glicose são muitas vezes analisados e usados como ferramenta para determinação de dor em vários estudos (Brondani, Luna, Beier, Minto, & Padovani, 2009; Romano, Portela, Breggi, & Otero, 2016).

4. MANEIO E TRATAMENTO DA DOR AGUDA EM GATOS

4.1. História

Para um tratamento adequado, é essencial uma boa avaliação e reconhecimento de dor nestes animais, como já referido anteriormente. Ao longo da história os gatos têm sofrido uma

maior negligência na administração de analgesia pós-operatória comparativamente aos cães, muito influenciado pela falta de ferramentas validadas para avaliação de dor e pelo receio dos efeitos secundários verificados nesta espécie (Steagall & Taylor, 2018). Um estudo realizado através de um questionário a veterinários no Reino Unido, permitiu avaliar a prescrição de analgésicos no perioperatório em animais de companhia. Quando questionados relativamente à dor provocada por uma castração eletiva, a maioria dos veterinários considerava mais dolorosa em cães do que em gatos e, portanto, menor número de prescrições de opioides e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) para a espécie felina (Hunt, Knowles, Lascelles, & Murrell, 2015).

Felizmente cada vez mais é usada a analgesia multimodal, analgesia loco-regional e ferramentas para a avaliação de dor, reduzindo as situações de sofrimento desnecessário nestes animais (Johnson, 2014).

4.2. Terapia não farmacológica

Existem várias técnicas que podem ser aplicadas como auxílio no tratamento da terapia farmacológica. São técnicas geralmente pouco dispendiosas e facilmente aplicáveis com o intuito de reduzir o stress, ansiedade, inflamação, edema, dor e tempo de recuperação. Ao melhorar o conforto do animal através de cuidados de enfermagem como realização de pensos adequados, administração de fluidoterapia, mudança de decúbito, implementação de uma boa nutrição, assim como assegurar um ambiente calmo, limpo e de acesso exclusivo para gatos, são passos fundamentais para uma melhor e mais rápida recuperação (Steagall & Taylor, 2018; Taylor & Robertson, 2004)

O recurso a feromonas felinas é uma opção com resultados positivos, atuando como redutoras de stress em ambiente hospitalar e que permitem a realização de uma consulta e exame físico num ambiente mais calmo. Também em gatis demonstrou uma eficácia significativa na diminuição de lutas e comportamentos agressivos entre gatos que receberam feromonas relativamente ao grupo que recebeu placebo (DePorter, Bledsoe, Beck, & Ollivier, 2019; Pereira et al., 2016).



Figura I-X Exemplo de um ambiente calmo, exclusivo para gatos e com a presença de um esconderijo (adaptado de Taylor & Robertson, 2004).

4.3. Terapia farmacológica

4.3.1. Anestesia multimodal

Define-se como anestesia multimodal ou balanceada a administração de dois ou mais analgésicos que possuem diferentes mecanismos de ação e que, quando usados em conjunto, têm efeito sinérgico potenciando-se um ao outro. É assim possível o uso de doses inferiores e conseqüentemente uma diminuição de efeitos adversos associados (Kehlet & Dahl, 1993; Steagall & Monteiro, 2013).

Muitas são as organizações mundiais com interesse em anestesia e analgesia que defendem uma abordagem balanceada. A Associação Americana de Anestesiologistas (ASA), apoia a adoção sempre que possível de uma terapia multimodal, que deve incluir a escolha de um analgésico apropriado, sempre que possível o uso de técnicas de anestesia loco-regional e ainda anti-inflamatórios sempre que não haja nenhuma contraindicação (ASA, 2012). Estes procedimentos podem ser adaptados para medicina veterinária, sendo importante salientar o uso de analgésicos e sedação antes do procedimento, de modo a acalmar e reduzir o stress nos gatos. Todas as doses de medicação utilizada, a via de administração, a duração do tratamento e o manejo perioperatório devem ser adotados para cada animal de modo individual (Steagall & Taylor, 2018).

Os gatos são uma espécie com algumas particularidades fisiológicas e, por isso, devem ser abordados com os devidos cuidados ajustados às suas necessidades. Os gatos, assim como todos os felinos, têm uma baixa capacidade de glucuronidação hepática de compostos

exógenos devido à ausência de uma quantidade suficiente da enzima UDP-glucuronil transferase. Associa-se esta carência de enzimas às suas particularidades alimentares, pois sendo animais carnívoros não desenvolveram esta via metabólica como os restantes mamíferos (Taylor & Robertson, 2004).

4.3.2. Opioides

Os opioides são os fármacos mais eficazes no tratamento e prevenção de dor aguda, sem causar perda de proprioção ou consciência (Epstein et al., 2015). Estes mimetizam o modo de ação dos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas e dinorfinas), conseguindo desta forma ligarem-se aos mesmos recetores e modularem a resposta à dor (KuKanich & Wiese, 2015).

São classificados de acordo com os recetores a que se ligam e de acordo com o seu grau de afinidade. Assim podem ser designados pelas letras gregas de μ (mu), δ (delta) e κ (kapa) de acordo com a sua afinidade para determinado recetor, ou pelo seu grau de afinidade em opioides agonistas puros, agonistas parciais, (μ) antagonistas-(κ) agonistas ou antagonistas (**Tabela I-IV**) (Hellyer et al., 2011).

Tabela I-IV Classificação dos opioides de acordo com o seu grau de afinidade aos diferentes recetores (adaptado KuKanich & Wiese, 2015)

Opioides				
Agonistas puros		Agonistas parciais	(μ) Antagonista - (κ) agonista	Antagonistas
Morfina	Hidrocodona	Buprenorfina	Butorfanol Nalbufina Pentazocina	Naloxona Naltrexona Metilnaltrexona
Oximorfona	Codeína			
Hidromorfona	Oxicodona			
Fentanil	Sulfentanil			
Metadona	Alfentanil			
Meperidina	Remifentanil			

Uma grande estabilidade hemodinâmica e a potente analgesia são as principais características que tornam os opioides numa forte opção para o maneio analgésico no período perioperatório em procedimentos cirúrgicos (Borer-Weir, 2014). Contudo, de acordo com a sua

capacidade de ligação providenciam potência e duração de efeito diferentes, devendo a sua escolha ter estas características em consideração.

A potência de um opioide é definida como a dose necessária para adquirir a resposta desejada. Comparando o fentanil com a morfina, o primeiro é considerado mais potente, pois a dose necessária ($0,01 \text{ mg Kg}^{-1}$) para atingir uma resposta equivalente à morfina (1 mg Kg^{-1}) é consideravelmente mais baixa. Contudo, a potência de um opioide não é equivalente à duração do seu efeito ou grau de eficácia, como se pode observar na **Figura I-XI**. Tanto o fentanil como a morfina produzem efeitos analgésicos semelhantes mas, no entanto, o fentanil tem uma duração inferior a uma hora (de acordo com a dose utilizada) e a morfina, pelo contrário, uma duração aproximada de 4 a 6 horas (KuKanich & Wiese, 2015).

Deste modo, um agonista puro produz um efeito dose-dependente, isto é, o seu efeito vai aumentando até que todos os recetores estejam preenchidos. De um modo semelhante, os opioides agonistas parciais produzem um efeito dose-dependente, mas que independentemente da dose utilizada, o efeito analgésico máximo que estes atingem é sempre inferior ao efeito máximo de um agonista puro. Este efeito é importante, pois em cirurgias muito dolorosas, o ideal é optar por um opioide agonista puro que permita aumentar a dose se o animal necessitar (**Figura I-XII**) (Steagall & Taylor, 2018).

Se necessário, é possível reverter o efeito dos opioides, utilizando antagonistas. Estes têm uma elevada afinidade para os mesmos recetores, não produzindo nenhum efeito e inibindo a ligação dos opioides agonistas puros. É possível também a reversão de um opioide agonista puro com a administração de um opioide agonista parcial ou de um opioide (μ) antagonista- (κ) agonista, pois vão reverter a ligação aos recetores μ do agonista puro. Pode ser uma alternativa a um opioide antagonista, como é o caso da naloxona, caso o intuito seja manter o animal com algum grau de analgesia (Hellyer et al., 2011; KuKanich & Wiese, 2015).

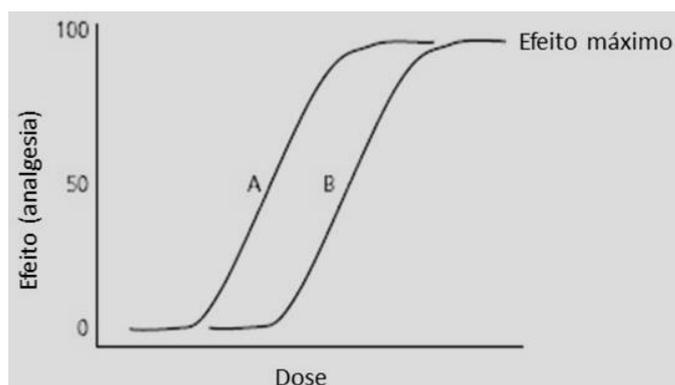


Figura I-XI Curvas representativas da resposta dose-dependente de dois opioides agonistas puros, com igual eficácia analgésica, mas potências diferentes: (A) fentanil, mais potente que (B) morfina (adaptado de KuKanich & Wiese, 2015).

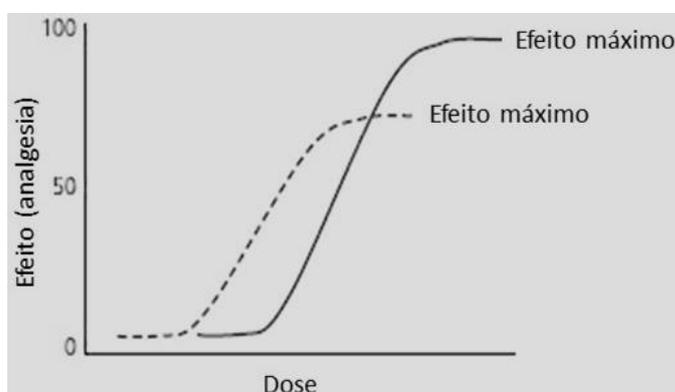


Figura I-XII Curvas representativas de dois opioides com potências e eficácias diferentes. A tracejado a representação de um opioide agonista parcial, como por exemplo a buprenorfina, e a linha representação de um opioide agonista total, como por exemplo a morfina. Apesar da buprenorfina ser mais potente, a morfina apresenta um efeito máximo superior (adaptado de KuKanich & Wiese, 2015).

4.3.2.1. Efeitos adversos

Apesar de bastante eficazes, usados como fármacos de primeira linha no controlo de dor aguda e permitirem uma diminuição da necessidade de anestésicos voláteis aumentando a estabilidade cardiovascular, o uso de opioides tem sido associado a vários efeitos secundários. Estes efeitos adversos reportados verificam-se na sua maioria quando não é utilizada uma anestesia multimodal, utilizando-se assim doses mais elevadas (Steagall & Taylor, 2018)

Em várias espécies ocorre depressão do SNC, mas o oposto também é verificado. Em gatos é mais comum ocorrer estimulação, muito associado à administração de morfina. Deste

modo, também o centro do vômito é normalmente estimulado e podem ocorrer episódios de náuseas e vômitos (Robertson, Wegner, & Lascelles, 2009).

Esta excitação do SNC leva a um aumento da atividade no núcleo do oculomotor, aumentando a libertação de catecolaminas e resultando em midríase. Num estudo, quando avaliada a eficácia de várias doses de butorfanol em gatos verificou-se que, em todos os gatos que entraram no estudo, ocorreu sinais de midríase para todas as doses utilizadas (Lascelles & Robertson, 2004).



Figura I-XIII Gato antes (a) e após (b) administração de opioide. Pode observar-se midríase em (b) (adaptado de Robertson & Taylor, 2004).

Um efeito secundário comum é a hipotermia, pois o sistema termorregulador localizado no hipotálamo é deprimido pela administração destes fármacos no período perioperatório (Hellyer et al., 2011). Assim como a hipotermia, também ocorre frequentemente hipertermia em gatos, algumas horas após administração dos opioides (Epstein, 2015). Qualquer classe de opioides, sejam administrados sozinhos ou em conjunto com ketamina ou isoflurano, causam aumento ligeiro da temperatura corporal em gatos ($< 40,1^\circ$), mas por tempo limitado (Posner, Pavuk, Rokshar, Carter, & Levine, 2010).

Há evidência de que os opioides endógenos ligam-se aos recetores μ e δ existentes nas principais regiões responsáveis pela respiração ao nível do sistema nervoso, na medula e ponte (Lalley, 2003). Assim, opioides que se ligam aos recetores μ , são os principais mediadores de depressão respiratória, pois apresentam afinidade para se ligarem aos principais pontos de controlo no centro nervoso respiratório (Borer-Weir, 2014).

No entanto, os opioides têm poucos efeitos no sistema cardiovascular, não causam alterações de ritmo ou função cardíaca, e são por isso igualmente escolhidos para protocolos anestésicos de pacientes com doenças cardiovasculares. Um caso em particular é a petidina que tem a especial característica de não causar bradicardia e ainda um efeito antiarrítmico (Pant et al., 1983). No entanto, quando administrada por via intravenosa, pode causar libertação de histamina, e conseqüentemente um choque anafilático (Epstein, 2015).

Os principais efeitos gastrointestinais (GI) causados por opioides, ocorrem com maior frequência quando administrados por longos períodos, geralmente em tratamento de dor crônica. São mediados pelos recetores μ e δ , localizados no plexo mesentérico. Numa revisão de literatura de medicina humana, concluiu-se que um dos principais efeitos adversos associados ao uso de elevadas doses de opioides no período perioperatório é a alteração provocada na motilidade do trato GI, e que conseqüentemente leva a que ocorra com frequência episódios de íleo parálítico (Boer, Detriche, & Forget, 2017).

Ao nível do sistema urogenital, o uso de opioides é um fator de risco para o desenvolvimento de retenção urinária, tanto em medicina humana como veterinária, atuando através da supressão da contratilidade do músculo detrusor da bexiga (Boer et al., 2017; Borer-Weir, 2014). Em gatos é comum ocorrer este efeito após a administração epidural de morfina, sendo por isso recomendado esvaziar a bexiga antes da intubação ou após a cirurgia, com a finalidade de evitar atonia do músculo detrusor (Steagall & Taylor, 2018).

Efeitos imunológicos negativos têm sido registados na literatura de medicina humana e veterinária com a administração de opioides. Alguns opioides têm demonstrado causar uma maior imunossupressão (como é o caso da morfina, fentanil e metadona) comparativamente a outros (tramadol, hidrocodona). Apesar do mecanismo ser complexo e não estar totalmente descrito, relaciona-se este processo com o sistema imunitário (SI) inato e adaptativo, que possuem os recetores μ em células imunitárias como os macrófagos, linfócitos, neutrófilos e células *natural killer* (Anderson, Duke-Novakovski, & Singh, 2014). Deste modo, a imunossupressão ocorre devido à redução na fagocitose realizada pelos macrófagos, pela diminuição na produção de linfócitos B e monócitos, pela redução na atividade das células *natural killer* e ainda pela diminuição da ativação e proliferação de linfócitos T. Estas alterações incitam atrasos na cicatrização e conduzem, em casos crônicos, a falhas do SI no combate de infeções (Odunayo, Dodam, Kerl, & DeClue, 2010).

A hiperalgesia induzida por opioides é um estado de sensibilidade nocicetiva mais elevada que o normal. É uma situação paradoxal, em que a administração destes fármacos para

o manejo de dor, tornam efetivamente o animal mais sensível ao estímulo nociceptivo. Em medicina humana está diretamente relacionado com a dose e a duração do tratamento (Lavand'homme & Steyaert, 2017; Lee, Silverman, Hansen, Patel, & Manchikanti, 2011). Em medicina veterinária, não há registo de casos clínicos em animais de companhia que tenha ocorrido hiperalgesia associada a opioides (Simon & Steagall, 2016). Contudo, devem ser realizados mais estudos no sentido de averiguar qual o efeito destes nos animais, uma vez que Freye & Levy (2010), observaram episódios de hiperalgesia associado ao remifentanil e ao sufentanil em cães num estudo experimental.

4.3.3. ALO - Anestesia livre de opioides

No manejo perioperatório é importante planear uma boa analgesia, conseguir minimizar o stress, promover uma alta hospitalar com melhor qualidade e diminuir as complicações pós-operatórias (Lamont, 2008).

Ao longo de muitos anos, foram os opioides os fármacos mais utilizados para controlo de dor aguda pós-cirúrgica. Desde 1962, aquando da descoberta do fentanil (o primeiro opioide sintético), altas doses deste fármaco foram utilizadas, tanto em medicina humana como veterinária, pois era a ferramenta mais eficaz e rápida na resolução e controlo da dor (Forget, 2019). Contudo, muitos efeitos secundários foram registados devido à utilização excessiva de opioides, surgindo o conceito de anestesia balanceada ou multimodal, como já abordado anteriormente (Kehlet & Dahl, 1993).

A anestesia livre de opioides é um conceito que surgiu há cerca de 20 anos em estudos de medicina humana, com o intuito de eliminar os efeitos adversos causados por estes fármacos e tem estado em constante crescimento (Lavand'homme & Steyaert, 2017). Necessidades reduzidas de opioides no período pós-operatório, reduzida incidência de efeitos secundários como náuseas e vômitos e melhor índice de recuperação são alguns dos benefícios registados numa anestesia livre de opioides (Bello et al., 2019; White, Mair, & Martinez-Taboada, 2017). Em medicina veterinária já existem casos recentes na literatura de protocolos cirúrgicos sem recurso a estes fármacos. Apesar de ainda se encontrar numa fase inicial, estão descritos casos em cirurgias eletivas, como é o caso da OVH, e também recentemente um protocolo anestésico livre de opioides para a realização de uma cirurgia ortopédica de resolução de uma fratura no côndilo umeral lateral do membro torácico direito de um cão, ambos com resultados

promissores no manejo de dor sem opioides e uma abordagem muito completa de anestesia multimodal (Geddes, Stathopoulou, Viscasillas, & Lafuente, 2019; White et al., 2017).

Em conclusão, os opioides são bastante eficazes no controlo da dor aguda, mas o seu uso tem sido revisto e repensado ao longo dos últimos anos. Atualmente o uso de opioides durante a anestesia deve ser ponderado, e sempre que possível, tentar reduzir as doses utilizadas. Assim, entre os protocolos publicados de ALO, pode verificar-se que todos recorrem à anestesia loco-regional como método eficaz no controlo da dor intra e pós-cirúrgica (Forget, 2019).

5. ANESTESIA LOCO-REGIONAL

As técnicas de anestesia regional permitem o bloqueio na totalidade da transdução e transmissão do estímulo nervoso através da infiltração local ou regional de anestésico local (Skarda & Tranquilli, 2011).

Em medicina humana, a anestesia loco-regional é frequentemente utilizada de forma a providenciar-se um manejo de dor intra e pós-operatório adequado. Em medicina veterinária também um melhor controlo da dor tem sido alcançado com recurso a variadas técnicas loco-regionais adaptadas à anatomia das diferentes espécies animais (Campoy, Read, & Peralta, 2015; Raw, Read, & Campoy, 2013; Seco, Zarucco, & Campoy, 2013).

5.1. Anestésicos locais

Os anestésicos locais são os únicos fármacos capazes de bloquear de forma reversível a transmissão do impulso nervoso, bloqueando de forma sensorial, motora e autónoma. Do ponto de vista de uma anestesia multimodal, permitem uma melhor recuperação e uma diminuição nas doses de outros fármacos, inclusive nos anestésicos de manutenção (Campoy et al., 2015; Steagall & Taylor, 2018).

5.1.1. Mecanismo de ação e farmacocinética

O mecanismo de ação dos anestésicos locais baseia-se na sua capacidade de difusão na membrana plasmática e bloqueio dos canais de sódio existentes nos neurónios, impedindo assim que ocorra a despolarização da mesma e a geração de um conseqüente impulso elétrico em resposta a um estímulo nocicetivo. Deste modo, interrompem o fluxo de iões sódio,

diminuindo a excitabilidade dos nervos e conseguindo bloquear todo o tipo de fibras nervosas, desde fibras motoras, sensoriais, proprioceptivas e simpáticas (Lerche, 2016).

Estes anestésicos diferem na sua estrutura química, característica que influencia a sua solubilidade e metabolismo. São moléculas constituídas por três partes: anel aromático lipofílico, uma ligação éster ou amida e um terminal amina. A ligação éster ou amida que constitui cada um, é o que diferencia o mecanismo de ação destes dois grupos, sendo que os anestésicos amida são quimicamente mais estáveis e possuem menor risco de reações alérgicas. Sofrem metabolização hepática e possuem por isso maior semivida comparativamente ao grupo éster, que por sua vez são metabolizados através das colinesterases hepáticas (Shah, Votta-Velis, & Borgeat, 2018).

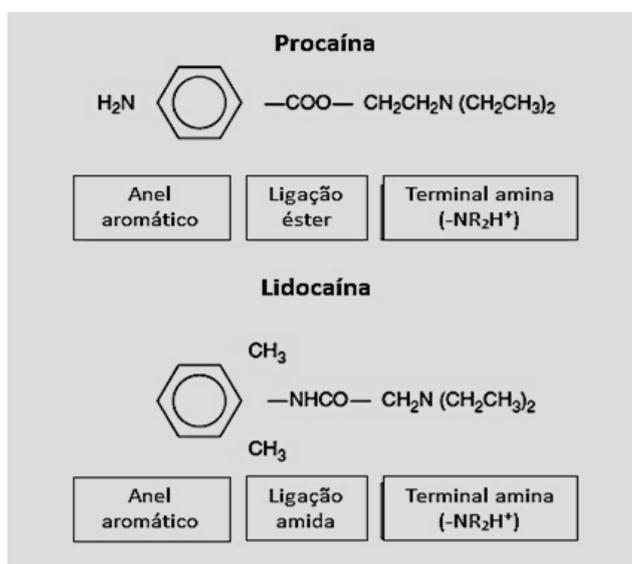


Figura I-XIV Composição química de dois anestésicos de grupos diferentes. Em cima a procaína, composta pelo anel aromático, pela ligação éster e pelo terminal amina. Em baixo, a lidocaína, composta por sua vez pelo anel aromático, uma ligação amida e o terminal amina (adaptado de Johnson, 2014).

5.1.2. Bupivacaína

A bupivacaína é um anestésico local amino-amida muito lipofílico. A sua constituição em pequenos lipossomas vesiculares encapsulados, com diâmetro entre 10 a 30 μm , permite que a bupivacaína seja libertada lentamente dessas estruturas. É provavelmente esta a razão pela qual possui um tempo de ação tão longo, comparativamente aos restantes anestésicos locais existentes (Lascelles & Shaw, 2016; Shah et al., 2018).

Muitos estudos têm sido realizados em gatos com o uso das mais variadas técnicas loco-regionais e com recurso à bupivacaína. Uma técnica simples e que melhora a recuperação cirúrgica em animais submetidos a cirurgias com elevado grau de dor, como por exemplo mastectomias radicais em gatas, passa pela infiltração de bupivacaína na incisão cirúrgica antes de suturar, que demonstrou ser eficaz em controlar a dor até 4 horas pós cirurgia (Yilmaz et al., 2014).

5.1.3. Lidocaína

A lidocaína é o anestésico local mais utilizado em medicina veterinária, pelo seu rápido início de ação e possibilidade de usar nas mais diversas técnicas loco-regionais. É largamente usada para anestesia tópica da laringe em gatos para intubação endotraqueal. Pode ser administrada por via endovenosa, apresentando inúmeras vantagens, desde propriedades antiarrítmicas, analgésicas, anti-inflamatórias e ainda diminuição das necessidades de anestésicos voláteis durante cirurgias (Campoy et al., 2015; Lerche, 2016).

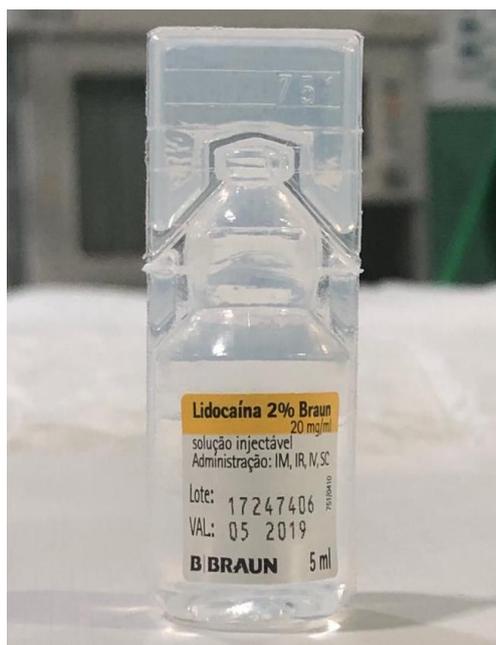


Figura I-XV Exemplo de uma embalagem de lidocaína 2%, apta para administração intramuscular (IM), intrarraquidiana (IR), intravenosa (IV) e subcutânea (SC) (fotografia gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário do Porto).

5.1.4. Ropivacaína

Ropivacaína é um amino-amida, com propriedades químicas semelhantes à bupivacaína, e por isso apresenta características de tempo de início de ação e duração do efeito semelhantes. Apresenta características muito interessantes que a tem colocado como primeira opção em anestesia neuroaxial, pois com concentrações superiores a 0,5% bloqueia as fibras sensitivas mas não tão eficazmente as motoras (Martin-Flores, 2013).

5.1.5. Procaína

A procaína, ao contrário dos anestésicos locais anteriores, pertence ao grupo dos anestésicos amino-éster. A procaína é utilizada em medicina veterinária para anestesia de infiltração e bloqueio de nervos. Sistemicamente, apesar de possuir pouca toxicidade, pode originar reações alérgicas devido ao metabolito resultante da hidrólise, o ácido para-aminobenzoico (PABA). Em medicina humana é usada para administração intratecal (Campoy et al., 2015).

Tabela I-V Tempo de início de ação, duração do efeito e principais indicações dos diferentes anestésicos locais. O grupo com ligação amino-amida são os mais utilizados em medicina veterinária (adaptado de Martin-Flores, 2013 e Campoy et al., 2015)

Anestésicos locais	Tempo até início de ação (minutos)	Duração do efeito (horas)	Indicações
Ligação amida			
Bupivacaína 0,25%-0,5%	20 - 30	3 - 8	Infiltração Bloqueio de nervos Interpleural/ Intraperitoneal Epidural/ Intratecal
Lidocaína 0,5%-2%	5 - 10	1 - 3	Tópico Infiltração Bloqueio de nervos Interpleural/ Intraperitoneal Epidural/ Intratecal Intravenoso
Ropivacaína 0,5%	20 - 30	3 - 8	Infiltração Bloqueio de nervos Interpleural/ Intraperitoneal Epidural/ Intratecal
Ligação éster			
Procaína 1%-2%	10 - 15	0.5 - 1	Infiltração Bloqueios de nervos

5.1.6. Adjuvantes/Aditivos aos anestésicos locais

Vários são os fármacos que muitas vezes são associados aos anestésicos locais. Os opioides são comumente usados, em particular a morfina em anestesia neuroaxial, pois possui um efeito sinérgico na duração da analgesia, podendo chegar até 24 horas sem interferir com o bloqueio motor provocado pelos anestésicos locais. Segundo DeRossi, Hermeto, Jardim, Bicudo, & Assis (2015), a morfina e a metadona podem ser usados com sucesso por via epidural em gatas submetidas a OVH, prolongando a duração da analgesia. É preciso, no entanto, ter em atenção as doses utilizadas de modo a prevenir efeitos secundários que podem ocorrer, como depressão respiratória, retenção urinária, vômitos e prurido.

Também fármacos pertencentes ao grupo dos α_2 -agonistas, como a dexmedetomidina, medetomidina e xilazina têm demonstrado eficácia no manejo analgésico pós-operatório. Em cães, num estudo de avaliação da eficácia da dexmedetomidina associada a bupivacaína, demonstrou excelente analgesia superior a 24 horas na maioria dos animais quando utilizada em bloqueios do nervo ciático ou femoral (Bartel et al., 2016). Também administrada por via epidural proporciona boa analgesia e manejo de dor pós-cirúrgica em cães submetidos a cirurgia ortopédica (O & Smith, 2013).

A ketamina, um antagonista dos recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA) do SNC, tem efeitos analgésicos quando administrada por via epidural. Além de bloquear os recetores NMDA, tem igualmente ação nos canais de sódio e potássio, diminuindo a propagação dos potenciais elétricos (Lerche, 2016). Segundo DeRossi, Benites, Ferreira, Neto, & Hermeto (2009), a administração de lidocaína com ketamina por via epidural em gatos, produz efeitos analgésicos mais duradouros comparativamente à administração isolada de ketamina e de lidocaína.

O uso de vasoconstritores associados a anestésicos locais, como é o exemplo da epinefrina, são vantajosos em termos de maior duração e intensidade do bloqueio. Contudo, é preciso ter em atenção os efeitos adversos sistémicos que podem causar (Martin-Flores, 2013).

5.2. Técnicas de anestesia loco-regional

São várias as técnicas loco-regionais existentes: aplicação tópica, infiltração, bloqueios regionais ou de plexos nervosos, anestesia neuroaxial, intra-articular e ainda anestesia regional intravenosa (Campoy et al., 2015).

A ocorrência de complicações neurológicas e outros efeitos adversos associados ao uso de anestesia regional em pessoas são raros, sendo por isso cada vez mais utilizadas para as mais diversas intervenções cirúrgicas (Kessler, Marhofer, Hopkins, & Hollmann, 2015)

Atualmente existem opções de bloqueios loco-regionais para praticamente todas as zonas anatómicas e para qualquer tipo de intervenção cirúrgica, o que torna possível serem frequentemente incluídas nos protocolos anestésicos. Podem observar-se alguns dos exemplos existentes na **Figura I-XVI** relativamente a alguns dos diversos bloqueios anestésicos existentes, sendo importante o conhecimento da extensão do bloqueio produzido por cada um, assim como do domínio da anatomia de cada região antes da sua realização (Fernandez-Parra, Zilberstein, Fontaine, & Adami, 2017; Portela et al., 2018a, 2018b).



Figura I-XVI Exemplo de alguns bloqueios loco-regionais descritos para cada região anatómica: cabeça (verde), membro torácico (azul), tórax (amarelo), abdômen (cinzento) e membro pélvico (laranja) (Imagem da autora).

5.3. Métodos de confirmação

O facto de métodos eficazes para a localização de nervos terem sido explorados nos últimos anos, e vários artigos serem publicados nesta área, permitiu o desenvolvimento crescente do uso de várias técnicas regionais, anteriormente realizadas de forma cega. O uso do neuroestimulador e da ecografia proporcionaram aos anestesiologistas uma maior confiança e

segurança, permitindo assim uma incorporação mais regular da anestesia regional no seu protocolo anestésico (Portela et al., 2018b, 2018a).

5.3.1. Neuroestimulação

O neuroestimulador (NS) é um aparelho que permite localizar com maior precisão o local onde deve ser administrado o anestésico local. A este aparelho encontra-se conectada uma agulha revestida com teflon, à exceção do bisel, por onde é conduzida a corrente elétrica. Quanto mais perto o bisel estiver do nervo, menor é a corrente necessária para obter uma resposta muscular.

Adicionalmente à agulha, contém um pólo negativo (preto) que deve ser conectado à agulha, e um pólo positivo (vermelho) conectado à pele do animal. O NS vai causar despolarização do nervo resultando numa resposta muscular. É possível visualizar e ajustar a amplitude (mA), duração (ms) e a frequência do estímulo (Hz). Assim que a resposta muscular for a pretendida, deve ser reduzida a corrente até a resposta continuar presente com o menor valor possível (Lerche, 2016; Raw et al., 2013). É atualmente utilizado para várias técnicas de anestesia regional, desde bloqueios nos membros torácicos e pélvicos, ao tórax e abdómen (Portela et al., 2018a, 2018b).



Figura I-XVII Bloqueio dos nervos femoral e obturador através de acesso pré-íliaco lateral, com recurso a neuroestimulador para realização da técnica cirúrgica TPLO (Tibial Plateau Leveling Osteotomy). (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).

5.3.2. Ecografia

A ecografia permite a visualização direta das várias estruturas anatómicas, incluindo nervos e vasos sanguíneos durante todo o processo, permitindo um posicionamento mais preciso da agulha e deposição do anestésico local com maior exatidão. É uma técnica muitas vezes associada ao neuroestimulador (Lerche, 2016; Seco et al., 2013).

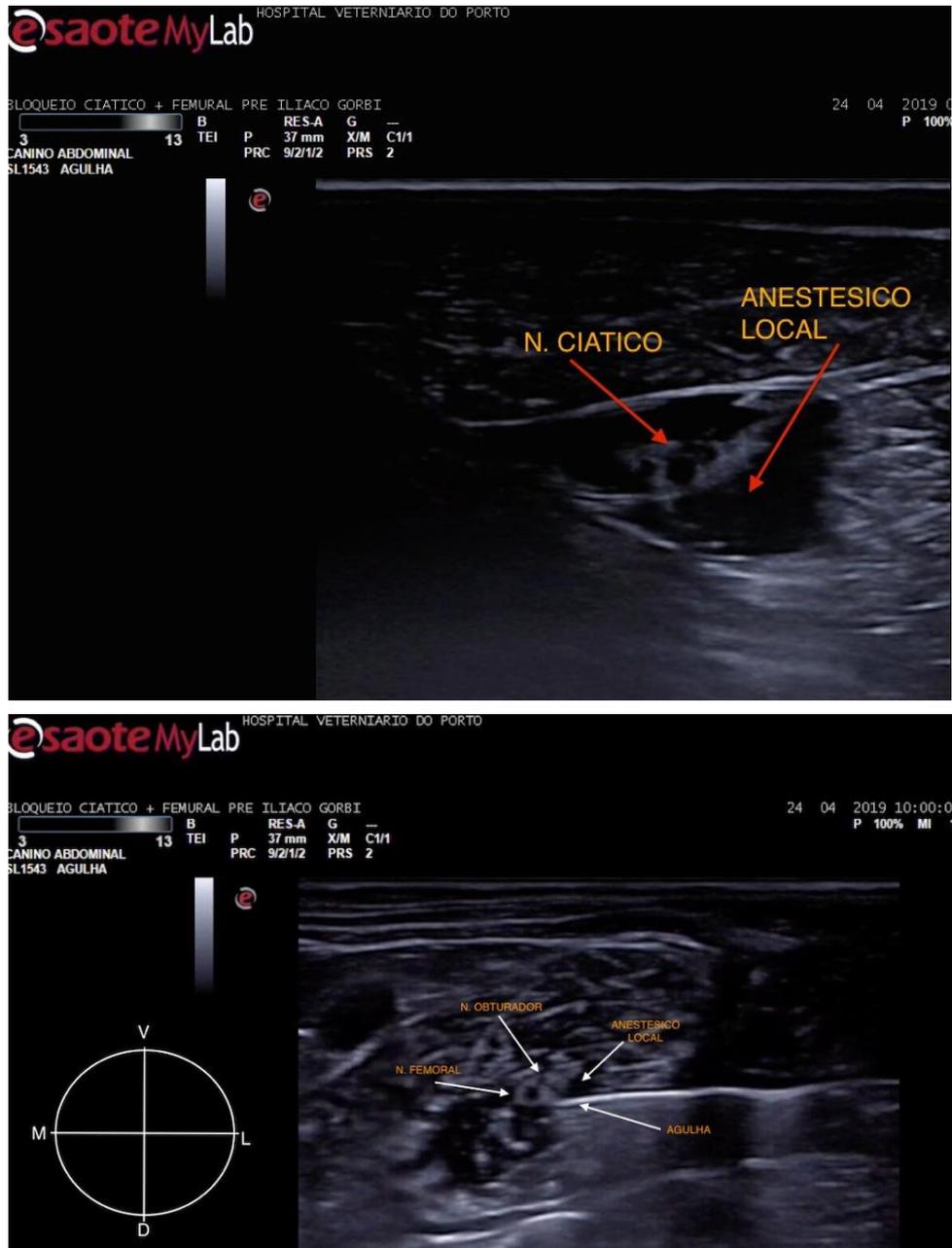


Figura I-XVIII *Imagens ecográficas da realização do bloqueio dos nervos ciático, femoral e obturador para realização da técnica cirúrgica TPLO (Tibial Plateau Leveling Osteotomy). Na imagem de cima, identificação do nervo ciático, e imagem anecóica característica após a administração de anestésico local. Na imagem de baixo encontram-se identificados os nervos femoral e obturador, assim como é possível observar a agulha perto destas estruturas (imagens gentilmente cedidas pelo HVP).*

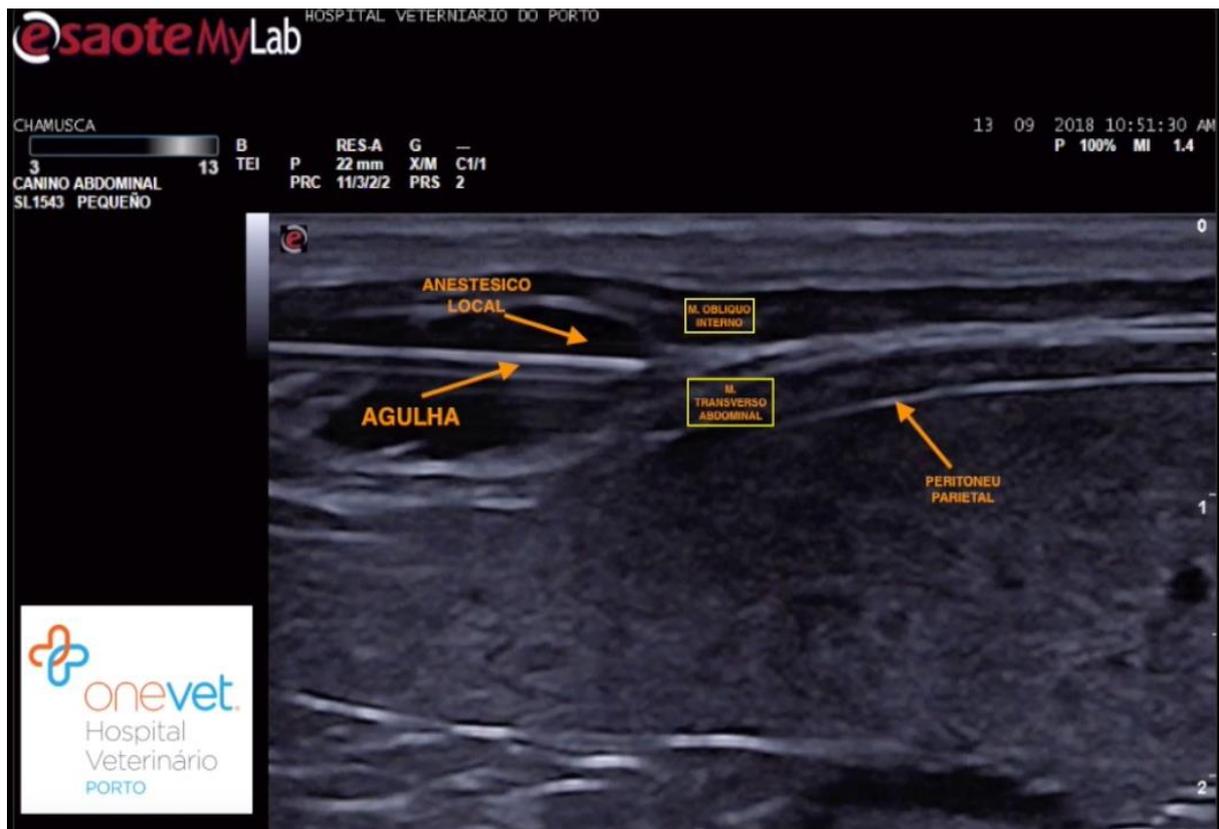


Figura I-XIX Realização de um bloqueio do plano transverso abdominal (TAP block “Tranversus Abdominis Plane block”) ecoguiado numa cadela sujeita a mastectomia. Na imagem está indicada a localização do músculo oblíquo interno e do músculo transverso abdominal, sendo que entre estes dois músculos é o local de deposição do anestésico local (imagem gentilmente cedida pelo HVP).

6. EPIDURAL

6.1. Introdução

A anestesia epidural (também denominada de “extradural” ou “peridural”) consiste na administração de fármacos no espaço epidural. Por outro lado, uma anestesia intratecal (“espinhal” ou “subaracnoídea”) ocorre quando a administração é realizada entre a aracnoide e a pia-máter, ou seja, no espaço subaracnoídeo (Otero & Campoy, 2013).

O acesso ao espaço epidural pode ser realizado em diferentes níveis da coluna vertebral, sendo os mais comuns o espaço sacrococcígeo (ES), lombossagrado (LS) e toracolombar (TL). Pode ser realizada na forma de administração única ou no sentido de promover uma analgesia mais prolongada, através da colocação de um cateter epidural (Hansen, 2001; Son et al., 2019).

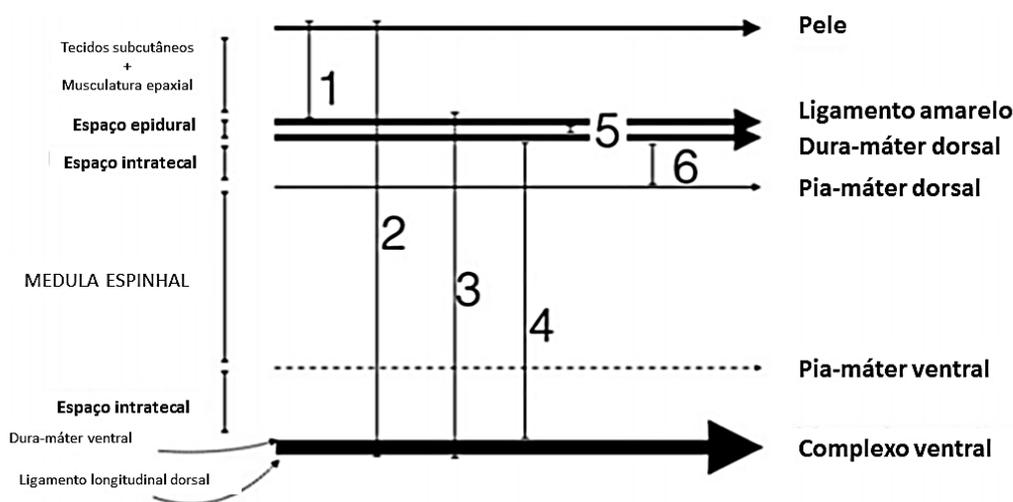


Figura I-XX Esquema representativo do canal vertebral e dos espaços e estruturas associados a este. Os números representam: (1) Espaço entre a pele e o ligamento amarelo dorsal; (2) Espaço entre a pele e o complexo ventral; (3) Espaço entre o ligamento amarelo dorsal e o complexo ventral; (4) Espaço entre a dura-máter dorsal e a ventral; (5) Espaço entre o ligamento amarelo dorsal e a dura-máter dorsal; (6) Espaço entre a dura-máter e a pia-máter dorsal (adaptado de Otero et al., 2016).

6.2. Anatomia

A coluna vertebral dos cães e gatos  constituída por 7 vértebras cervicais, 13 torácicas, 7 lombares, 3 sacrais (que estão fundidas, formando o sacro) e aproximadamente 20 coccgeas. O canal vertebral estende-se desde o forâmen magno até à sexta vértebra coccígea, constituído pelo espaço epidural e pelas estruturas intratecais: medula espinhal, meninges e líquido cefalorraquidiano (LCR), como se pode observar na **Figura I-XXI**. Dorsalmente, o ligamento amarelo e a dura-máter estão intimamente ligados, enquanto que ventralmente estas estruturas estão separadas por uma fina camada de gordura (Otero & Campoy, 2013).

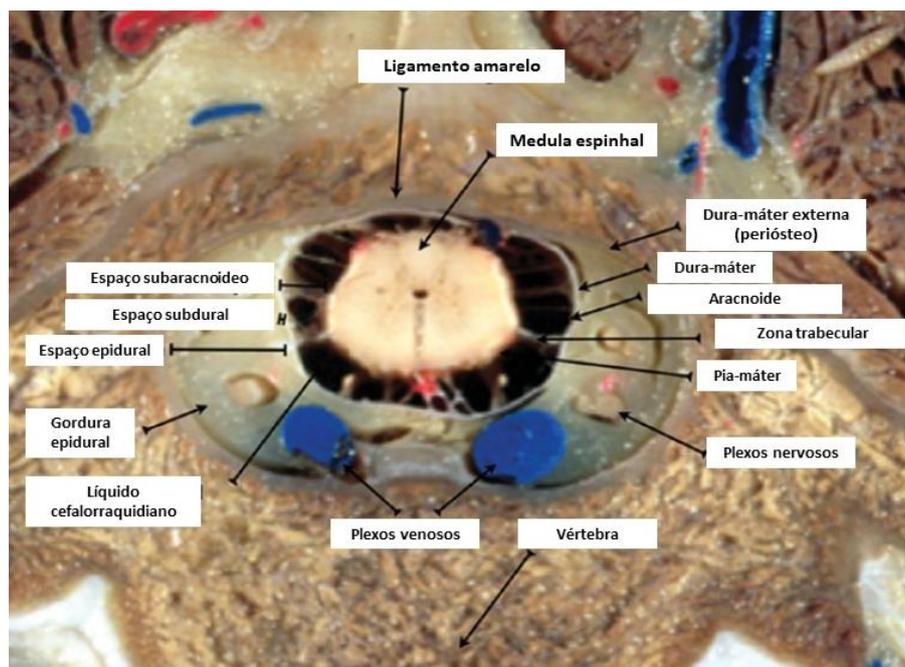


Figura I-XXI Imagem transversal da coluna vertebral de um cão a nível da vértebra L₅ e legenda da respetiva anatomia do canal vertebral (adaptado de Otero & Campoy, 2013).

O espaço epidural é um espaço virtual, localizado entre a dura-máter e a parede do canal vertebral, sendo constituído por tecido adiposo e conjuntivo, ramos nervosos e ainda plexos venosos vertebrais. Estende-se até à sexta vértebra coccígea, enquanto que a medula espinhal termina mais cranialmente. Nos cães, tanto a medula espinhal como o saco dural terminam ao nível de L₆-L₇. Já em gatos, ambas as estruturas prolongam-se mais caudalmente, acabando o saco dural ao nível da S₃ e a medula espinhal ao nível de S₁. Deste modo, devido ao prolongamento mais caudal da medula espinhal em gatos, existe maior risco de administração intratecal quando realizada epidural a nível lombossagrado (Campoy et al., 2015; Credie & Luna, 2018; Lee, Yamagishi, Oboshi, & Yamada, 2004).

Quando termina a medula espinhal, o canal vertebral fica maioritariamente ocupado pelo espaço epidural, como podemos observar na **Figura I-XXII**. Se compararmos o tamanho da medula espinhal ao nível de L₁ com o seu tamanho em LS, podemos afirmar que é muito maior a possibilidade de lesionar a medula quanto mais cranial se realizar uma epidural. Assim, a única forma de prevenir uma punção inadvertida, é realizar a administração epidural ao nível sacrococcígeo, onde já não há presença da medula espinhal (Otero & Portela, 2017).

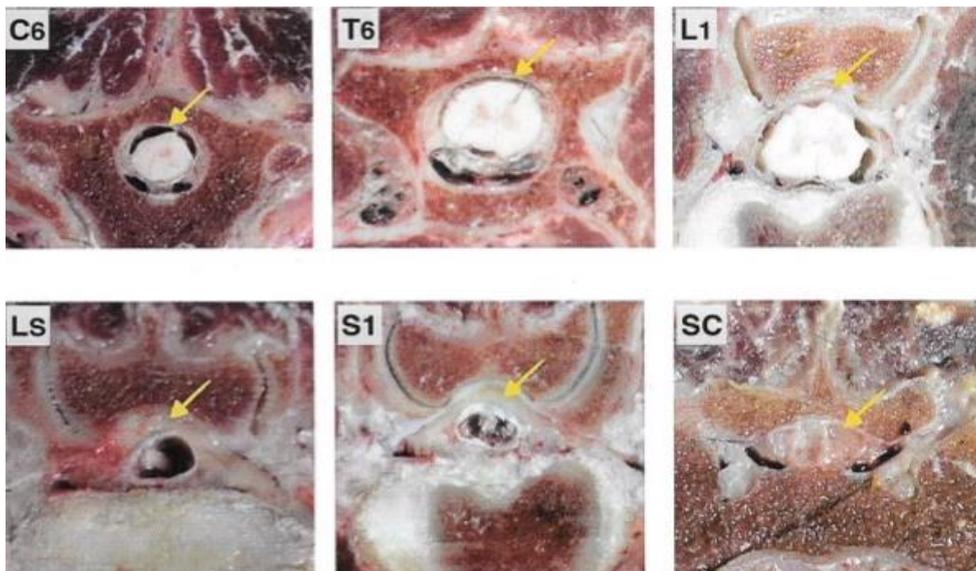


Figura I-XXII Cortes sagitais realizados ao nível C6, T6, L1, L7-S1 (LS), S1 e S3-Cd1 (SC) da coluna vertebral (CV) de um cão com 25 Kg. É possível observar a relação entre a medula espinhal e a dura-máter ao longo da CV e a ausência de saco dural ao nível SC. As setas amarelas indicam o espaço epidural (adaptado de Otero & Portela, 2017).

Fernandez-Parra et al. (2017), compararam três protocolos analgésicos em gatos admitidos para orquiectomia eletiva. Um dos protocolos utilizados foi a epidural sacrococcígea com recurso a lidocaína, que demonstrou ser eficaz em promover uma analgesia intraoperatória e diminuir a dose utilizada de propofol. O recurso a epidural sacrococcígea em gatos também está descrito como uma alternativa no manejo de obstruções urinárias em machos, sendo que permite um relaxamento urinário, facilitando a colocação de algália e consequente desobstrução (O’Hearn & Wright, 2011).

6.3. Técnicas de confirmação

Para uma correta aplicação da agulha no espaço epidural, existem métodos que auxiliam a confirmar a localização da mesma. Apesar da experiência do anestesista ser um fator importante, a taxa de sucesso aumenta com o recurso a métodos de confirmação da localização da agulha (Garcia-Pereira, 2018).

6.3.1. *Hanging drop*

Um dos métodos mais utilizados é o *hanging drop*, uma técnica baseada na pressão negativa existente no espaço epidural. Através da colocação de uma gota de soro fisiológico no topo da agulha, graças à diferença de pressão existente, é possível determinar quando esta entra no espaço epidural, pois a gota é absorvida (Aarnes, 2016). Martinez-Taboada e Redondo (2017), acrescentam que esta técnica tem uma maior precisão quando o animal está em decúbito esternal. É um método eficaz em cães de raça média a gigante, mas com muitos falsos negativos em cães de porte pequeno e gatos, pois a pressão negativa existente no espaço epidural não permite muitas vezes a aspiração da gota.

6.3.2. *Loss of resistance*

O método *loss of resistance*, passa pela resistência que se sente quando se tenta injetar soro ou ar através da seringa, aplicando pressão no êmbolo que deixa de se sentir quando é atingido o espaço epidural. Alguns falsos positivos podem induzir em erro quanto à localização da agulha, uma vez que a perda de resistência pode ocorrer quando a agulha atinge a gordura epidural, ou ainda falsos negativos pela presença de materiais que possam obstruir a agulha (Clarke, Trim, & Hall, 2014). O uso de ar para a realização desta técnica tem sido associado a certas complicações em medicina humana (MH), como embolismo, compressão dos ramos nervosos, enxaquecas, enfisema subcutâneo e défices neurológicos. Pelo contrário, o uso de soro salino não tem reportada nenhuma complicação, sendo por isso o método de escolha em MH. Iseri et al. (2010), compararam o uso de ar com soro fisiológico na realização da técnica *loss of resistance* em cães. Em todos os animais em que a técnica foi realizada com ar, detetaram a presença de bolhas de ar no espaço epidural. Observaram neste grupo, dois cães em que a medula foi comprimida e deslocada e cinco em que a medula foi apenas comprimida. Apesar do uso de ar permitir uma menor migração cranial do iohexol, os autores concluíram que o uso de soro fisiológico resulta numa melhor analgesia e diminui a morbidade comparativamente à injeção de ar.



Figura I-XXIII À esquerda, realização da técnica “hanging drop” e à direita a técnica “loss of resistance” (adaptado de Garcia-Pereira, 2018).

O uso da técnica *loss of resistance* pode levar a falsos positivos e negativos, pelo que uma associação entre este teste e a neuroestimulação pode aumentar a sensibilidade e especificidade da localização correta da agulha em 89% e 83%, respetivamente (Garcia-pereira, Hauptman, Shih, Laird, & Pease, 2010).

6.3.3. Running-drip

Baraka (1972) descreveu pela primeira vez um método de confirmação do correto posicionamento da agulha no espaço epidural em medicina humana através do método *running-drip*, ou seja, através do uso de uma infusão contínua de soro fisiológico. Este método não se baseia na premissa da existência de pressão negativa no espaço epidural ou da sensação de perda de resistência, mas sim da pressão hidrostática resultante da perfuração da agulha do ligamento amarelo e entrada no espaço epidural.

Para a realização desta técnica, o saco de infusão deve ser colocado a cerca de 60 cm de altura do local de punção, e assim que a agulha perfurar o ligamento amarelo e entrar no espaço epidural, é observado um gotejamento contínuo do soro. Comparativamente à técnica *hanging drop*, ambas representam uma boa opção para confirmação da localização quando o animal se encontra em decúbito esternal. No entanto, em situações em que o animal tem que estar em decúbito lateral, ou não é possível movimentar o animal de uma posição esternal para lateral, a melhor opção é a *running-drip* pois é mais eficaz, mais rápida e sensível com os animais nesta posição (Martinez-Taboada & Redondo, 2017).



Figura I-XXIV Demonstração da técnica “running-drip” para confirmação de localização epidural da agulha num cão (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).

6.3.4. Neuroestimulador

O neuroestimulador pode ser utilizado em animais quer em decúbito esternal, quer em decúbito lateral. Cada estrutura na coluna vertebral apresenta uma necessidade diferente de corrente elétrica para obter a resposta motora pretendida (Raw et al., 2013). Estudos em gatos comprovam que é possível recorrer à neuroestimulação para a correta localização epidural tanto a nível lombossagrado como sacrococcígeo. Otero et al. (2014), descreveu a utilização de neuroestimulador para confirmar um correto posicionamento no espaço epidural sacrococcígeo (espaço intervertebral S₃- Cd₁) em gatos. Assim, aplicando uma corrente elétrica de 0,7 mA, frequência de 2 Hz e 0,1 ms de duração, é considerada uma resposta positiva quando é obtido um movimento lateral da cauda com origem desde os segmentos craniais que não envolve os músculos da base da cauda ou a região perineal.



Figura I-XXV Administração epidural no espaço sacrococcígeo numa gata submetida a OVH, com recurso a neuroestimulador como método de confirmação do correto posicionamento da agulha no espaço epidural (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).

6.3.5. Ecografia

Muitos estudos têm recorrido à ecografia para uma correta localização epidural, seja para administração única ou colocação de cateter. Tanto em cães como em gatos, e nos diferentes espaços intervertebrais, é possível realizar a técnica com eficácia (Credie & Luna, 2018; Etienne, Peeters, & Busoni, 2010; Machin, Merlin, & Viscasillas, 2018; Otero et al., 2016; Viscasillas, Sanchis, & Sneddon, 2014).

Segundo Otero e Portela (2017), para a realização de epidural sacrococcígea ecoguiada deve-se primeiramente ajustar a profundidade do ecógrafo de modo a ser possível visualizar o canal vertebral na sua totalidade. Após ajustar o ganho da imagem ecográfica, devem seguir-se os seguintes passos:

- Colocação da sonda a nível lombossagrado, sob o processo espinhoso, orientando a mesma paralelamente à coluna vertebral;
- Depois, rodar lentamente a sonda até obtenção de um plano parassagital em que seja possível visualizar os processos articulares;
- Ajustar a sonda até que apareça diretamente a imagem sob o canal vertebral;

- O espaço intervertebral lombossagrado e o sacro, assim como as respectivas sombras acústicas devem ser visualizadas;
- Assim que o espaço lombossagrado seja identificado, e de modo a maximizar as estruturas observadas, a sonda deve ser movida cranial e caudalmente;
- Quando a sonda se encontrar perfeitamente alinhada, é possível observar os complexos ventral e dorsal.
- Após a visualização de uma imagem em plano parassagital, pode rodar-se a sonda 90° de modo a obter um plano transversal do espaço intervertebral;
- Verificar se existe resistência à injeção, pressionando o êmbolo da seringa;
- Perfurar o ligamento amarelo aplicando uma pressão constante na seringa;
- Parar imediatamente o avanço da agulha assim que o ligamento amarelo seja perfurado. Neste momento sente-se uma diminuição repentina da pressão;
- Assim que a agulha se encontre no espaço epidural, deve realizar-se refluxo de modo a confirmar a ausência de sangue e líquido cefalorraquidiano na seringa;
- Por fim, a injeção da solução a administrar deve ser realizada lentamente, a uma velocidade aproximada de 0,15 mL por segundo.

A confirmação em tempo real da administração epidural pode ser realizada através da visualização de uma imagem parassagital ou transversal obtida a partir de um ou dois espaços intervertebrais craniais ao local de administração e pela observação dos complexos ventral e dorsal. Os sinais ecográficos de administração epidural são o teste positivo de Doppler (é visualizada uma mistura de fluxo tanto azul como vermelho, apenas no interior do espaço epidural), o colapso do saco dural (devido ao preenchimento do espaço entre o ligamento amarelo e a dura-máter pela solução injetada) e ainda o aumento do espaço epidural (a solução administrada é observada como uma imagem anecoica) (Otero & Portela, 2017).



Figura I-XXVI Realização de epidural ecoguiada com acesso sacrococígeo num cão. Na imagem de cima é possível observar as estruturas presentes quando colocada a sonda linear a nível lombossagrado (entre L7-S1): o espaço epidural, canal vertebral, o ligamento amarelo e os processos espinhoso e articular. Na imagem de baixo, observa-se o espaço epidural após administração de anestésico local, visivelmente maior (Imagens gentilmente cedidas pelo HVP).

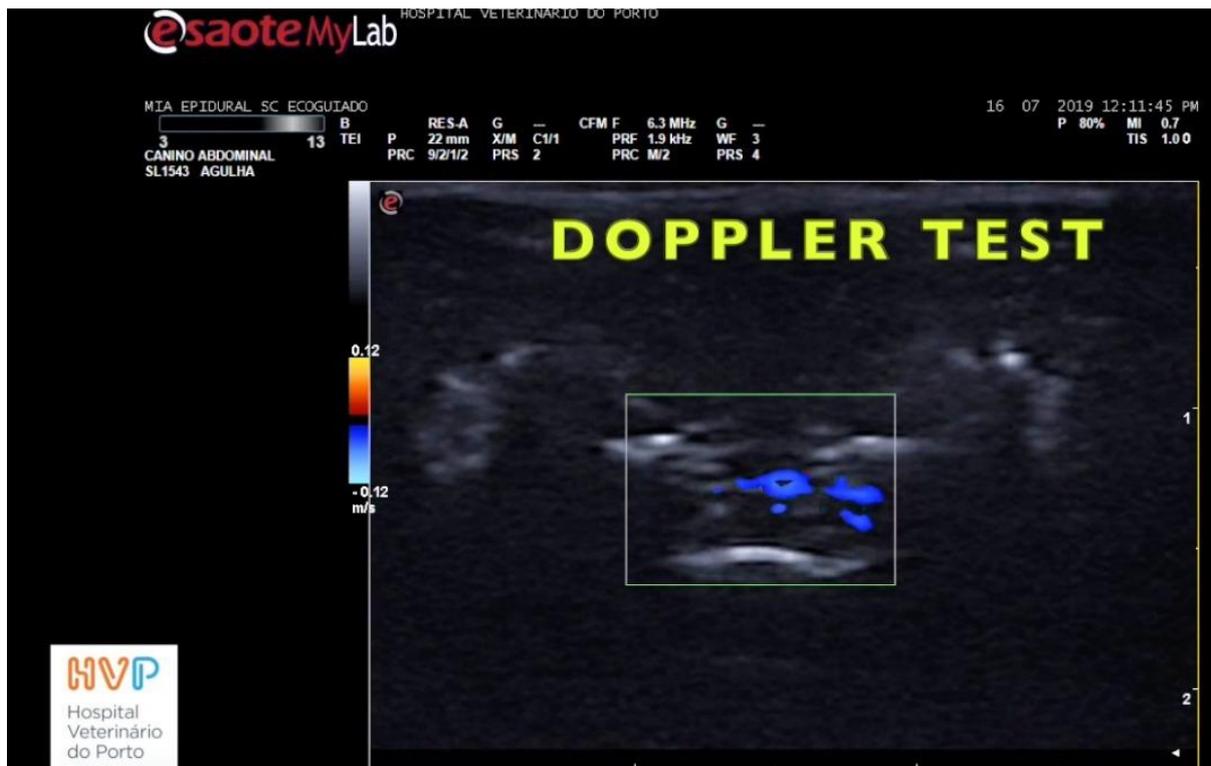


Figura I-XXVII Confirmação em tempo real da correta administração epidural com abordagem sacrococcígea de anestésico local numa gata através da utilização do teste Doppler (imagem gentilmente cedido pelo HVP).

6.4. Contraindicações

Antes de ser realizada uma anestesia regional, há vários fatores que devem ser considerados. Assim, animais com problemas de coagulação ou que apresentem trombocitopenia não são elegíveis para realização de epidural pelo elevado risco de lesão dos vasos sanguíneos presentes no canal vertebral e consequentemente originar um hematoma. Apesar de não existir consenso, é pela mesma razão que alguns autores defendem a não realização de epidural em animais com septicemia ou bacteriemia, pois pode ocorrer disseminação para o SNC (Otero & Campoy, 2013).

A administração de anestésicos locais é contraindicada em estados de hipovolemia ou hipotensão pelo risco de bloqueio simpático nervoso e consequente agravamento hemodinâmico. Não deve ser realizada epidural em locais onde existam infeções ou neoplasias no local de injeção, pelo risco acrescido de contaminação e alterações neurológicas. Deve também ter-se em consideração que uma situação congénita ou traumática com alterações da

normal anatomia do animal pode levar a uma maior dificuldade no posicionamento correto da agulha (Campoy et al., 2015).

6.5. Efeitos adversos

Os efeitos adversos associados à realização de epidural em animais de companhia podem estar relacionados quer com a técnica utilizada, quer com os fármacos administrados por esta via, como os AL e os opióides (Clarke et al., 2014).

6.5.1. Relacionados com a técnica

Apesar de muito pouco documentada em medicina veterinária, em medicina humana estão descritos erros de administração epidural de variados fármacos. O’Kell e Ambros, (2010) descrevem um caso em que foi erradamente administrado tiopental por via epidural num cão. Felizmente os autores detetaram prontamente o erro e administraram soro com o intuito de diluir o fármaco. Foi adiada a cirurgia e não foram observadas alterações neurológicas neste animal. É importante que as seringas sejam rotuladas sempre que não sejam utilizadas de imediato, e confirmar sempre as doses antes de administrar.

No sentido de prevenir situações de neurotoxicidade ou lesões neuronais, os fármacos utilizados devem ser aprovados para uso epidural e serem livres de conservantes (Otero & Campoy, 2013).

A realização de uma epidural requer uma rigorosa assepsia da pele após tricotomia da área, uso de luvas estéreis, todo o material devidamente limpo e desinfetado, assim como o ambiente o mais limpo possível. MacFarlane e Iff (2011), descrevem a ocorrência de discoespondilite num cão após tentativa de realização de epidural para uma cirurgia de tórax. Os autores relacionam esta situação com a possível introdução de organismos bacterianos no disco vertebral ou pela lesão dos tecidos envolventes que permitiram um ambiente propício para colonização bacteriana. Em medicina humana, esta incidência está estimada em 1:100000, aumentando o risco em indivíduos imunodeprimidos.

A aspiração antes da administração de qualquer fármaco via intratecal ou epidural é de elevada importância, de forma a prevenir injeções intravasculares, que podem causar toxicidade e ser mesmo fatal. Por fim, e sendo as doses utilizadas por via intratecal muito inferiores comparativamente às doses para injeção epidural, é importante utilizar métodos de

confirmação do posicionamento da agulha, pois o risco de injeção intratecal inadvertido é alto (cerca de 27% em gatos) (Clarke et al., 2014; Hansen, 2001).



Figura I-XXVIII Exemplo de frasco de morfina indicado para uso epidural, sem conservantes (fotografia gentilmente cedida pelo HPV).

6.5.2. Relacionados com os anestésicos locais

Os anestésicos locais, quando administrados epidural ou intratecalmente, podem induzir bloqueio nervoso simpático, causando vasodilatação, redução da resistência vascular sistêmica e conseqüentemente diminuição do retorno venoso, levando a um estado de hipotensão. A hipotensão e a bradicardia são reações muito reportadas em medicina humana e veterinária, destacando-se assim a importância da monitorização hemodinâmica para a detecção destes casos atempadamente (Iff & Moens, 2008).

Também relacionado com estes fármacos está a ocorrência de Síndrome de Horner, que pode ocorrer quando os AL atingem ramos nervosos cervicais. Podem assim ser observados sinais clínicos de miose, ptose palpebral e prolapso da membrana nictitante uni ou bilateral de forma temporária (Bosmans, Schauvliege, Gasthuys, Marcilla, & Polis, 2009).

6.5.3. Relacionados com os opioides

Como já referido anteriormente, os principais efeitos adversos após administração epidural de opioides, em particular a morfina são: prurido, retenção urinária, náusea e vômitos. Em gatos, vários são os autores que reportam estes efeitos secundários após administração de morfina, tanto epidural como intratecal (Bauquier, 2012; Evangelista, Steagall, Garofalo, Rodrigues, & Teixeira-Neto, 2016; Gent, Iff, Bettschart-Wolfensberger, & Mosing, 2013; Song, Cross, Golder, & Callan, 2011).

Capítulo II- INTRODUÇÃO AO ESTUDO PRÁTICO

A ovariectomia (OVH) é um dos procedimentos cirúrgicos eletivos mais comuns na clínica de animais de companhia (Travejo, Yang, & Lund, 2011), normalmente realizada em animais jovens e saudáveis.

O protocolo anestésico comumente utilizado para este procedimento cirúrgico consiste na combinação de opioides sistêmicos, sedativos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e anestésicos voláteis (Polson et al., 2012; Robertson & Taylor, 2004; Slingsby, Bortolami, & Murrell, 2014; Staffieri, Centonze, & Gigante, 2013; Steagall et al., 2007). Contudo, apesar de ser um procedimento simples e de curta duração, este protocolo habitualmente utilizado não permite um controlo das respostas hemodinâmica e neuroendócrina assim como da hiperalgesia pós-cirúrgica (Sández, Soto, Torralbo, & Rioja, 2018; Srithunyarat et al., 2016; Vaisanen et al., 2002). Estas considerações e os conhecidos efeitos adversos causados pelos opioides em gatos (depressão respiratória, vômitos, bradicardia e disforia) (Robertson & Taylor, 2004), levaram à implementação de técnicas anestésicas loco-regionais propostas por vários autores.

A administração extradural de anestésicos locais associados a opioides é considerada por muitos autores como o *gold-standard* de analgesia preventiva. Promove um melhor controlo perioperatório da dor, sendo uma técnica acessível, fácil de realizar e associada a baixo risco de complicações (Almeida, Escobar, & Maguilnik, 2010; Almeida, Fantoni, Mastrocinque, Tatarunas, & Imagawa, 2007; DeRossi et al., 2015; Garcia-Pereira, 2018; Golder, Pascoe, Bailey, Ilkiw, & Tripp, 1998; Hermeto, DeRossi, & Marques, 2015; Pekcan & Koc, 2010; Robertson & Taylor, 2004; Sández et al., 2018; Troncy et al., 2002; Wolf, 2012).

No entanto, outras técnicas loco-regionais realizadas em gatas submetidas a OVH não demonstraram uma eficácia superior relativamente ao protocolo analgésico sistémico quando o anestésico local é administrado via intraperitoneal, na linha de incisão ou diretamente no pedículo ovárico (Benito, Monteiro, Lavoie, et al., 2015; Tobias, Harvey, & Byarlay, 2006; Vicente & Bergström, 2017; Zilberstein, Moens, & Leterrier, 2008).

O espaço lombossagrado é o mais utilizado para realização de epidural em medicina veterinária (Garcia-Pereira, 2018; Jones, 2002b; Troncy et al., 2002; Valverde, 2008). No entanto, ao contrário dos cães, a medula espinhal nos gatos estende-se mais caudalmente na coluna vertebral (primeira vértebra sacral) e o saco dural termina ao nível da terceira vértebra sacral (Maierl & Liebich, 1998). De modo a minimizar o risco de punção do saco dural e,

consequentemente administração intratecal, tem sido proposta a abordagem sacrococcígea como alternativa (Credie & Luna, 2018; O’Hearn & Wright, 2011; Otero & Campoy, 2013; Otero et al., 2015; Otero & Portela, 2017)

O objetivo deste estudo consiste em avaliar a eficácia analgésica da administração epidural com abordagem sacrococcígea em gatas submetidas a OVH, comparativamente a um protocolo analgésico sistêmico.

Este estudo apresenta como hipótese que a administração epidural sacrococcígea de lidocaína com morfina permite um controlo superior da resposta nocicetiva intracirúrgica, oferece uma melhor analgesia pós-cirúrgica bem como uma melhor qualidade de recuperação anestésica.

Para testar a hipótese proposta, foram avaliados parâmetros perioperatórios hemodinâmicos (FC e PAS) e adrenocorticais (cortisol e glicose), o consumo de opioide, escalas de recuperação anestésica, escala multidimensional UNESP-Botucatu de dor pós-operatória e limiares nocicetivos mecânicos em gatas submetidas a OVH, com e sem administração de epidural.

Capítulo III-MATERIAIS E MÉTODOS

1. *Animais*

Este estudo decorreu no Hospital Veterinário do Porto (HVP), entre os meses de janeiro e abril de 2019 onde foram recrutados um total de 31 gatas para ovariectomia eletiva e das quais 20 foram estudadas.

Gatas com ASA > II, com peso < 2,2 Kg e > 4 Kg, que receberam medicação analgésica nas últimas 72 horas (incluindo AINES), com idade > 5 anos, gestantes, com sinais de estro até à véspera em que foram hospitalizadas assim como os animais cujo temperamento impediu o exame clínico completo e a colheita de sangue foram excluídos.

2. *Desenho do estudo*

Foi realizado um estudo prospetivo, aleatório e cego, aprovado por Comissão de Ética da UTAD (referência 381-e-HV-2018) e com obtenção de consentimento informado assinado pelos tutores de todos os animais intervenientes (delineamento do desenho do estudo no **Anexo IV**).

Após a chegada dos animais ao hospital, foi registada a idade (ou idade aproximada), peso, condição corporal (CC) baseada no “*WSAVA Nutritional Assessment Guidelines*”, usando uma escala de 1 a 9 (**Anexo V**) e realizado o restante exame físico geral. Por fim, os animais foram classificados para o risco anestésico de acordo com as categorias propostas pela *American Society of Anesthesiologists (ASA)*.

As análises sanguíneas foram obtidas através da punção da veia jugular e seguidamente realizados hemograma e bioquímica sérica. As análises de sangue foram realizadas no laboratório do HVP, sendo o hemograma realizado na máquina *Mindray® BC-5000 Vet* e a análise dos parâmetros ALT (alanina aminotransferase) e Creat (creatinina) realizados no aparelho *Fuji® DRI-CHEM NX500i*. As PT (proteínas totais) foram avaliadas através da leitura no refratómetro.

Os animais foram hospitalizados na manhã anterior ao dia da cirurgia, para que todos fossem submetidos às mesmas condições e pudessem adaptar-se ao ambiente. O espaço em que os animais foram alocados era destinado exclusivamente para estes, consistindo numa divisão tranquila e calma com difusor de feromonas felinas (*Feliway®*; CEVA, Portugal). Incluía jaulas individuais, onde era colocado um esconderijo (caixa de cartão com uma manta), uma liteira,

spray Feliway®, taças de alimento e água. Oito horas antes da cirurgia, foram colocadas em jejum de sólidos, mantendo o acesso a água até à pré-medicação. A sala de cirurgia era aclimatizada a 22°C nas 8 horas precedentes à primeira cirurgia, assim como uma hora antes da primeira cirurgia a temperatura do cobertor da mesa cirúrgica era regulado para 38°C. A pré-medicação em todos os animais consistiu em dexmedetomidina (0,01 mg Kg⁻¹ IM; Dexdomitor®; Pfizer, Portugal), alfaxalona (1,5 mg Kg⁻¹ IM; Alfaxan®; Dechra, Portugal) e robenacoxib (2 mg Kg⁻¹; Onsior®, Elanco, Portugal) subcutâneo.



Figura III-I Organização da jaula para os animais do estudo, com esconderijo, liteira, manta, comida e água (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).

Os animais foram aleatoriamente distribuídos de acordo com uma tabela gerada através do site www.randomization.com, de forma a receberem um dos dois protocolos analgésicos estudados:

- metadona (0,2 mg Kg⁻¹ IM; Semfortan®, Dechra, Portugal) no grupo controlo (CTR, n=10);
- metadona (0,1 mg Kg⁻¹ IM; Semfortan®, Dechra, Portugal) + epidural sacrococcígea [lidocaína 2% (0,3 mL Kg⁻¹) + morfina 1% (0,1 mg Kg⁻¹)] no grupo epidural sacrococcígea (ES, n=10).

Quatro horas após o fim da cirurgia foi oferecida comida a todos os animais, sendo que todos receberam alta no dia seguinte com prescrição de robenacoxib (2 mg Kg⁻¹; Onsior®, Elanco, Portugal) oral uma vez por dia, durante quatro dias consecutivos.

3. *Estudo cego e aleatório*

Quatro investigadores estiveram envolvidos neste estudo:

- O primeiro investigador, anestesista experiente, foi responsável pela administração do protocolo anestésico correspondente a cada gata sendo a única pessoa com conhecimento do grupo de tratamento a que pertencia cada animal.
- O segundo investigador, cirurgião experiente, realizou todas as cirurgias aos animais incluídos no estudo através de laparotomia pela linha média, usando a técnica “*modified three clamp*”.
- O terceiro investigador, médico veterinário com 2 anos de experiência, foi responsável pela monitorização intracirúrgica e registo dos respetivos valores, assim como administração de resgates sempre que necessário.
- O quarto investigador, aluna do 6º ano de Medicina Veterinária, ficou responsável pela monitorização do pós-cirúrgico, registo dos respetivos dados avaliados e administração de resgates analgésicos sempre que necessário.

Os investigadores cegos relativamente ao tratamento de cada animal, apenas acediam à sala de preparação anestésica após início da anestesia geral. Foi realizada tricotomia na área sacrococcígea e no final da cirurgia era colocado um adesivo nesta região em todos os animais. O segundo e terceiro investigadores entravam na sala de cirurgia após o primeiro investigador ter cumprido o procedimento anestésico. O quarto investigador entrava na sala de cirurgia apenas no momento do término da cirurgia para avaliação da escala de recobro.

4. *Procedimento anestésico*

A alfaxalona, dexmedetomidina e a metadona foram preparadas na mesma seringa (Injekt-F tuberculine; Bbraun, Portugal) e administradas numa injeção única, na musculatura lombar epaxial. Foi administrado de seguida pré-oxigenação com oxigénio a 100% através de um fluxo de 3 L minuto⁻¹ com a ajuda de uma máscara.

Após a obtenção de um nível satisfatório de sedação, considerada por decúbito lateral e diminuição de resposta a estímulos vocais e táteis e perda de tónus mandibular, a laringe foi dessensibilizada pela colocação de 0,1 mL de lidocaína 2% (Lidocaína 2%; Bbraun, Portugal) e procedeu-se à intubação endotraqueal com um tubo de diâmetro apropriado (Ruschelit, Teleflex, Irlanda), conectando de seguida o circuito anestésico aberto T de Ayres com

modificação de Jackson-rees para ventilação espontânea, com administração de oxigênio em sevoflurano (1,5%; SevoFlo; Ecuphar, Portugal) a uma taxa de administração (mL minuto^{-1}) de oxigênio a 100% mínima indispensável para manter a fração inspirada de CO_2 (ETCO_2) igual a 0. Após assepsia, procedeu-se à cateterização da veia cefálica direita para administração de fluídos (Ringer Lactato $3 \text{ mL Kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$).

Sempre que a sedação não foi conseguida em 10 minutos após a pré-medicação, foi feita nova administração de alfaxalona na mesma dose e via. Se após a sedação, o tónus mandibular esteve presente, a indução foi realizada com alfaxalona em bólus de 1 mg Kg^{-1} (IV) em 60 segundos. Após indução, foi realizada a lubrificação dos olhos com Lubrithal® (Dechra, Portugal) e administrou-se robenacoxib 2 mg Kg^{-1} via subcutânea (Onsior®; Elanco, Portugal).

Posteriormente os animais eram colocados em decúbito dorsal, feita a compressão manual da bexiga e ainda a tricotomia nas zonas abdominal e sacrococcígea. De seguida, eram transportados para a sala de cirurgia e submetidos às mesmas condições anestésicas independentemente do grupo a que pertenciam.

No final da cirurgia, o animal foi mantido num ambiente sossegado e colocada uma manta sobre o mesmo de modo a manter a temperatura corporal. Só se procedeu à extubação assim que o reflexo de deglutição foi recuperado. Sempre que ocorreu hipotermia no recobro (temperatura retal $< 37,5^\circ\text{C}$) foi feito fornecimento de uma fonte de calor com botijas de água quente, até atingir esse limite.

5. Fármacos anestésicos e técnica para a realização da epidural sacrococcígea

Após colocação do animal em decúbito esternal e membros posteriores em abdução natural, procedeu-se à limpeza e assepsia da área sacrococcígea. O espaço intervertebral entre a última vértebra sacral (S_3) e a primeira coccígea (Cd_1), foi identificado com recurso a referências ósseas anatómicas e, com auxílio de um assistente, através do movimento da cauda para identificação da primeira vértebra caudal, como descrito por O'Hearn e Wright (2011).

Preparou-se $0,3 \text{ mL Kg}^{-1}$ de lidocaína 2% (Lidocaína 2%; Bbraun, Portugal), $0,1 \text{ mg Kg}^{-1}$ de morfina (Morfina, Bbraun, Portugal) e NaCl 0,9% até perfazer um volume total de $1,5 \text{ mL}$ na mesma seringa de 2 mL (Injekt LuerSolo; Bbraun, Portugal) para administração no espaço epidural. De seguida, a agulha e linha de extensão do neuroestimulador foram preenchidos com $0,5 \text{ mL}$ de ar que serviu para cumprir três propósitos: 1. Homogeneizar a solução através de movimentos da bolha de ar; 2. Verificar a existência de resistência à

administração, considerada positiva quando o volume do ar é comprimido em 50%; 3. Compensar o espaço morto correspondente a 0,5 mL existentes na linha de extensão.

Para a realização da epidural, foi utilizada uma agulha de bisel curto com 22 Gauge (G) e 50 mm de comprimento, conectada à linha de extensão do neuroestimulador (NS) (Stimuplex HNS 12; Bbraun, Portugal) através do elétron negativo, enquanto o elétron positivo foi colocado na pele, caudal à coxa direita.

Tal como descrito por Otero et al. (2014), definiu-se o NS para uma corrente elétrica fixa de 0,7 mA, frequência de 2 Hz e onda de pulso 0,1 ms. Assim que o movimento da cauda foi detetado, o avanço da agulha foi interrompido e a corrente foi reduzida para 0,3 mA. O teste de estimulação nervosa com NS foi considerado positivo caso se verificassem movimentos laterais da cauda sem movimento da região perineal e negativo quando apenas ocorressem movimentos da base da cauda. Antes de retirar a agulha, o NS foi desligado e, após comprovar a não saída de sangue durante a aspiração e ausência de resistência à injeção, foi adicionado o volume calculado, através de administração lenta e constante durante 60 segundos.

O animal manteve-se em decúbito esternal durante 10 minutos após a administração epidural. Após este período de espera, verificou-se a perda do reflexo do tônus anal com auxílio de um termómetro. Os animais cuja perda de reflexo não ocorreu em 10 minutos, foram excluídas do estudo pelo primeiro investigador. Os animais que não receberam epidural (grupo CTR), foram submetidas aos mesmos tempos de espera, sob as mesmas condições.

6. Monitorização intracirúrgica e resgates

Para a monitorização dos vários parâmetros hemodinâmicos no período intracirúrgico, foram definidos seis tempos de avaliação:

- T_{BASELINE}: 5 minutos antes da incisão cutânea
- T_{OPEN}: Incisão cutânea, disseção dos tecidos subcutâneos e incisão da linha branca
- T_{OV1}: Desde a tração até à remoção do primeiro pedículo ovárico
- T_{OV2}: Desde a tração até à remoção do segundo pedículo ovárico
- T_{UTERUS}: Sutura do corpo uterino
- T_{CLOSE}: Desde a sutura do músculo reto abdominal até ao último ponto da sutura de pele

O terceiro investigador registou a cada 3 minutos os seguintes parâmetros: frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigénio (SO₂) segundo os valores registados no monitor Masimo Radical-7® Pulse CO-Oximeter; a frequência respiratória (FR), temperatura (°C), configuração eletrocardiográfica (ECG), a fração expirada de CO₂ (ETCO₂) e pressões arteriais não-invasivas (através do método oscilométrico registando) segundo os valores registados no monitor multiparamétrico Surgivet®, Bbraun. Registou ainda a percentagem (%) de sevoflurano administrado.



Figura III-II Aparelhos utilizados para monitorização dos diferentes parâmetros intracirúrgicos. Monitor multiparamétrico Surgivet®, Bbraun (seta verde) e Monitor Masimo Radical-7® Pulse CO-Oximeter (seta azul) (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).

Foi ainda registado o número de resgates intracirúrgicos e em que tempo cirúrgico foi administrado, o tempo de anestesia (desde ligar o vaporizador até desligar o vaporizador) e o tempo de cirurgia (desde o início da incisão cutânea até à última sutura).

A profundidade anestésica foi também acedida pelo terceiro investigador com base nos reflexos: piscar de olhos espontâneo, movimento espontâneo ou relaxamento muscular mandibular inadequado. Em caso de existência de um dos três pressupostos atrás referidos, foi feita a administração endovenosa de alfaxalona ($1,5 \text{ mg Kg}^{-1} \text{ IV}$) em 30 segundos e o sevoflurano ajustado para 2%.

Sempre que o valor de FC e/ou pressão arterial sistólica (PAS) excedeu 20% em relação aos valores basais (registados em T_{BASELINE}) durante 15 segundos, o sevoflurano foi aumentado para 2% e administrado um bólus de $0,002 \text{ mg Kg}^{-1}$ de fentanil IV (Fentadon®; Dechra, Portugal) em intervalos de 3 minutos, até os parâmetros referidos diminuïrem o equivalente a menos de 20% em relação aos valores basais, altura em que a dose de sevoflurano foi reajustada para 1%. As doses de alfaxalona e fentanil foram previamente calculadas e os fármacos devidamente preparados.

No final da cirurgia, não foi utilizado atipamezole para reverter a anestesia.

7. Monitorização pós-cirúrgico e resgates

A recuperação anestésica foi avaliada entre a extubação e o retorno ao decúbito esternal, de acordo com uma escala descritiva simples entre 1 a 4 (mau, moderado, bom e excelente, respetivamente) (**Tabela III-II**). Dois métodos de avaliação de dor foram utilizados neste estudo:

- Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor pós-cirúrgica em gatos (UNESP-Botucatu);
- Limiares nocicetivos mecânicos (LNM), utilizando um dinamómetro (50 N *Analog Dynamometer Force Measuring Push Pull Force Gauge Meter GSP*; Elecall, China) de ponta redonda com 8 mm de diâmetro.

Com o auxílio de um enfermeiro/auxiliar experiente, igualmente cego para o grupo de tratamento, as avaliações foram realizadas antes da pré-medicação e 1, 2, 3, 4, 6 e 8 horas após cirurgia pelo quarto investigador ($T_{\text{PRÉ}}$, T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , T_6 , T_8 , respetivamente).

Para cada gata, em cada avaliação, o método adotado foi sempre o mesmo, e pela mesma ordem. Primeiramente era avaliada a FR através da observação dos movimentos respiratórios, sem abrir a jaula, de modo a não causar uma maior fonte de stress e conseguir

avaliar a posição, postura e atividade em geral. De seguida, a jaula era aberta e com o auxílio do estetoscópio era avaliada a FC, sempre evitando grandes movimentos ou ruídos no ambiente que pudessem causar agitação ao animal. A porta da jaula era deixada aberta, e neste momento era promovida a interação, chamando-o pelo nome e incentivando-o com brinquedos para que saísse e explorasse o ambiente. A palpação do abdómen e da sutura foram realizadas neste momento. A sedação foi avaliada através de uma escala descritiva simples de sedação, compreendida de 1 a 4 (**Tabela III-I**).

Após preenchimento da UNESP-Botucatu, o animal era colocado na vertical e, com o auxílio de uma enfermeira/auxiliar, o abdómen era virado para o quarto observador de modo a ser possível realizar as medições dos LNM. O dinamómetro foi aplicado aproximadamente a 1 centímetro da sutura cirúrgica e assim realizadas as medições em quatro zonas diferentes: cranial e caudalmente de ambos os lados da sutura. Foi estabelecido valor máximo de 20 Newton (N) (10N=1Kg) e perpendicularmente à superfície da pele aplicou-se pressão crescente e constante, até obtenção de uma resposta dolorosa. Em caso de reação do animal como movimento, tentativa de fuga, agressão e/ou vocalização, o dinamómetro era retirado e registava-se o valor obtido. Para cada animal foram realizadas 4 medições e calculado um valor médio.

A medição da pressão arterial não invasiva não foi realizada nas avaliações do pós-cirúrgico devido à dificuldade da sua execução e obtenção de valores corretos para cada animal. Foi assim retirada da escala UNESP-Botucatu a subescala “parâmetros fisiológicos”.

Sempre que a pontuação total da UNESP-Botucatu foi > 7 em cada tempo pós-cirúrgico atrás referido, era administrado resgate analgésico com $0,2 \text{ mg Kg}^{-1}$ de metadona IV. No entanto, sempre que o grau de sedação era ≤ 2 , apesar de ser igualmente realizada a escala de dor, não era administrado resgate analgésico quando a pontuação obtida era > 7 , visto que a sedação interfere com a avaliação da dor.

Tabela III-I Escala de sedação utilizada no estudo para classificação do grau de sedação dos animais durante o período pós-cirúrgico

Nível	Descrição
1	Sedado (sem resposta ao contacto com o observador)
2	Sedação moderada (animal em decúbito esternal ou lateral, sonolento ou com resposta mínima ao contacto com o observador)
3	Sedação ligeira (animal com resposta lenta ao contacto com o observador, mas está desperto e caminha com pouca ou nenhuma ataxia)
4	Sem sedação (animal com postura normal, interação com o observador)

Tabela III-II Escala de recobro utilizada no estudo, permitindo registar a qualidade de recobro dos animais entre o período de extubação e o retorno ao decúbito esternal

Nível	Descrição
1	Mau (sinais grandes de disforia durante o retorno ao decúbito esternal como movimentos ou movendo-se rápido sem perceção do ambiente que o rodeia; rosnar que não responde ao toque)
2	Moderado (alguns sinais de disforia durante o retorno ao decúbito esternal como movimentos ou movendo-se rápido sem perceção do ambiente que o rodeia; rosnar que responde ao toque)
3	Bom (sinais ligeiros de disforia que resolvem rapidamente e animal fica calmo)
4	Excelente (animal calmo e relaxado durante o recobro)



Figura III-III Dinamómetro utilizado para medição dos LNM, modelo 50N Analog Dynamometer Force Measuring Push Pull Force Gauge Meter GSP; Elecall, China (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).



Figura III-IV Demonstração da medição do limiar nocetivo mecânico. As gatas eram posicionadas na vertical, e o dinamômetro aplicado na perpendicular relativamente ao animal, aproximadamente 1 cm ao lado da sutura (fotografia gentilmente cedida pelo HVP).

8. Glicose e cortisol

O quarto investigador com o auxílio de uma enfermeira veterinária, fez a colheita de sangue utilizando venipunctura da veia jugular para medição da glicemia e cortisol nos seguintes tempos:

- **T_{ANTES}**: imediatamente antes da pré-medicação
- **T_{FIM}**: após o término da cirurgia
- **T_{1,5h}**: uma hora e meia após término da cirurgia.

As amostras de cortisol foram armazenadas num tubo *Eppendorf* a 4°C e enviadas no mesmo dia para um laboratório veterinário independente sendo a sua medição feita por quimioluminiscência (Immulite 2000, Siemens, ref. COR L2KCO6). As medições de glicemia

foram efetuadas de imediato no local, com recurso a um glucómetro específico para medições em gatos (Gluco calea; WellionVet, Portugal).

9. Análise estatística

A análise estatística foi feita com o programa JMP 14.0, SAS Institute, USA, 2018. Efetuou-se a análise da variância (ANOVA) e teste *t-Student* para comparação de pares de médias de variáveis paramétricas (FC, FR, ETCO₂, PAS, PAM, número de resgates, LNM, UNESP-Botucatu, consumo de opioide e de sevoflurano, tempos de extubação, decúbito esternal, cirurgia e anestesia) e o teste do qui-quadrado (X^2) para variáveis não paramétricas (condição corporal, peso, idade, escalas descritivas simples de sedação e de recobro). Resultados considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$. Os dados paramétricos são apresentados sobre a forma de média \pm desvio-padrão e os não paramétricos sob a forma de mediana (mínimo-máximo).

Capítulo IV- RESULTADOS

Um total de trinta e uma (n=31) gatas foram recrutadas para a realização deste estudo, sendo que onze foram excluídas. Seis por comportamento agressivo (n=6), três por não apresentarem peso mínimo suficiente (n=3), uma por estar gestante (n=1) e outra por categoria de risco anestésico > II (n=1). Nenhum animal foi excluído após alocação no estudo, nem desenvolveu complicações perioperatórias até ao final.



Figura IV-I Esquema representativo de todos os animais recrutados para este estudo, assim como incluídos e excluídos e respetivos motivos de exclusão.

Foram assim incluídas um total de vinte gatas (n=20) para OVH eletiva, distribuídas igualmente por dois grupos formados por dez animais cada um (n=10). A idade, peso, condição corporal, tempos de anestesia e cirurgia não apresentaram diferenças significativas entre grupos. No grupo ES, o tempo de extubação ($17,7 \pm 21,1$ minutos) e o tempo até ao decúbito esternal ($26,9 \pm 41$ minutos) foram superiores comparativamente ao grupo CTR ($7,4 \pm 4,8$ minutos e $8,6 \pm 12,1$ minutos, respetivamente), embora sem diferenças significativas ($p=0,1129$ e $p=0,1424$, respetivamente).

Os resultados das análises pré-anestésicas de cada animal encontram-se descritas no **Anexo VI**.

Tabela IV-I Média e desvio-padrão dos dados demográficos, tempo de anestesia, tempo de cirurgia, tempo até extubação e tempo até decúbito esternal em gatas submetidas a OVH com (grupo ES) ou sem (grupo CTR) administração de epidural sacrococcígea (n=10 em cada grupo)

Variável	CTR (n=10)	ES (n=10)
Idade [meses, mediana (mínimo-máximo)]	11,5 (9-48)	12 (9-48)
Peso [Kg, mediana (mínimo-máximo)]	3,04 (2,27-3,93)	2,99 (2,43-3,90)
Condição Corporal [CC, mediana (mínimo-máximo)]	6 (4-8)	6 (5-6)
Duração da anestesia (minutos, média ± DP)	42,1 ± 3,6	44,9 ± 3,1
Duração da cirurgia (minutos, média ± DP)	15,2 ± 2,8	16,0 ± 2,3
Tempo até extubação (minutos, média ± DP)	7,4 ± 4,8	17,7 ± 21,1
Tempo até decúbito esternal (minutos, média ± DP)	8,6 ± 12,1	26,9 ± 41

Todos os animais do grupo ES apresentaram contração muscular da cauda e perda do tônus anal. Nenhum animal pertencente a este grupo demonstrou sinais de nociceção durante a administração da epidural. No final da cirurgia, os sinais de bloqueio motor ou incidência de ataxia nos membros posteriores foram semelhantes entre os dois grupos. Não foi excluído nenhum animal após alocação no estudo ou desenvolvidas complicações perioperatórias (neurológicas e/ou cardiorrespiratórias). Todas as gatas tiveram alta em menos de 24 horas após a cirurgia.

Quatro gatas do grupo ES necessitaram de resgate com bolus IV de fentanil (0,002 mg Kg⁻¹) devido a aumentos > 20% na FC e/ou PAS em relação ao valor em T_{BASELINE}. Por outro lado, todos os animais (n=10) do grupo CTR receberam resgate analgésico intracirúrgico. Em vários animais foi necessário administrar resgate em mais do que um tempo cirúrgico, como se pode observar na **Tabela IV-II**, resultando num consumo estatisticamente superior de fentanil no grupo CTR comparativamente ao grupo ES (p=0,0168). Os tempos T_{OV1}, T_{OV2} e T_{UTERUS} foram os pontos críticos da OVH em que o número de resgates foi superior.

Tabela IV-II Número de resgates analgésicos e dose total de fentanil administrados em bólus intravenosos sempre que FC e/ou PAS se encontrava $\geq 20\%$ em relação a $T_{BASELINE}$, em gatas submetidas a OVH com (grupo ES) ou sem (grupo CTR) administração de epidural sacrococcígea (n=10 em cada grupo)

Grupo	Tempos cirúrgicos					Número de animais resgatados	Total de fentanil administrado (μg)
	T_{OPEN}	T_{OV1}	T_{OV2}	T_{UTERUS}	T_{CLOSE}		
CTR	0	9	9	8	5	10/10 (100%)	187 ^(a)
ES	1	0	2	3	2	4/10 (40%)	89

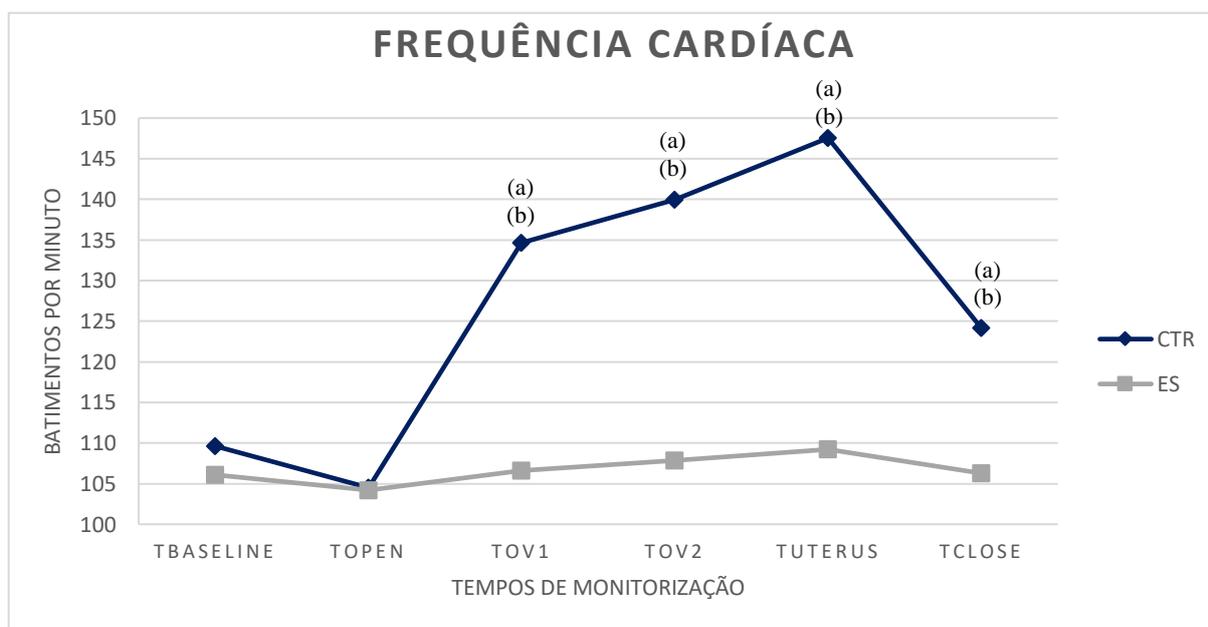
^(a) Significativamente superior comparativamente ao grupo ES ($p=0,0168$)

A frequência cardíaca no grupo CTR ($126,73 \pm 22,87$ batimentos minuto^{-1}) foi significativamente superior relativamente ao grupo ES ($106,70 \pm 12,36$ batimentos minuto^{-1}) ($p<0,0001$). O mesmo ocorreu com a PAS, esta foi significativamente superior no grupo CTR ($128,79 \pm 20,40$ mmHg) comparativamente ao grupo ES ($119,31 \pm 20,61$ mmHg) ($p<0,0060$).

Não foram verificadas alterações nos valores de FC, PAS e PAM ao longo de todos os tempos de avaliação intracirúrgica no grupo ES. Por outro lado, no grupo CTR, a FC em T_{OV1} , T_{OV2} , T_{UTERUS} e T_{CLOSE} foi estatisticamente superior comparativamente a $T_{BASELINE}$ (valores de $p=0,0002$; $p<0,0001$; $p<0,0001$ e $p=0,0277$ respetivamente). O mesmo se verificou com a PAS que foi significativamente mais elevada nos tempos T_{OV1} , T_{OV2} e T_{UTERUS} comparando com $T_{BASELINE}$ ($p=0,0044$; $p=0,0032$; $p=0,0262$ respetivamente), assim como com a PAM em T_{OV1} e T_{OV2} ($p=0,0034$ e $p=0,0060$, respetivamente).

Comparando os grupos entre si para cada tempo de avaliação, a FC foi significativamente mais elevada no grupo CTR nos tempos T_{OV1} , T_{OV2} , T_{UTERUS} e T_{CLOSE} em comparação com o grupo ES ($p<0,0001$; $p<0,0001$; $p<0,0001$ e $p=0,0011$ respetivamente). Da mesma forma, a PAS foi significativamente mais elevada no grupo CTR nos tempos T_{OV1} , T_{OV2} e T_{UTERUS} em comparação com grupo ES ($p=0,0146$; $p=0,0125$; $p=0,0379$ respetivamente), assim como a PAM, que foi igualmente estatisticamente superior em T_{OV1} e T_{OV2} ($p=0,0040$ e $p=0,0063$ respetivamente).

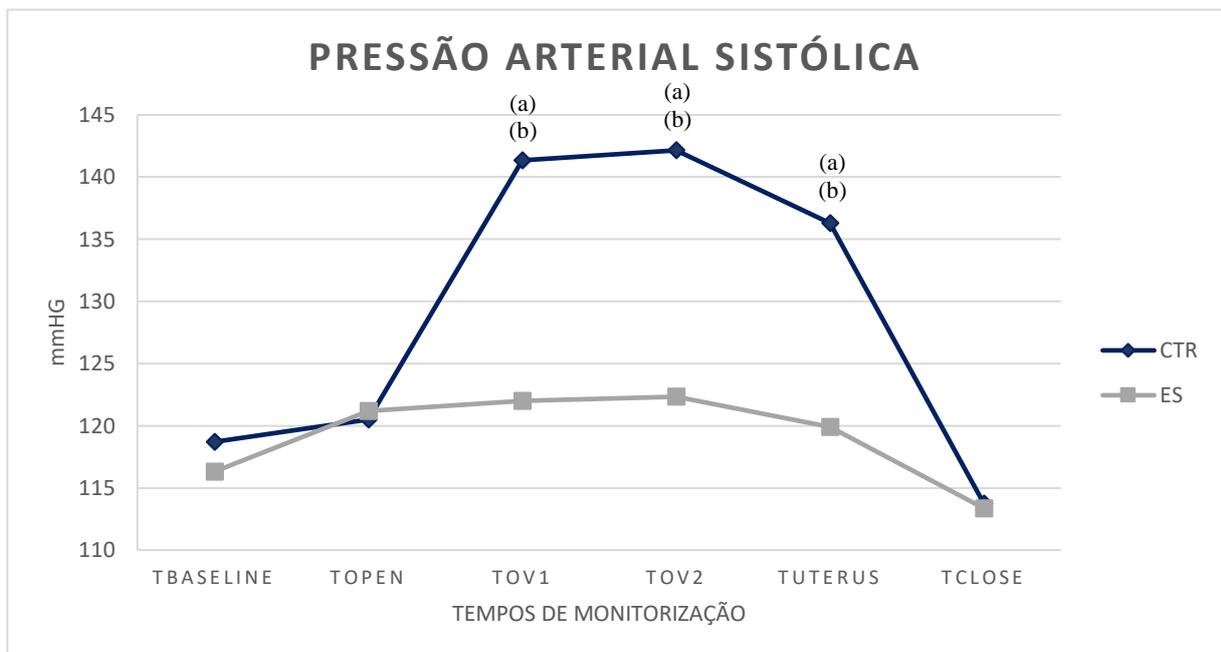
Gráfico IV-1 Frequência cardíaca (FC) intracirúrgica em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: $T_{BASELINE}$, antes da incisão cutânea; T_{OPEN} , durante a incisão cutânea abdominal; T_{OV1} , durante tração e ligadura do primeiro ovário (ovário esquerdo); T_{OV2} , durante tração e ligadura do segundo ovário (ovário direito); T_{UTERUS} , durante tração e ligadura do útero; T_{CLOSE} , durante a celiorrafia



(a) Significativamente superior comparando a $T_{BASELINE}$ (valores de $p=0,0002$; $p<0,0001$; $p<0,0001$ e $p=0,0277$ para T_{OV1} , T_{OV2} , T_{UTERUS} e T_{CLOSE} , respectivamente).

(b) Significativamente superior comparando com grupo ES (Valores de $p<0,0001$; $p<0,0001$; $p<0,0001$ e $p=0,0011$ para T_{OV1} , T_{OV2} , T_{UTERUS} e T_{CLOSE} , respectivamente).

Gráfico IV-II Pressão arterial sistólica (PAS) não invasiva em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: $T_{BASELINE}$, antes da incisão cutânea; T_{OPEN} , durante a incisão cutânea abdominal; T_{OV1} , durante tração e ligadura do primeiro ovário (ovário esquerdo); T_{OV2} , durante tração e ligadura do segundo ovário (ovário direito); T_{UTERUS} , durante tração e ligadura do útero; T_{CLOSE} , durante a celiorrafia



^(a) Significativamente superior comparativamente a $T_{BASELINE}$ (valores de $p=0,004$; $p=0,0032$ e $p=0,0262$ para T_{OV1} , T_{OV2} e T_{UTERUS} , respetivamente).

^(b) Significativamente superior comparativamente ao grupo ES (Valores de $p=0,0146$; $p=0,0125$ e $p=0,0379$ para T_{OV1} , T_{OV2} e T_{UTERUS} , respetivamente).

No grupo ES observou-se que os valores intracirúrgicos de FR foram significativamente inferiores ($21,21 \pm 6,31$ respirações minuto^{-1}) comparativamente ao grupo CTR ($25,31 \pm 7,91$ respirações minuto^{-1}) ($p=0,0007$), resultando em valores de ETCO_2 superiores no grupo ES ($40,3 \pm 5,1$ mmHg) ($p<0,0001$) em comparação ao grupo CTR ($36,0 \pm 5,9$ mmHg).

Não se verificaram alterações respiratórias no grupo ES, mantendo-se constantes os valores de ETCO_2 e FR em todos os tempos intracirúrgicos. No entanto, no grupo CTR existiram alterações estatisticamente significativas destas variáveis. Assim, em T_{UTERUS} os valores de ETCO_2 foram significativamente inferiores comparando com o valor em T_{BASELINE} ($p=0,0377$), e a FR apresentou valores significativamente inferiores em T_{OV2} , T_{UTERUS} e T_{CLOSE} comparativamente a T_{BASELINE} ($p=0,0431$; $p=0,0397$ e $p=0,0311$ respectivamente).

Quando efetuadas comparações entre grupos, verificam-se valores de ETCO_2 significativamente inferiores em T_{OV1} e T_{UTERUS} no grupo CTR, comparativamente ao grupo ES ($p=0,0225$ e $p=0,0174$ respectivamente). Relativamente à FR, os valores em T_{BASELINE} foram significativamente superiores no grupo CTR em comparação ao grupo ES ($p=0,0239$).

O grupo ES registou valores médios administrados de sevoflurano ($1,1 \pm 0,3$ %) estatisticamente inferiores relativamente ao grupo CTR ($1,5 \pm 0,5$ %) ($p<0,0001$). Não existiram diferenças significativas nos valores de sevoflurano entre T_{BASELINE} e os restantes tempos intracirúrgicos no grupo ES, com exceção para T_{UTERUS} ($p=0,0343$). O grupo CTR apresenta valores de sevoflurano estatisticamente superiores em T_{OV1} , T_{OV2} , T_{UTERUS} e T_{CLOSE} comparativamente a T_{BASELINE} ($p<0,0001$; $p<0,0001$; $p<0,0001$ e $p=0,0005$ respectivamente).

Tabela IV-III Média e desvio-padrão (DP) dos valores de frequência respiratória (FR), fração expirada de CO₂ (ETCO₂) e pressão arterial média (PAM) intracirúrgicos em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: T_{BASELINE}, antes da incisão cutânea; T_{OPEN}, durante a incisão cutânea abdominal; T_{OV1}, durante tração e ligadura do primeiro ovário (ovário esquerdo); T_{OV2}, durante tração e ligadura do segundo ovário (ovário direito); T_{UTERUS}, durante tração e ligadura do útero; T_{CLOSE}, durante a celiorrafia

VARIÁVEL	GRUPO	Tempo					
		T _{BASELINE}	T _{OPEN}	T _{OV1}	T _{OV2}	T _{UTERUS}	T _{CLOSE}
FR (respirações minuto⁻¹ ± DP)	ES	22,60 ± 6	22,10 ± 6	22,35 ± 6	21,15 ± 5	19,45 ± 7	19,58 ± 8
	CTR	29,20 ± 6 (d)	27,50 ± 6	25,77 ± 6	23,30 ± 5 (a)	23,20 ± 7 (a)	22,91 ± 8 (a)
ETCO₂ (mmHg ± DP)	ES	41,40 ± 4,74	40,40 ± 4,52	41,40 ± 4,57	38,92 ± 5,33	39,57 ± 6,53	39,98 ± 5,75
	CTR	38,80 ± 4,07	35,50 ± 5,81	35,68 ± 4,97 (e)	36,00 ± 5,98	33,60 ± 8,66 (b, e)	36,37 ± 5,50
PAM (mmHg ± DP)	ES	92,04 ± 18,74	98,90 ± 23,37	98,37 ± 24,76	98,03 ± 20,77	98,62 ± 25,54	89,09 ± 17,73
	CTR	97,90 ± 13,45	100,70 ± 12,83	121,07 ± 13,86 (c, f)	119,55 ± 16,44 (c, f)	110,90 ± 2,032	89,09 ± 18,38
PD (mmHg ± DP)	ES	83,40 ± 18,96	89,20 ± 25,49	86,60 ± 25,46	85,80 ± 21,63	87,93 ± 27,53	79,33 ± 17,06
	CTR	90,20 ± 10,79	90,70 ± 14,25	110,83 ± 14,86 (g)	108,30 ± 15,92 (g)	97,95 ± 20,71	76,38 ± 16,62

(a) Significativamente inferior comparativamente a T_{BASELINE} (p=0,0431; p=0,0397 e p=0,0311 para T_{OV2}, T_{UTERUS} e T_{CLOSE} respectivamente).

(b) Significativamente inferior comparativamente a T_{BASELINE} (p=0,0377).

(c) Significativamente superior comparativamente a T_{BASELINE} (p=0,0034 e p=0,0060, para T_{OV1} e T_{OV2}, respectivamente).

(d) Significativamente superior comparativamente ao grupo ES (p= 0,0239).

(e) Significativamente superior comparando com o grupo ES (p=0,0225 e p=0,0174 para T_{OV1}, e T_{UTERUS}, respectivamente).

(f) Significativamente superior comparando com o grupo ES (p=0,0040 e p=0,0063 para T_{OV1} e T_{OV2}, respectivamente)

(g) Significativamente superior comparativamente a ES (p=0,0027 e p=0,0053 nos tempos T_{OV1} e T_{OV2} respectivamente).

No período de recobro, entre a extubação e o decúbito esternal, a qualidade de recuperação anestésica dos animais foi classificada de excelente [4 (2-4)] no grupo ES e de boa no grupo CTR [3 (2-4)].

O grupo CTR obteve classificação de 4 (sem sedação) na escala descritiva simples de sedação ao longo de todo o período pós-operatório. O mesmo ocorreu no grupo ES, com exceção em T₁ em que os animais apresentaram uma de classificação de 3 (sedação ligeira).

Tabela IV-IV Escala descritiva simples de sedação (mediana, máximo-mínimo) em gatas submetidas a

Parâmetro	Grupo	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₆	T ₈
Sedação	ES	3 (1-4)	4 (1-4)	4 (3-4)	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)
	CTR	4 (2-4)	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)	4 (4-4)

OVH com (grupo ES) ou sem (grupo CTR) epidural sacrococcígea (n=10 em cada grupo)

Cinco animais do grupo CTR e um do grupo ES necessitaram de resgate pós-cirúrgico com bolus IV de metadona (0,2 mg Kg⁻¹) devido a uma pontuação na escala de dor UNESP-Botucatu > 7. O consumo de opioide foi superior no grupo CTR (2,93 mg de metadona), mas sem diferenças estatísticas significativas relativamente ao grupo ES (0,62 mg de metadona) (p=0,194). O tempo T₂ corresponde ao tempo pós-cirúrgico em que o número de resgates administrados foi superior. Todos os animais que receberam resgate analgésico pós-cirúrgico com metadona diminuíram as suas pontuações de dor no período seguinte de avaliação.

Tabela IV-V Número de resgates analgésicos para cada tempo pós-cirúrgico e dose total de metadona IV administrada sempre que a pontuação na escala UNESP-Botucatu era > 7 em gatas submetidas a OVH com (grupo ES) ou sem (grupo CTR) administração de epidural sacrococcígea (n=10 em cada grupo)

Grupo	Tempos de monitorização						Número de animais resgatados	Total de metadona administrado (mg)
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₆	T ₈		
CTR	0	3	1	0	1	0	5/10 (50%)	2,93
ES	0	0	1	0	0	0	1/10 (10%)	0,62

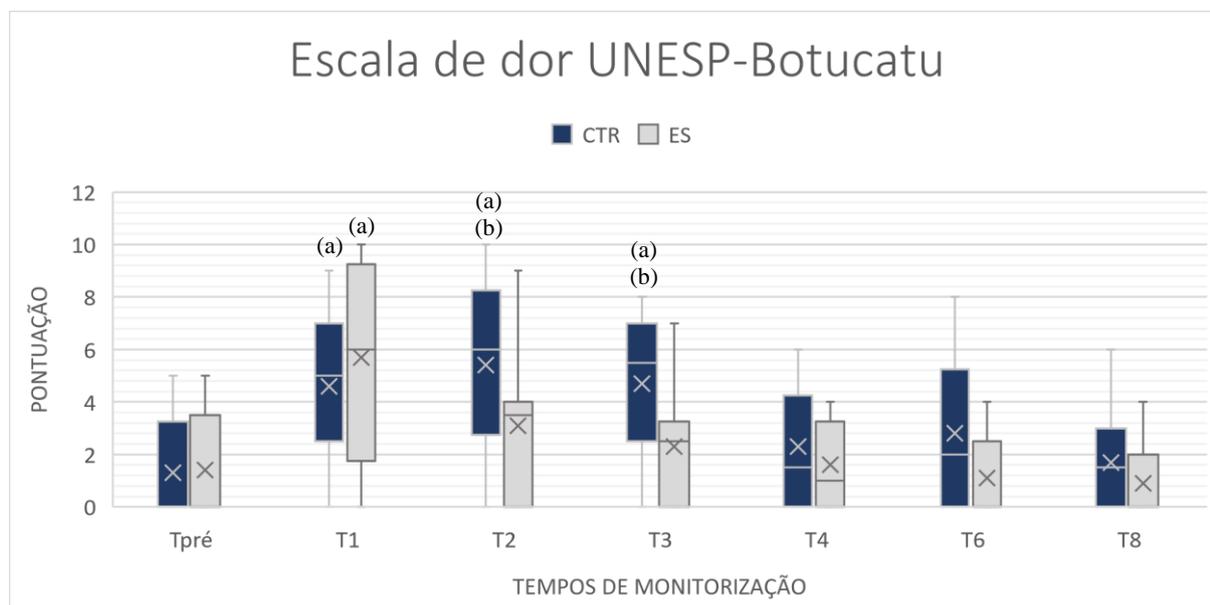
Verificou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa entre a escala UNESP-Botucatu e o LNM (c= -0,2022; p=0,0032) em todos os tempos, exceto na primeira hora pós-cirurgia. O grupo CTR (3,26 ± 2,9) obteve pontuações UNESP-Botucatu estatisticamente superiores comparativamente a ES (2,37 ± 2,9) (p=0,0424).

Comparando entre grupos, em T₂ e T₃, o grupo CTR apresentou pontuações estatisticamente superiores relativamente ao grupo ES (p=0,0463 e p=0,0377, respetivamente).

Comparando as pontuações registadas para os diferentes tempos, no grupo CTR estas foram estatisticamente superiores em T₁ (p=0,0045), T₂ (p=0,0004) e T₃ (p=0,0034)

relativamente a T_{PRÉ}. No grupo ES, em T₁ os valores foram estatisticamente superiores a T_{PRÉ} (p=0,0002), sendo que nos restantes tempos não existiram diferenças significativas.

Gráfico IV-III Escala UNESP-Botucatu em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistémico (CTR) ou opióide sistémico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: T_{PRÉ}: duas horas antes da pré-medicação; T₁: uma hora pós-cirurgia; T₂: duas horas pós-cirurgia; T₃: três horas pós-cirurgia; T₄: quatro horas pós-cirurgia; T₆: seis horas pós-cirurgia e T₈: oito horas pós-cirurgia. Observa-se no grupo CTR pontuações superiores ao grupo ES para todos os tempos, exceto em T₁



(*) Neste gráfico, as caixas representam o intervalo interquartil; a linha horizontal no interior de cada caixa representa a mediana dos valores; a cruz representa a média dos valores; o limite horizontal superior e inferior representa o valor máximo e mínimo, respetivamente.

(a) Significativamente superior comparativamente a T_{PRÉ} (p=0,004; p=0,0004 e p=0,0034 para T₁, T₂ e T₃ do grupo CTR respetivamente, e p=0,0002 para o tempo T₁ do grupo ES).

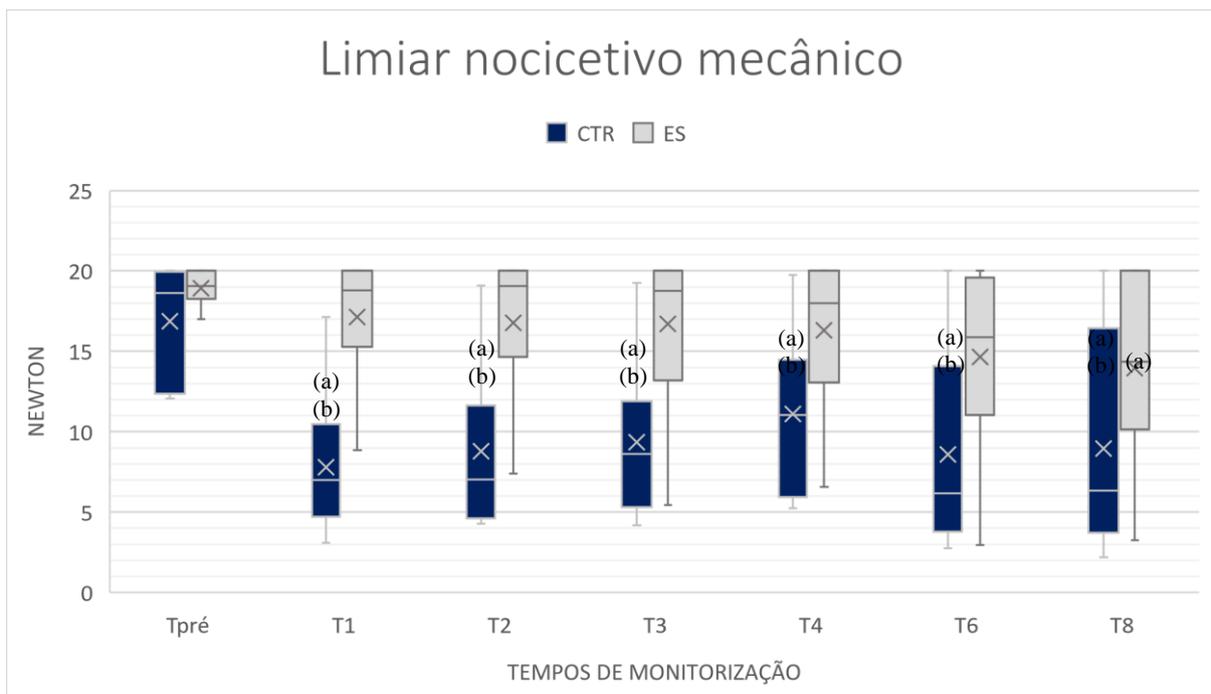
(b) Significativamente superior comparativamente ao grupo ES (p=0,0463, p=0,0377 para T₂ e T₃ respetivamente).

Avaliando os valores de LNM, e comparando os dois grupos, verificou-se que os animais do grupo CTR ($10,21 \pm 5,69$ N) obtiveram valores significativamente inferiores relativamente ao grupo ES ($16,34 \pm 4,79$ N) (p<0,0001) em todos os tempos pós-cirúrgicos. Comparando os dois grupos, no grupo CTR os valores foram estatisticamente inferiores em todos os tempos de monitorização comparativamente a ES (p=0,0001; p=0,0009; p=0,0025; p=0,0284; p=0,0121; p=0,0412 para T₁, T₂, T₃, T₄, T₆ e T₈ respetivamente).

Comparando os diferentes tempos, o valor registado no grupo CTR em T_{PRÉ}, foi estatisticamente superior relativamente a todos os tempos pós-cirurgia (p=0,0002; p=0,0008;

p=0,0018; p=0,0161; p=0,0007; p=0,0011 para T₁, T₂, T₃, T₄, T₆ e T₈ respectivamente). Por sua vez, o grupo ES não apresentou diferenças significativas, com exceção do valor em T₈ que foi significativamente inferior em relação a T_{PRÉ} (p=0,5671; p=0,4406; p=0,4406; p=0,4074; p=0,3452 e p=0,0491 para T₁, T₂, T₃, T₄, T₆ e T₈ respectivamente).

Gráfico IV-IV Valores obtidos através da medição do limiar nocicetivo mecânico para cada grupo ao longo dos tempos de monitorização pós-cirúrgica em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistémico (CTR) ou opióide sistémico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES1) (n=10 em cada grupo). Tempos de monitorização: T_{PRÉ}: duas horas antes da pré-medicação; T₁: uma hora pós-cirurgia; T₂: duas horas pós-cirurgia; T₃: três horas pós-cirurgia; T₄: quatro horas pós-cirurgia; T₆: seis horas pós-cirurgia e T₈: oito horas pós-cirurgia. No grupo CTR, os valores do LNM foram estatisticamente mais baixos relativamente ao valor em T_{PRÉ}, para todos os tempos pós-cirurgia, assim como estatisticamente inferiores comparativamente ao grupo ES



(*) Neste gráfico, as caixas representam o intervalo interquartil; a linha horizontal no interior de cada caixa representa a mediana dos valores; a cruz representa a média dos valores; o limite horizontal superior e inferior representa o valor máximo e mínimo, respetivamente.

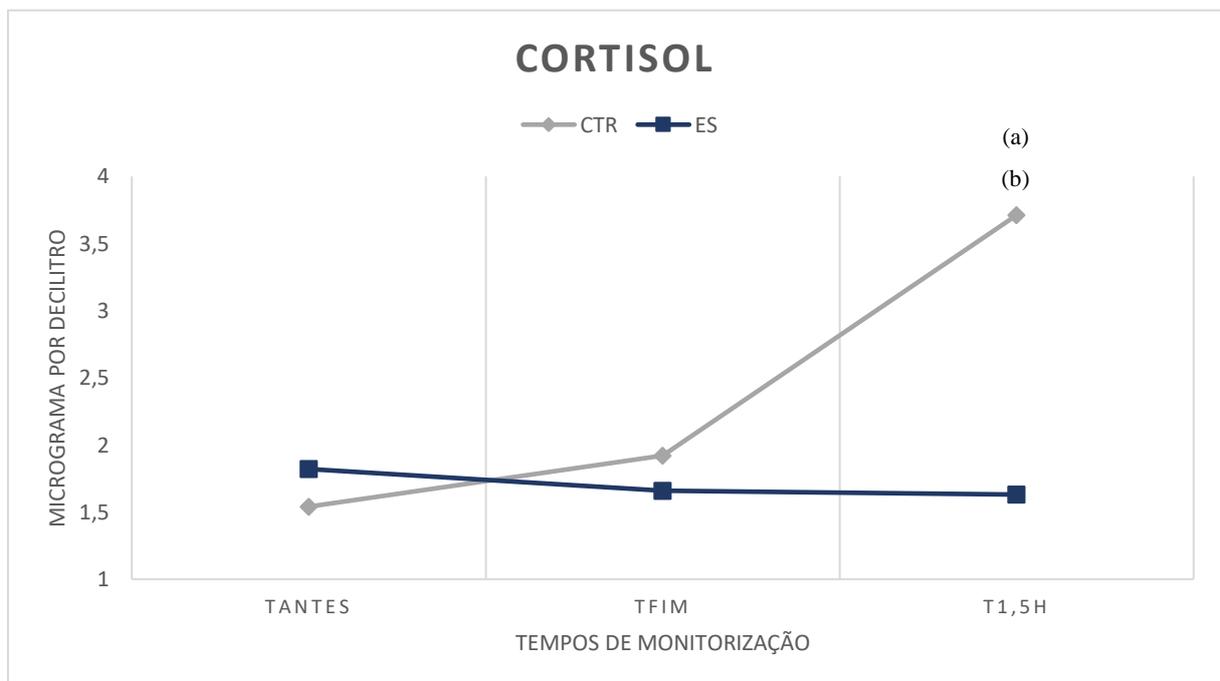
(a) Significativamente inferior comparativamente a T_{PRÉ} (T₁, T₂, T₃, T₄, T₆ e T₈ do grupo CTR com valor p=0,0002; p=0,0008; p=0,0018; p=0,0161; p=0,0007; p=0,0011 respetivamente para o grupo CTR e em T₈ valor de p=0,049 para o grupo ES).

(b) Significativamente inferior comparativamente a ES (p=0,0001; p=0,0009; p=0,0025; p=0,0284; p=0,0121; p=0,0412 para T₁, T₂, T₃, T₄, T₆ e T₈ respetivamente).

A média dos valores séricos de cortisol obtidos foram superiores no grupo CTR ($2,39 \pm 1,2 \mu\text{g dL}^{-1}$) relativamente ao grupo ES ($1,70 \pm 0,1 \mu\text{g dL}^{-1}$). Comparando os diferentes tempos de medição, as concentrações de cortisol não apresentaram alterações significativas em T_{FIM} e $T_{1,5\text{h}}$, relativamente a T_{ANTES} no grupo ES ($p=0,8216$ e $p=0,7889$ respetivamente). Contudo, no grupo CTR, os valores de cortisol aumentaram significativamente em $T_{1,5\text{h}}$ ($3,7 \pm 3,0 \mu\text{g dL}^{-1}$) em comparação com T_{ANTES} ($1,5 \pm 1,0 \mu\text{g dL}^{-1}$) ($p=0,0072$) e T_{FIM} ($1,9 \pm 1,0 \mu\text{g dL}^{-1}$) ($p=0,0324$).

Ao comparar os dois grupos, os valores de cortisol obtidos em T_{ANTES} e T_{FIM} não apresentam diferenças significativas ($p=0,6932$ e $p=0,6829$ respetivamente). No entanto, em $T_{1,5\text{h}}$, a concentração de cortisol foi significativamente superior no grupo CTR ($3,7 \pm 3 \mu\text{g dL}^{-1}$) comparativamente ao grupo ES ($1,6 \pm 1 \mu\text{g dL}^{-1}$) ($p=0,0102$).

Gráfico IV-V Concentrações perianestésicas de cortisol sérico ($\mu\text{g dL}^{-1}$) em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistémico (CTR) ou opióide sistémico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) ($n=10$ em cada grupo). Tempos de medição antes da pré-medicação anestésica (T_{ANTES}) no final da cirurgia (T_{FIM}) e uma hora e meia após a cirurgia ($T_{1,5\text{h}}$)



(a) Significativamente superior comparativamente a T_{ANTES} ($p=0,0072$)

(b) Significativamente superior comparativamente a ES ($p=0,0102$)

A concentração sérica de glicose em T_{ANTES} nos grupos ES e CTR foram respectivamente $120 \pm 10 \text{ mg dL}^{-1}$ e $114 \pm 10 \text{ mg dL}^{-1}$, aumentando significativamente em T_{FIM} para $161 \pm 43 \text{ mg dL}^{-1}$ e $157 \pm 22 \text{ mg dL}^{-1}$ ($p=0,0129$ e $p=0,0082$ respectivamente). Em $T_{1,5h}$, os valores nos grupos ES e CTR voltaram a aumentar de forma significativa para $213 \pm 41 \text{ mg dL}^{-1}$ e $199 \pm 54 \text{ mg dL}^{-1}$ ($p<0,0001$ e $p<0,0001$ respectivamente). Os valores em T_{ANTES} , T_{FIM} e $T_{1,5h}$ não apresentaram diferenças significativas entre grupos ($p=0,7008$, $p=0,8282$ e $p=0,3932$, respectivamente).

Gráfico IV-VI Concentrações perianestésicas de glicose sérica (mg dL^{-1}) em gatas submetidas a OVH com diferentes protocolos analgésicos: opióide sistêmico (CTR) ou opióide sistêmico em baixa dose + epidural sacrococcígea (ES) ($n=10$ em cada grupo). Tempos de medição antes da pré-medicação anestésica (T_{ANTES}) no final da cirurgia (T_{FIM}) e uma hora e meia após a cirurgia ($T_{1,5h}$)



(a) Significativamente superior comparativamente a T_{ANTES} ($p=0,0129$ e $p=0,0082$ para ES e CTR respectivamente)

(b) Significativamente superior comparativamente a T_{ANTES} ($p<0,0001$ e $p<0,0001$ para ES e CTR respectivamente)

(c) Significativamente superior comparativamente a T_{FIM} ($p<0,0001$ e $p<0,0001$ para ES e CTR respectivamente)

Capítulo V- DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A OVH através da linha média apresenta presumivelmente duas origens de dor diferentes: dor visceroperitoneal e dor somatossensorial (Aida et al., 1999; Glerum, Egger, Allen, & Haag, 2001; McDonnell et al., 2007; Smith, Hawson, & Correll, 2015). A primeira constitui a principal fonte de estímulo nociceptivo durante o período intracirúrgico e que atinge o seu pico durante a tração e ligadura dos pedículos ováricos e do útero, que é considerado o estímulo cirúrgico máximo durante uma OVH (Bubalo, Moens, Holzmann, & Coppens, 2008; Höglund, Lövebrant, & Olsson, 2016; Höglund, Hagman, Olsson, Olsson, & Lagerstedt, 2014). A dor somatossensorial tem origem no trauma provocado pela celiotomia e pela ferida cirúrgica na parede abdominal e constitui provavelmente a principal fonte de dor pós-cirúrgica.

A dor em gatos é normalmente avaliada pela observação de comportamentos característicos desta espécie, assim como pela interação com os mesmos e pelo recurso a escalas validadas. Contudo, em animais anestesiados não é possível o uso dos mesmo métodos, pelo que são comumente avaliadas as alterações que ocorrem ao nível do sistema nervoso autónomo como indicadores de nociceção em resposta ao estímulo cirúrgico. Este estímulo vai ativar o sistema nervoso simpático, originando determinadas respostas fisiológicas como alterações cardiovasculares, por exemplo taquicardia e hipertensão ou o aumento da resposta neuroendócrina, ocorrendo aumento da secreção de catecolaminas, ACTH, cortisol e glicose, entre outros (Desborough, 2000; Haugen, 1968; Schlereth & Birklein, 2008).

Os resultados obtidos confirmam a hipótese do presente estudo: a epidural com abordagem sacrococcígea de lidocaína e morfina permite reduzir as respostas hemodinâmica e adrenocortical e melhorar a qualidade analgésica durante as primeiras 8 horas pós-cirurgia em gatas submetidas a OVH.

A morfina é o opióide mais utilizado para administração epidural em gatos, apresentando um longo período de ação analgésica sem perda da função motora. Está descrito que este fármaco providencia analgesia de início lento (30-60 minutos) mas de duração prolongada (6-24 horas), com utilização de doses inferiores às doses sistémicas (DeRossi et al., 2015; Garcia-Pereira, 2018; Golder et al., 1998; Jones, 2002b; Robertson & Taylor, 2004; Troncy et al., 2002; Tung & Yaksh, 1982; Valverde, 2008).

Em combinação com a morfina foi utilizada a lidocaína, o anestésico local mais comumente descrito para administração peridural em procedimentos cirúrgicos realizados em gatos, que apresenta a vantagem de ter um início rápido de ação (Valverde, 2008). Apesar do

seu efeito de curta duração, este é suficiente para impedir uma resposta nocicetiva durante o período considerado de maior estímulo numa OVH, apresentando ainda a vantagem de não causar bloqueio motor indesejado, pois desaparece durante o período de recuperação (Bubalo et al., 2008; Höglund et al., 2014; Srithunyarat et al., 2016).

A distribuição cranial da solução anestésica injetada no espaço epidural depende de variados fatores, sendo o volume administrado um dos mais importantes (Garcia-Pereira, 2018; Jones, 2002b; Otero & Campoy, 2013).

Um estudo recente realizado em cadáveres, utilizou 12 cães para comparar a distribuição de contraste entre dois grupos: um com abordagem lombossagrada e outro com abordagem sacrococcígea, sendo que não verificaram diferenças significativas na distribuição cranial entre ambas as abordagens (Vesovski, Makara, & Martinez-Taboada, 2019). Contudo, relativamente à utilização de uma abordagem sacrococcígea em gatos, não existe até à data nenhum estudo realizado que avalie a distribuição epidural nesta espécie. Quanto à inervação dos ovários em pequenos animais, também a bibliografia existente é bastante reduzida.

A inervação simpática pós-ganglionar atinge o oviduto, o útero e a vagina parcialmente via nervos hipogástricos e dos neurónios adrenérgicos, originários de gânglios adrenérgicos existentes na junção uterovaginal em gatas, segundo o estudo anatómico realizado por Rosengren e Sjöberg (1967). No entanto, não está descrito qual a contribuição dos segmentos medulares responsáveis pela inervação do ovário.

Chien, Li, e Shen, (1991), ao avaliarem a inervação do ovário em cães, concluíram que este recebe fibras nervosas sensoriais amplamente distribuídas entre os segmentos medulares T₁₀ a L₄, encontrando-se em maiores concentrações próximas à junção toracolombar de T₁₃ a L₃. Embora não existam estudos semelhantes na espécie felina, o facto da origem embrionária dos ovários ser semelhante entre mamíferos, foi considerado que se aplica para a espécie felina o mesmo que nas cadelas (McGeady et al., 2017). Assim, para que todas as fibras nervosas sejam eficazmente bloqueadas, seria necessário usar um volume capaz de atingir os segmentos medulares entre T₁₀ a L₄.

Segundo Lee et al. (2004), quanto maior o volume administrado no espaço epidural, maior será a migração cranial obtida. Através da administração de diferentes volumes de azul de metileno, entre 0,1 a 0,4 mL Kg⁻¹, no espaço intervertebral lombossagrado, verificaram uma relação linear entre volume e número de vértebras coradas: o volume de 0,1 mL Kg⁻¹ atingiu as vértebras entre L₃ a L₄, o volume de 0,2 mL Kg⁻¹ as vértebras L₁ a L₂, o volume de 0,3 mL Kg⁻¹ alcançou as vértebras T₇ a T₁₁ e, por fim, o volume de 0,4 mL Kg⁻¹ as vértebras T₆ a T₁₀.

A dose clínica de morfina utilizada foi de 0,1 mg Kg⁻¹, eficaz no tratamento de dor perioperatória em cães e gatos (DeRossi et al., 2015; Romano et al., 2016; Sibanda et al., 2006). Por outro lado, a dose de lidocaína 2% (6 mg Kg⁻¹) administrada no presente estudo, não é considerada por muitos autores como a dose clínica ideal para administração epidural em animais de companhia. Ainda assim, esta dose encontra-se abaixo do limite tóxico considerado em gatos (Chadwick, 1985; Lemke, 2010).

Otero e Portela (2017) reportam a dose de 1 mL de lidocaína 2% para cada 3,5 Kg em gatos, de forma a atingir uma extensão até T₄, que corresponde aproximadamente a uma dose de 6 mg Kg⁻¹ e a 0,3 mL Kg⁻¹ de volume necessário.

A utilização desta dose e volume no presente estudo foram previamente utilizados em casos clínicos realizados no HVP, em que a técnica produziu efeitos analgésicos eficazes em gatas adultas submetidas a OVH [3-5 Kg de peso corporal e com condição corporal ideal (4/9 e 5/9)]. Apesar da utilização de uma dose de lidocaína superior à normalmente recomendada, não se verificaram efeitos secundários cardiovasculares ou neurológicos em nenhuma animal incluído no estudo.

Na espécie felina está descrito que os opioides têm a particularidade de estimular o sistema nervoso central e promoverem aumentos da atividade simpática, caracterizados por aumentos de FC e PAS (Ferreira et al., 2009; Ferreira, Steffey, Mama, Rezende, & Aguiar, 2011; Gaumann, Yaksh, Tyce, & Stoddard, 1988; Pascoe, Ilkiw, & Fisher, 1997), no entanto, a diferença dos resultados obtidos entre os dois grupos sugere que estes aumentos evidenciados apenas no grupo que não recebeu epidural (grupo CTR), estão diretamente relacionados com ativação simpática durante os períodos considerados responsáveis pelo maior estímulo nociceptivo numa OVH (ligadura e tração dos pedículos ováricos e útero) (Bubalo et al., 2008; Chaniotakis et al., 2018; Höglund et al., 2011; Höglund et al., 2014; Vaisanen et al., 2002). Estes resultados vão de encontro a outros estudos realizados em gatas submetidas igualmente a OVH eletiva, onde foram avaliados vários protocolos de analgesia sistémica e que não foram suficientes para prevenir a resposta hemodinâmica intracirúrgica (Correa et al., 2007; Machado et al., 2018; Padilha et al., 2011; Steagall et al., 2015).

Em contraste, neste estudo foi possível verificar que nos animais pertencentes ao grupo ES, a FC e a PAS mantiveram-se inalteráveis em todos os tempos intracirúrgicos, sugerindo desta forma que a administração de epidural sacrococcígea foi eficaz na inibição da resposta hemodinâmica. Ainda assim, quatro animais deste grupo necessitaram de resgate analgésico por aumento das variáveis hemodinâmicas. Uma vez que a realização de epidural em gatos com

recurso a neuroestimulador não é 100% eficaz, esta pode ser uma das justificações para estes resgates no grupo ES (Otero et al., 2014). Outra razão passa pela possibilidade de uma distribuição cranial insuficiente do anestésico local no bloqueio dos segmentos medulares de T₁₀ a L₄. No entanto, o número reduzido de animais no grupo ES que recebeu resgate analgésico em comparação com o grupo CTR, sugere que a distribuição cranial da solução anestésica foi suficiente para bloquear os segmentos medulares que recebem a maioria das fibras nervosas envolvidas (entre T₁₃ e L₃) (Chien et al., 1991).

A avaliação da resposta neuroendócrina através da medição do cortisol tem sido amplamente utilizada para avaliar a nociceção e dor cirúrgicas, em medicina humana (Ahuja, Aggarwal, Joshi, Chaudhry, & Madhu, 2015; Chaudhary, Madhu, Ahuja, Yadav, & Joshi, 2015; Chernow et al., 1987; Desborough, 2000; Hagen, Brandt, & Kehlet, 1980; Junuzovic, CelicSpuzic, & Hasanbegovic, 2011; Srithunyarat et al., 2016) e em medicina veterinária (Brondani et al., 2009; Hansen, Hardie, & Carroll, 1997; Romano et al., 2016; Sibanda et al., 2006; Siracusa, Manteca, Cuenca, Alba, & Pastor, 2015). Esta resposta é ativada pelos impulsos neuronais provocados pelo estímulo nocicetivo que se propagam pelas raízes nervosas sensitivas aferentes, até atingir o SNC, ao longo da raiz dorsal da medula espinhal e ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Desborough, 2000).

Apesar da resposta ao stress ser um mecanismo de sobrevivência através da catabolização das reservas corporais, argumenta-se que a resposta é desnecessária na prática cirúrgica atual, até porque essa resposta modifica a função de certos órgãos, incluindo o fígado, o pâncreas e o rim (Desborough, 2000). O controlo desta resposta pode ser benéfico, uma vez que em medicina humana está associado a menores necessidades de administração de analgésicos e uma menor taxa de morbilidade (Anand & Hickey, 1992), evitando efeitos adversos a nível imunitário e a diminuindo a suscetibilidade a complicações no período pós-cirúrgico. O *stress* cirúrgico é ainda responsável por uma maior predisposição a íleo paralítico e hipercoagulabilidade, aumentando o risco de lesões isquémicas (Liu & Carpenter, 1995; Wolf, 2012).

Analisando os resultados obtidos neste estudo, verificou-se que o protocolo de analgesia epidural foi suficiente para bloquear as vias neuronais aferentes provenientes da área cirúrgica permitindo controlar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, uma vez que a concentração de cortisol não se alterou em todo o período perioperatório nas gatas que receberam administração epidural sacrococcígea de lidocaína com morfina. Pelo lado oposto, quando apenas foi utilizado um protocolo analgésico sistémico (grupo CTR), verificou-se que as

concentrações séricas de cortisol foram significativamente superiores aos 90 minutos após o término da cirurgia, comparado com o tempo antes da pré-medicação. Apesar da única medição pós-cirúrgica ter sido realizada em T_{1,5h}, estudos indicam que os valores máximos de cortisol ocorrem nas 2 a 6 horas pós-cirurgia, e a normalização destes valores dentro de 24 horas. Em geral, um aumento da concentração plasmática de cortisol ocorre logo após o início do estímulo nociceptivo, sendo este aumento, proporcional à extensão da cirurgia (Chernow et al., 1987; Fox, Mellor, Lawoko, Hodge, & Firth, 1998; Ko, Mandsager, Lange, & Fox, 2000; Smith, Allen, & Quandt, 1999; Smith et al., 1996).

No grupo ES, a supressão da resposta endócrina pode ser explicada através de dois mecanismos: bloqueio da transmissão neuronal antes de atingir o SNC e bloqueio das fibras eferentes que inervam as glândulas adrenais. Estes mecanismos justificam a capacidade da anestesia neuroaxial em bloquear a resposta ao *stress* cirúrgico, que vão de encontro a artigos publicados em anestesia humana (Katz et al., 1994; Liu & Carpenter, 1995; Wolf, 2012; Yorozu et al., 1997) e em medicina veterinária (Kona-Boun, Cuvelliez, & Troncy, 2006; Romano et al., 2016; Sibanda et al., 2006).

Após o término da cirurgia (T_{FIM}), apesar de não terem existido diferenças significativas entre os grupos, verificou-se que a concentração sérica de cortisol foi tendencialmente mais elevada no grupo CTR, comparando com os valores de T_{ANTES}, em contraste com o que ocorreu no grupo que recebeu epidural. É possível que através da utilização de um número maior de amostra, existissem diferenças significativas entre grupos para este tempo.

Uma das explicações para não serem observadas diferenças entre grupos relativamente ao cortisol em T_{FIM}, passa pelos resgates analgésicos intracirúrgicos com fentanil realizados em todos os animais do grupo CTR que, por sua vez, podem ter atenuado essa resposta, devido ao efeito analgésico do opioide (Aceto et al., 2017; Anand & Hickey, 1992; George, Reier, Lanese, & Rower, 1974; Glerum et al., 2001; Hansen et al., 1997; Klingstedt, Giesecke, Hamberger, & Järnberg, 1987). Outra explicação possível, é o tempo limitado de duração da cirurgia nos grupos em estudo que permitiu que a administração de sedativo, AINES, analgésico e hipnótico na pré-medicação atenuassem a resposta adrenocortical durante esse referido período.

Apesar das concentrações séricas de cortisol serem normalmente relacionadas com dor, deve ter-se em especial consideração que fatores como o medo e a ansiedade em gatos, quando colocados num ambiente novo e com outros animais, podem também originar uma

resposta neuroendócrina (Fazio, Medica, Cravana, Pupillo, & Ferlazzo, 2015; Smith et al., 1999, 1996).

O intervalo de concentrações de cortisol sérico medidos neste estudo antes da pré-medicação no grupo controlo ($0,5 - 4,5 \mu\text{g dL}^{-1}$) e no grupo ES ($0,7 - 4,40 \mu\text{g dL}^{-1}$) encontravam-se abaixo do limite máximo do intervalo de valores de referência ($0,18 - 5,07 \mu\text{g dL}^{-1}$) (Peterson, Kemppainen, & Orth, 1994) o que provavelmente indica que o período de habituação antes do início da cirurgia a que todos os gatos do estudo foram submetidos, assim como jaulas individuais com acesso a um esconderijo, num local calmo exclusivo para estes animais e com difusor de feromonas, foram fatores importantes na manutenção dos valores de cortisol dentro dos valores normais. Assim, as alterações que ocorreram nas concentrações de cortisol do presente estudo estão diretamente relacionadas com a técnica anestésica implementada. As diferentes respostas, hemodinâmica e adrenocortical, nos grupos em estudo sugerem que a técnica analgésica teve uma influência importante na sua evolução, e que a epidural sacrococcígea foi capaz de controlar o estímulo nocicetivo.

A maioria dos estudos que mediram o cortisol e glicose para avaliar a resposta neuroendócrina, mostraram uma correlação diretamente proporcional (Glerum et al., 2001; Romano et al., 2016; Smith et al., 1996), uma vez que as concentrações de cortisol aumentaram com o estímulo cirúrgico, ocorrendo o mesmo com a glicose. Estas alterações ocorrem principalmente devido à diminuição da concentração de insulina após indução anestésica, assim como à insuficiente resposta celular à insulina que ocorre no período perioperatório (Desborough, 2000).

No entanto, no presente estudo, as concentrações séricas de glicose não se correlacionaram da mesma forma, uma vez que estas aumentaram significativamente em todos os tempos de avaliação, sem diferenças entre grupos. Este facto leva a pensar que, apesar de bem descrita a correlação entre cortisol e glicose na maioria dos estudos de avaliação da resposta neuroendócrina, esta é afetada pela escolha do protocolo anestésico, presumindo-se que a glicose não seja um parâmetro sensível para avaliar a resposta neuroendócrina em gatos quando se utiliza dexmedetomidina na pré-medicação. De facto, os α_2 -agonistas, e em particular a dexmedetomidina, têm se tornado cada vez mais populares na prática veterinária como um medicamento sedativo e pré-anestésico (McSweeney, Martin, Ramsey, & McKusick, 2012). Apesar dos efeitos secundários mais conhecidos da dexmedetomidina serem centrados em torno de seus efeitos cardiovasculares, como vasoconstrição periférica, bradicardia e débito cardíaco diminuído (Kallio-Kujala et al., 2018; Pypendop, Barter, Stanley, & Ilkiw, 2011), existe

evidência de que os α_2 -agonistas também têm efeitos sobre o sistema neuroendócrino e na regulação da glicose uma vez que diminuem significativamente a concentração plasmática de insulina, aumentando a concentração plasmática de glicose em cães e gatos (Bouillon, Duke, Focken, Snead, & Cosford, 2019; Kanda & Hikasa, 2008; Koderá et al., 2013; Restitutti, Raekallio, Vainionpää, Kuusela, & Vainio, 2012).

A ventilação foi mantida de forma espontânea, de modo a permitir detetar alterações ventilatórias. Não ocorreram aumentos na FR quando a FC e/ou PAS aumentaram, para ambos os grupos, assim como não se verificou depressão respiratória em nenhum animal em que foi administrado epidural. A explicação para a diminuição dos valores de FR observados no grupo CTR durante a tração do segundo pedículo ovárico, do útero e a celiorrafia, comparativamente aos valores em T_{BASELINE}, passa pelo efeito depressor sobre a respiração causado pelo elevado número de resgates com fentanil verificado neste grupo.

Embora não seja um dos objetivos deste estudo avaliar o efeito poupador do anestésico volátil utilizado, foi evidente de que menos sevoflurano foi necessário no grupo que recebeu epidural em comparação com o grupo CTR, indicando uma maior eficácia desta técnica em bloquear os estímulos nociceptivos aferentes e, ao mesmo tempo, em permitir que menos sevoflurano seja necessário para atingir a inconsciência e evitar movimentos. Não se verificou, contudo, em nenhum animal uma alteração do plano anestésico, sendo que o aumento do consumo de sevoflurano no grupo CTR foi diretamente relacionado com o aumento da resposta hemodinâmica.

As diferenças obtidas na resposta nociceptiva evidenciadas pelas diferentes respostas hemodinâmica e adrenocortical entre os grupos sugerem, portanto, que a técnica analgésica teve uma influência importante no controlo do estímulo nociceptivo relacionado com o estímulo cirúrgico. Isto ocorreu graças à capacidade da epidural em bloquear o estímulo cirúrgico, impedindo assim a ativação e condução de impulsos neuronais aferentes provocados pelo estímulo nociceptivo até ao SNC, enquanto que a administração sistémica de opioide não impede a transmissão desses impulsos, permitindo apenas modular a neurotransmissão sinática do estímulo nociceptivo assim que este atinge o SNC (Desborough, 2000; Engquist, Brandt, Fernandes, & Kehlet, 1977; Lamont, 2008).

Métodos mais objetivos de determinar o limiar de resposta a estímulos mecânicos (pressão) foram desenvolvidos e vários dispositivos têm sido testados para uso em medicina veterinária. A implementação do LNM para a avaliação de dor tem sido descrita em vários estudos de avaliação de diferentes protocolos analgésicos em gatos (Benito-de-la-Víborá,

Lascelles, García-Fernández, Freire, & Gómez de Segura, 2008; Benito et al., 2015; Polson et al., 2012; Slingsby et al., 2014), e a introdução deste parâmetro neste estudo teve como principal objetivo a adição de uma ferramenta de avaliação de dor em conjunto com a UNESP-Botucatu.

Os animais do grupo ES não apresentaram diferenças entre as pontuações obtidas na UNESP-Botucatu ao longo dos diferentes tempos de avaliação pós-cirúrgica, exceto em T₁, em que os valores foram superiores em comparação com os valores registados antes da pré-medicação. Uma explicação para o sucedido passa pela existência de um *score* superior de sedação neste período, o que influenciou a avaliação de dor realizada aos animais uma hora pós-cirurgia, tornando a escala de dor da UNESP-Botucatu ineficaz nestes casos.

Apesar de apresentaram maior grau de sedação durante um período mais prolongado do que o grupo CTR, a qualidade de recobro nos animais com epidural foi significativamente superior, o que pode ser explicado pelo melhor conforto pós-operatório.

De modo a evitar interferência na avaliação da dor devido à existência de sedação, a implementação de escalas de sedação demonstrou ser importante. Assim, em associação com o LNM no pós-operatório imediato, estas ferramentas tornaram-se úteis e essenciais como complemento de avaliação de dor em comparação com a utilização isolada da UNESP-Botucatu.

No grupo CTR, a pontuação de dor pós-cirúrgica obtida aumentou significativamente nas primeiras 3 horas de avaliação em relação aos valores em T_{PRÉ}, o que poderia sugerir que este foi o período mais doloroso. Todavia, o facto dos resgates pós-cirúrgicos com metadona serem mais prevalentes às 2 e 3 horas pós-cirurgia neste grupo, pode ter conduzido a uma atenuação dos *scores* de dor nas avaliações seguintes.

A UNESP-Botucatu avalia essencialmente a dor espontânea, enquanto o LNM mede a dor induzida por um aparelho de pressão. Este facto é importante para a explicação das alterações significativas nos valores do LNM no grupo CTR ao longo de todos os tempos de monitorização pós-cirúrgica relativamente aos valores antes da pré-medicação. Estes resultados vão de encontro ao estudo de Slingsby et al. (2015), que estudaram a eficácia do uso de metadona em associação com medetomidina em OVH de gatas. Estes verificaram que ocorreu desenvolvimento de hiperalgesia mecânica secundária através do aumento da sensibilidade à pressão aplicada ao redor da sutura, apesar do uso de metadona na pré-medicação. O mesmo aconteceu em outros protocolos de analgesia sistémica (Benito-de-la-Víborra et al., 2008; Benito et al., 2015; Shah, Yates, Hunt, & Murrell, 2018). A inexistência de alterações significativas dos valores de LNM nos grupos em que foi realizada epidural entre todos os períodos de

avaliação pós-operatória contrastam com o observado nos referidos estudos e demonstram que a epidural foi eficaz no controlo da hiperalgesia mecânica.

O aparelho utilizado neste estudo para medição do LNM possui uma ponta romba de 8 mm, assim como o que foi utilizado por Slingsby et al. (2014), sendo que a média total no tempo $T_{PRÉ}$ observada nas gatas submetidas a OVH foi de $3,3 \pm 0,8$ N, enquanto que no presente estudo foi de $16,9 \pm 3,5$ N no grupo CTR. Benito et al. (2015), registaram valores médios de 13 e 15 N e no estudo de Benito-de-la-Víboras et al. (2008) valores entre 11 e 13 N.

As explicações para estas diferenças podem ser várias. Por um lado, foram utilizados diferentes aparelhos para estas medições e estas diferenças podem ser justificadas pela diferença de sensibilidade nos aparelhos usados. Por outro lado, a existência de uma metodologia diferente entre esses estudos, nomeadamente no que diz respeito ao número de medições, a velocidade de aplicação da sonda, ao local e intervalo de tempo entre medições podem ser outras justificações para estas diferenças. Uma vez que a Pressão = $\frac{\text{Força}}{\text{Área}}$, aplicando uma força de 20 N (2 Kgf), a ponta utilizada de 8 mm de diâmetro ($0,50 \text{ cm}^2$) exerce uma pressão de aproximadamente 4 Kgf cm^{-2} . A existência de pontas com formatos diferentes e com áreas diferentes da ponta de medição entre os estudos constitui outro fator importante para mostrar estas diferenças.

Algumas limitações podem ser apontadas a este estudo. Em primeiro, a adição de soro fisiológico à dose de lidocaína e morfina de forma a atingir um volume final de 1,5 mL para injeção epidural foi variável entre animais, uma vez que o peso variou entre 2,225 e 3,90 Kg. No entanto, apenas um animal necessitou de resgate no período pós-cirúrgico, demonstrando que este efeito de diluição provavelmente não foi muito importante.

Em segundo lugar, teria sido mais fiável o uso de pressões arteriais invasivas como monitorização intracirúrgica. Contudo, devido à dificuldade da introdução de um cateter arterial em todos os animais, optou-se pelo método não invasivo.

Em terceiro lugar, a medição de pressões arteriais no pós-cirúrgico teria sido interessante, mas a dificuldade em realizar medições sistemáticas em todos os tempos a gatos não sedados/anestesiados, não permitiu que fossem realizadas.

Em quarto lugar, de modo a serem observadas mais alterações nas variáveis em estudo, teria sido interessante prolongar o tempo de monitorização pós-cirurgia.

Em quinto, os valores de LNM medidos neste estudo, foram avaliados utilizando um dinamómetro cuja validade não foi testada. Contudo, os resultados obtidos demonstram

alterações entre grupos e uma correlação com a UNESP-Botucatu, sugerindo que este aparelho foi eficaz na determinação de hiperalgesia. Além disso, o preço relativamente acessível e a disponibilidade comercial tornaram possível a incorporação deste parâmetro no estudo.

Por último, a medição dos valores de cortisol nos mesmos tempos intra e pós-cirúrgicos em que foram avaliados os restantes parâmetros teria permitido aumentar as conclusões relativamente à resposta neuroendócrina.

Em conclusão, a administração de lidocaína com morfina no espaço sacrococcígeo demonstrou ser uma técnica interessante, segura e promissora em gatas sujeitas a OVH. Permitiu controlar as respostas hemodinâmica e neuroendócrina intracirúrgicas e providenciou uma analgesia perioperatória superior à administração isolada de opioide sistémico. Foi ainda notável que esta técnica permitiu uma redução no uso de anestésicos voláteis, analgesia sistémica e hiperalgesia pós-cirurgia.

Estes resultados comprovam a hipótese inicial, indicando que a epidural sacrococcígea é uma técnica segura, relativamente simples de realizar e de baixo custo, capaz de melhorar significativamente a dor perioperatória em OVH de gatas.

Futuramente seria interessante a realização de estudos para avaliar a distribuição de anestésico local através da abordagem sacrococcígea em gatos.

Capítulo VI-BIBLIOGRAFIA

- Aarnes, T. K. (2016). Epidurals and Spinals. In P. Lerche, T. K. Aarnes, G. Covey-Crump, & F. Martinez-Taboada (Eds.), *Handbook of Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia Techniques* (First Edit, pp. 75–82). John Wiley & Sons, Inc.
- Aceto, P., Russo, C. D., Lai, C., Perilli, V., Fucci, N., Giovanni, N., ... Sollazzi, L. (2017). Relationship between blood remifentanil concentration and stress hormone levels during pneumoperitoneum in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(19), 4419–4422.
- Adrian, D., Papich, M., Baynes, R., Murrell, J., & Lascelles, B. D. X. (2017). Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. *Veterinary Journal*, 230, 52–61. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.08.006>
- Ahuja, S., Aggarwal, M., Joshi, N., Chaudhry, S., & Madhu, S. V. (2015). Efficacy of caudal clonidine and fentanyl on analgesia, neuroendocrine stress response and emergence agitation in children undergoing lower abdominal surgeries under general anaesthesia with sevoflurane. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(9), 1–5. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12993.6423>
- Aida, S., Baba, H., Yamakura, T., Taga, K., Fukuda, S., & Shimoji, K. (1999). The Effectiveness of Preemptive Analgesia Varies According to the Type of Surgery: A Randomized, Double-Blind Study. *Anesthesia & Analgesia*, 89(3), 711. <https://doi.org/10.1097/00000539-199909000-00034>
- Almeida, R. M., Escobar, A., & Maguilnik, S. (2010). Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchietomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(6), 542–549. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00563.x>
- Almeida, T. F., Fantoni, D. T., Mastrocinque, S., Tatarunas, A. C., & Imagawa, V. H. (2007). Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(1), 45–51. <https://doi.org/10.2460/javma.230.1.45>
- Anand, K. J. S., & Hickey, P. R. (1992). Halothane–Morphine Compared with High-Dose Sufentanil for Anesthesia and Postoperative Analgesia in Neonatal Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, 326(1), 1–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199201023260101>
- Anderson, S. L., Duke-Novakovski, T., & Singh, B. (2014). The immune response to anesthesia: Part 2 sedatives, opioids, and injectable anesthetic agents. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(6), 553–566. <https://doi.org/10.1111/vaa.12191>
- ASA. (2012). Practice Guidelines for Acute Pain Management in the perioperative setting. *Anesthesiology*, 116(2), 248–273.
- Baraka, A. (1972). Identification of the peridural space by a running infusion drip. *British Journal of Anaesthesia*, 44(1), 122. <https://doi.org/10.1093/bja/44.1.122>
- Bartel, A. K. G., Campoy, L., Martin-Flores, M., Gleed, R. D., Walker, K. J., Scanapico, C. E., & Reichard, A. B. (2016). Comparison of bupivacaine and dexmedetomidine femoral and sciatic nerve blocks with bupivacaine and buprenorphine epidural injection for stifle

- arthroplasty in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(4), 435–443. <https://doi.org/10.1111/vaa.12318>
- Bauquier, S. H. (2012). Hypotension and pruritus induced by neuraxial anaesthesia in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 90(10), 402–403. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2012.00975.x>
- Bello, M., Oger, S., Bedon-Cardé, S., Vielstadte, C., Leo, F., Zaouter, C., & Ouattara, A. (2019). Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, (2018), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.01.013>
- Benito-de-la-Víborá, J., Lascelles, B. D. X., García-Fernández, P., Freire, M., & Gómez de Segura, I. A. (2008). Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(6), 501–510. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00407.x>
- Benito, J., Monteiro, B., Beaudry, F., & Steagall, P. V. (2018). Pharmacokinetics of bupivacaine with dexmedetomidine or epinephrine after intraperitoneal administration in cats. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 82(5), 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.09.019>
- Benito, J., Monteiro, B., Lavoie, A. M., Beauchamp, G., Lascelles, B. D. X., & Steagall, P. V. (2015). Analgesic efficacy of intraperitoneal administration of bupivacaine in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(11), 906–912. <https://doi.org/10.1177/1098612X15610162>
- Boer, H. D. de, Detriche, O., & Forget, P. (2017). Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 31(4), 499–504. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.07.002>
- Borer-Weir, K. (2014). Analgesia. In K. Clarke, C. M. Trim, & L. Hall (Eds.), *Veterinary Anaesthesia* (Eleventh E, pp. 102–126).
- Bosmans, T., Schauvliege, S., Gasthuys, F., Marcilla, M. G., & Polis, I. (2009). Transient unilateral Horner's syndrome after epidural ropivacaine in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(4), 401–406. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00458.x>
- Bouillon, J., Duke, T., Focken, A. P., Snead, E. C., & Cosford, K. L. (2019). Effects of dexmedetomidine on glucose homeostasis in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. <https://doi.org/10.1177/1098612X19847282>
- Brondani, J., Luna, S., Minto, B., Santos, B., Beier, S., Matsubara, L., & Padovani, C. (2012). Validity and responsiveness of a multidimensional composite scale to assess postoperative pain in cats. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 64(6), 1529–1538. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352012000600019>
- Brondani, J., Luna, S., & Padovani, C. (2011). Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 72(2), 174–183.
- Brondani, J., Minto, B. W., Beier, S. L., Matsubara, L. M., Padovani, C. R., & Horizonte, B. (2013). Confiabilidade e pontuação mínima relacionada à intervenção analgésica de uma escala multidimensional para avaliação de dor pós-operatória em gatos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 65(1), 153–162.

- Brondani, J. T., Luna, S. P., Beier, S. L., Minto, B. W., & Padovani, C. R. (2009). Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *11*(6), 420–429. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.10.002>
- Bubalo, V., Moens, Y. P., Holzmann, A., & Coppens, P. (2008). Anaesthetic sparing effect of local anaesthesia of the ovarian pedicle during ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *35*(6), 537–542. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2008.00421.x>
- Calvo, G., Holden, E., Reid, J., Scott, E. M., Firth, A., Bell, A., ... Nolan, A. M. (2014). Development of a behaviour-based measurement tool with defined intervention level for assessing acute pain in cats. *Journal of Small Animal Practice*, *55*(12), 622–629. <https://doi.org/10.1111/jsap.12280>
- Campoy, L., Read, M., & Peralta, S. (2015). Canine and Feline Local Anesthetic and Analgesic Techniques. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones* (Fifth Edit, pp. 827–856). John Wiley & Sons, Inc.
- Campoy, Luis, & Read, M. R. (2013). *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia*. (Luis Campoy & M. R. Read, Eds.) (Vol. 12). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.12.009>
- Carrozzo, M. V., Alcorn, J., & Ambros, B. (2018). Effects of two fentanyl constant rate infusions on thermal thresholds and plasma fentanyl concentrations in awake cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *45*(6), 831–838. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.06.006>
- Carter, J., & Story, D. (2013). Veterinary and human anaesthesia: An overview of some parallels and contrasts. *Anaesthesia and Intensive Care*, *41*(6), 710–718. <https://doi.org/10.1177/0310057X1304100605>
- Chadwick, H. S. (1985). Toxicity and Resuscitation in Lidocaine or Bupivacaine-infused Cats. *Anesthesiology*, *63*(4), 385–390. <https://doi.org/10.1097/0000542-198510000-00007>
- Chaniotakis, I., Antoniou, E., Kostomitsopoulos, N., Karapsias, S., Mirilas, P., & Salakos, C. (2018). Stress response to ovariohysterectomy in rabbits: role of anaesthesia and surgery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *38*(5), 697–701. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1400523>
- Chaudhary, S., Madhu, S., Ahuja, S., Yadav, S., & Joshi, N. (2015). Efficacy of caudal fentanyl and ketamine on post-operative pain and neuroendocrine stress response in children undergoing infraumbilical and perineal surgery: A pilot study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, *31*(1), 104. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.150558>
- Chernow, B., Alexander, H. R., Smallridge, R. C., Thompson, W. R., Cook, D., Beardsley, D., ... Fletcher, J. R. (1987). Hormonal responses to graded surgical stress. *Archives of Internal Medicine*, *147*(7), 1273–1278.
- Chien, C. H., Li, S. H., & Shen, C. L. (1991). The ovarian innervation in the dog: a preliminary study for the base for electro-acupuncture. *Journal of the Autonomic Nervous System*, *35*(3), 185–192. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(91\)90096-L](https://doi.org/10.1016/0165-1838(91)90096-L)
- Clarke, K. W., Trim, C. M., & Hall, L. W. (2014). Anaesthesia of the cat. In K. W. Clarke, C. M. Trim, & L. W. Hall (Eds.), *Veterinary Anaesthesia* (Eleven Edi, pp. 449–534).

- Correa, M. A., Aguiar, A. J. D. A., Neto, F. J. T., Mendes, G. M., Steagall, P. V., F. A., & Lima, M. (2007). Effects of remifentanil infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol-anesthetized cats. *American Journal Of Veterinary Research*, 68(9), 932–940. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.9.932>
- Credie, L., & Luna, S. (2018). The use of ultrasound to evaluate sacrococcygeal epidural injections in cats. *Canadian Veterinary Journal*, 59, 143–146. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.06.009>
- DePorter, T. L., Bledsoe, D. L., Beck, A., & Ollivier, E. (2019). Evaluation of the efficacy of an appeasing pheromone diffuser product vs placebo for management of feline aggression in multi-cat households: a pilot study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(4), 293–305. <https://doi.org/10.1177/1098612X18774437>
- DeRossi, R., Benites, A. P., Ferreira, J. Z., Neto, J. M. N., & Hermeto, L. C. (2009). Effects of lumbosacral epidural ketamine and lidocaine in xylazine-sedated cats. *Journal of the South African Veterinary Association*, 80(2), 79–83. <https://doi.org/10.4102/jsava.v80i2.175>
- DeRossi, R., Hermeto, L. C., Jardim, P. H. A., Bicudo, N. A., & Assis, K. T. (2015). Postoperative pain control in cats: clinical trials with pre-emptive lidocaine epidural co-administered with morphine or methadone. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(11), 1–7. <https://doi.org/10.1177/1098612X15602738>
- Desborough, J. P. (2000). The stress response to trauma and surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 85(1), 109–117. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.109>
- Dixon, M. J., Robertson, S. A., & Taylor, P. M. (2002). A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Research in Veterinary Science*, 72(3), 205–210. <https://doi.org/10.1053/rvsc.2001.0543>
- Duncan, B., Lascelles, X., & Robertson, S. A. (2004). Antinociceptive Effects of Hydromorphone, Butorphanol, or the Combination in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 190–195.
- Engquist, A., Brandt, M. R., Fernandes, A., & Kehlet, H. (1977). The Blocking Effect of Epidural Analgesia on the Adrenocortical and Hyperglycemic Responses to Surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 21(4), 330–335. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1977.tb01227.x>
- Epstein, M. E. (2015). Opioids. In J. S. Gaynor & W. W. Muir (Eds.), *Handbook of Veterinary Pain Management* (pp. 161–195). Elsevier Ltd.
- Epstein, M. E., Rodanm, I., Griffenhagen, G., Kadrlik, J., Petty, M. C., Robertson, S. A., & Simpson, W. (2015). 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(3), 251–272. <https://doi.org/10.1177/1098612X15572062>
- Etienne, A. L., Peeters, D., & Busoni, V. (2010). Ultrasonographic percutaneous anatomy of the caudal lumbar region and ultrasound-guided lumbar puncture in the dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(5), 527–532. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01705.x>
- Evangelista, M. C., Steagall, P. V., Garofalo, N. A., Rodrigues, J. C., & Teixeira-Neto, F. (2016). Morphine-induced pruritus after epidural administration followed by treatment with naloxone in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (Vol. 2). <https://doi.org/10.1177/2055116916634105>

- Evangelista, M. C., Watanabe, R., Monteiro, B. P., Toole, E. O., Pang, D. S. J., Steagall, P. V., & Leung, V. (2018). Construct and Criterion Validity , and Reliability of the Feline Grimace Scale. In *World Congress of Veterinary Anaesthesiology*. Venice.
- Evangelista, M. C., Watanabe, R., O'Toole, E., Pang, D. S. J., & Steagall, P. V. (2018). Facial expressions of pain in cats: development of the Feline Grimace Scale. In *Abstracts presented at the spring meeting of the Association of Veterinary Anaesthetists, Grenada, West Indies – 10–13 th March, 2018, published in Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (Vol. 45, pp. 589–592). <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.05.001>
- Evangelista, Marina C., Watanabe, R., Leung, V. S. Y., Monteiro, B. P., O'Toole, E., Pang, D. S. J., & Steagall, P. V. (2019). Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55693-8>
- Fazio, E., Medica, P., Cravana, C., Pupillo, A., & Ferlazzo, A. (2015). Effects of ovariohysterectomy in dogs and cats on adrenocortical, haematological and behavioural parameters. *Acta Scientiae Veterinariae*, 43(1), 1–8.
- Fernandez-Parra, R., Zilberstein, L., Fontaine, C., & Adami, C. (2017). Comparison of intratesticular lidocaine, sacrococcygeal epidural lidocaine and intravenous methadone in cats undergoing castration: a prospective, randomized, investigator-blind clinical trial. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(2), 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.03.010>
- Ferreira, T. H., Aguiar, A. J. A., Valverde, A., Neto, F. J. T., Steagall, P. V., & Soares, J. H. N. (2009). Effect of remifentanil hydrochloride administered via Constant Rate Infusion on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Cats. *American Journal of Veterinary Research*, 70(5), 581–588.
- Ferreira, T. H., Steffey, E. P., Mama, K. R., Rezende, M. L., & Aguiar, A. J. A. (2011). Determination of the sevoflurane sparing effect of methadone in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(4), 310–319. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00618.x>
- Forget, P. (2019). Opioid-free anaesthesia. Why and how? A contextual analysis. *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, 38(2), 169–172. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.05.002>
- Fox, S. M., Mellor, D. J., Lawoko, C. R. O., Hodge, H., & Firth, C. E. (1998). Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. *Research in Veterinary Science*, 65(2), 125–133. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(98\)90163-1](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(98)90163-1)
- Freye, E., & Levy, J. V. (2010). No hyperalgesia following opioid withdrawal after the oripavine derivative etorphine compared to remifentanil and sufentanil. *European Journal of Anaesthesiology*, 27(2), 174–180. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32832ff528>
- Garcia-Pereira, F. (2018). Epidural anesthesia and analgesia in small animal practice: An update. *Veterinary Journal*, 242, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.007>
- Garcia-pereira, F., Hauptman, J., Shih, A. C., Laird, S. E., & Pease, A. (2010). To Confirm Correct Placement of Lumbosacral Epidural Injections in Dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 71(2), 157–160.
- Gaumann, D. M., Yaksh, T. L., Tyce, G. M., & Stoddard, S. (1988). Sympathetic stimulating

- effects of sufentanil in the cat are mediated centrally. *Neuroscience Letters*, 91(1), 30–35. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(88\)90244-3](https://doi.org/10.1016/0304-3940(88)90244-3)
- Gaynor, J. S., & Muir, W. W. (2015). *Handbook of Veterinary Pain Management. Handbook of Veterinary Pain Management: Third Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08935-7.00010-7>
- Geddes, A. T., Stathopoulou, T., Viscasillas, J., & Lafuente, P. (2019). Opioid-free anaesthesia (OFA) in a springer spaniel sustaining a lateral humeral condylar fracture undergoing surgical repair. *Veterinary Record Case Reports*, 7(1), e000681. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2018-000681>
- Gent, T., Iff, I., Bettschart-Wolfensberger, R., & Mosing, M. (2013). Neuraxial morphine induced pruritus in two cats and treatment with sub anaesthetic doses of propofol. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* (Vol. 40). <https://doi.org/10.1111/vaa.12040>
- George, J. M., Reier, C. E., Lanese, R. R., & Rower, J. M. (1974). Morphine Anesthesia Blocks Cortisol and Growth Hormone Response to Surgical Stress in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(5), 736–741. <https://doi.org/10.1210/jcem-38-5-736>
- Glerum, L. E., Egger, C. M., Allen, S. W., & Haag, M. (2001). Analgesic effect of the transdermal fentanyl patch during and after feline ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, 30(4), 351–358. <https://doi.org/10.1053/jvet.2001.24387>
- Golder, F. J., Pascoe, P. J., Bailey, C. S., Ilkiw, J. E., & Tripp, L. D. (1998). The effect of epidural morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Journal of Veterinary Anaesthesia*, 25(1), 52–56. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.1998.tb00170.x>
- Hagen, C., Brandt, M. R., & Kehlet, H. (1980). Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinologica*, 94(2), 151–154. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0940151>
- Hansen, B. D. (2001). Epidural catheter analgesia in dogs and cats: Technique and review of 182 cases (1991–1999). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 11(2), 95–103. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2001.tb00075.x>
- Hansen, B. D., Hardie, E. M., & Carroll, G. S. (1997). Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: What's normal? *Applied Animal Behaviour Science*, 51(1–2), 101–109. [https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(96\)01079-9](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(96)01079-9)
- Hauer, J., & Houtrow, A. J. (2017). *Pain Assessment and Treatment in Children With Significant Impairment of the Central Nervous System. Pediatrics* (Vol. 139). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1002>
- Haugen, F. P. (1968). The Autonomic Nervous System and Pain. *Anesthesiology*, 29(4), 785–792. <https://doi.org/10.1097/00000542-196807000-00022>
- Hellyer, P. W., Robertson, S. A., Fails, A. D., Lamont, L. A., Mathews, K. A., Skarda, R. T., ... Lascelles, D. X. (2011). Pain physiology, pharmacology, and management. In K. A. Grimm, W. J. Tranquilli, & L. A. Lamont (Eds.), *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia* (Second edi, pp. 104–173). Wiley Blackwell.
- Hermeto, L., DeRossi, R., & Marques, B. et al. (2015). Potentiation of epidural lidocaine by co-administering tramadol by either intramuscular or epidural route in cats. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne de Recherche Veterinaire*, 79(3),

214–220.

- Höglund, O., Hagman, R., Olsson, K., Olsson, U., & Lagerstedt, A. (2014). Intraoperative changes in blood pressure, heart rate, plasma vasopressin, and urinary noradrenalin during elective ovariohysterectomy in dogs: Repeatability at removal of the 1st and 2nd ovary. *Veterinary Surgery*, *43*(7), 852–859. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12264.x>
- Höglund, O. V., Lövebrant, J., & Olsson, U. et al. (2016). Blood pressure and heart rate during ovariohysterectomy in pyometra and control dogs: A preliminary investigation. *Acta Veterinaria Scandinavica*, *58*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0263-y>
- Höglund, O. V., Dyal, B., Gräsman, V., Edner, A., Olsson, U., & Höglund, K. (2018). Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on postoperative respiratory and heart rate in cats subjected to ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *20*(10), 980–984. <https://doi.org/10.1177/1098612X17742290>
- Höglund, O. V., Olsson, K., Hagman, R., Öhlund, M., Olsson, U., & Lagerstedt, A. S. (2011). Comparison of haemodynamic changes during two surgical methods for neutering female dogs. *Research in Veterinary Science*, *91*(1), 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.08.013>
- Holden, E., Calvo, G., Collins, M., Bell, A., Reid, J., Scott, E. M., & Nolan, A. M. (2014). Evaluation of facial expression in acute pain in cats. *Journal of Small Animal Practice*, *55*(12), 615–621. <https://doi.org/10.1111/jsap.12283>
- Hunt, J. R., Knowles, T. G., Lascelles, B. D. X., & Murrell, J. C. (2015). Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013. *Veterinary Record*, *176*(19), 493. <https://doi.org/10.1136/vr.102834>
- IASP. (1994). International association for the study of pain. Retrieved April 17, 2019, from <https://www.iasp-pain.org/>
- Iff, I., & Moens, Y. (2008). Two cases of bradyarrhythmia and hypotension after extradural injections in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *35*(3), 265–269. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2987.2007.00373.x>
- Iseri, T., Nishimura, R., Nagahama, S., Mochizuki, M., Nakagawa, T., Fujimoto, Y., ... Sasaki, N. (2010). Epidural spread of iohexol following the use of air or saline in the “loss of resistance” test. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *37*(6), 526–530. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00562.x>
- Johnson, C. B. (2018). Mechanisms of Pain. In Paulo Steagall, S. A. Robertson, & P. M. Taylor (Eds.), *Feline Anesthesia and Pain Management* (First Edit, pp. 183–197). Wiley Blackwell.
- Johnson, J. A. (2014). Treatment of Acute Pain in Cats. In C. M. Egger, L. Love, & T. Doherty (Eds.), *Pain Management in Veterinary Practice* (First Edit, pp. 275–298). John Wiley & Sons, Inc.
- Jones, R. S. (2002a). A history of veterinary anesthesia. *Annales the Veterinaria de Murcia*, *18*, 7–15. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8441-7_23
- Jones, R. S. (2002b). Epidural Analgesia in the Dog and Cat. *The Veterinary Journal*, *161*(2), 123–131. <https://doi.org/10.1053/tvj.2000.0528>
- Junuzovic, D., CelicSpuzic, E., & Hasanbegovic, M. (2011). The correlation between type of anesthesia and the hormones levels during and after transvesical prostatectomy. *Acta*

- Informatica Medica*, 19(4), 216. <https://doi.org/10.5455/aim.2011.19.216-219>
- Kallio-Kujala, I. J., Bennett, R. C., Raekallio, M. R., Yarkin, E., Meierjohann, A., Savontaus, E., ... Vainio, O. M. (2018). Effects of dexmedetomidine and MK-467 on plasma glucose, insulin and glucagon in a glibenclamide-induced canine hypoglycaemia model. *The Veterinary Journal*, 242, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.012>
- Kanda, T., & Hikasa, Y. (2008). Neurohormonal and metabolic effects of medetomidine compared with xylazine in healthy cats. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 72(3), 278–286.
- Katz, J., Clairoux, M., Kavanagh, B. P., Roger, S., Nierenberg, H., Redahan, C., & Sandler, A. N. (1994). Pre-emptive lumbar epidural anaesthesia reduces postoperative pain and patient-controlled morphine consumption after lower abdominal surgery. *Pain*, 59(3), 395–403. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90026-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90026-4)
- Kehlet, H., & Dahl, J. B. (1993). The value of “Multimodal” or “Balanced Analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesthesia & Analgesia*, 77(3), 1048–1056. <https://doi.org/10.15406/sij.2018.02.00054>
- Kessler, J., Marhofer, P., Hopkins, P. M., & Hollmann, M. W. (2015). Peripheral regional anaesthesia and outcome: lessons learned from the last 10 years. *British Journal of Anaesthesia*, 1–18. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu559>
- Klingstedt, C., Giesecke, K., Hamberger, B., & Järnberg, P.-O. (1987). High- and low-dose fentanyl anaesthesia: circulatory and plasma catecholamine responses during cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 59(2), 184–188. <https://doi.org/10.1093/bja/59.2.184>
- Ko, J. C., Mandsager, R. E., Lange, D. N., & Fox, S. M. (2000). Cardiorespiratory responses and plasma cortisol concentrations in dogs treated with medetomidine before undergoing ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(4), 509–514.
- Kodera, S. Y., Yoshida, M., Dezaki, K., Yada, T., Murayama, T., Kawakami, M., & Kakei, M. (2013). Inhibition of insulin secretion from rat pancreatic islets by dexmedetomidine and medetomidine, two sedatives frequently used in clinical settings. *Endocrine Journal*, 60(3), 337–346.
- Kona-Boun, J., Cuvellez, S., & Troncy, E. (2006). Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(7), 1103–1112. <https://doi.org/10.2460/javma.229.7.1103>
- KuKanich, B., & Wiese, A. (2015). Opioids. In Kurt A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones* (Fifth, pp. 207–226). John Wiley & Sons, Inc.
- Lalley, P. M. (2003). μ -Opioid receptor agonist effects on medullary respiratory neurons in the cat: evidence for involvement in certain types of ventilatory disturbances. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 285, R1287–R1304. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00199.2003>
- Lamont, L. A. (2008). Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal*

- Practice*, 38(6), 1173–1186. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.005>
- Lascelles, D. X., & Robertson, S. A. (2004). Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 65(8), 1085–1089. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1085>
- Lascelles, D. X., & Shaw, K. K. (2016). An extended release local anaesthetic: potential for future use in veterinary surgical patients? *Veterinary Medicine and Science*, 2(4), 229–238. <https://doi.org/10.1002/vms3.43>
- Lavand'homme, P., & Steyaert, A. (2017). Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 31(4), 487–498. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.05.003>
- Lee, I., Yamagishi, N., Oboshi, K., & Yamada, H. (2004). Distribution of new methylene blue injected into the lumbosacral epidural space in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 31(3), 190–194. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2987.2004.00149.x>
- Lee, M., Silverman, S., Hansen, H., Patel, V., & Manchikanti, L. (2011). A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician*, 14, 145–161.
- Lemke, K. (2010). Pain management II: local and regional anaesthetic techniques. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (Vol. 35, pp. 104–114). Seymour C, Duke-NovaKovski T. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00393.x>
- Lerche, P. (2016). Introduction. In Phillip Lerche, T. Aarnes, G. Covey-Crump, & F. Martinez-Taboada (Eds.), *Handbook of Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia Techniques* (First Edit, pp. 2–12). John Wiley & Sons, Ltd.
- Liu, S., & Carpenter, R. L. (1995). Epidural Anesthesia and Analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*, 82, 1474–1506.
- Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011). Pain. In Michael D Lorenz, J. R. Coates, & M. Kent (Eds.), *Handbook of Veterinary Neurology* (Fifth Edit, pp. 413–431). Elsevier.
- MacFarlane, P. D., & Iff, I. (2011). Discospondylitis in a dog after attempted extradural injection. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(3), 272–273. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00599.x>
- Machado, M. L., Soares, J. H. N., Kuster de Albuquerque Gress, M. A., dos Santos e Castro, D., Teodoro Rosa, K., Bauer de Araujo Doria, P., & Otero Ascoli, F. (2018). Dose-finding study comparing three treatments of remifentanyl in cats anesthetized with isoflurane undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(2), 164–171. <https://doi.org/10.1177/1098612X17703010>
- Machin, H., Merlin, T., & Viscasillas, J. (2018). Use of ultrasonography to confirm epidural catheter position in a cat. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(5), 711–713. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.03.012>
- Maierl, H. G., & Liebich, J. (1998). Investigations on the postnatal development of the macroscopic proportions and the topographic anatomy of the feline spinal cord. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 27(6), 375–379. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.1998.tb00210.x>
- Martin-Flores, M. (2013). Clinical Pharmacology and Toxicology of Local Anesthetics and Adjuncts. In L. Campoy & M. Read (Eds.), *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia* (First Edit, pp. 25–40). John Wiley & Sons, Inc.

- Martinez-Taboada, F., & Redondo, J. I. (2017). Comparison of the hanging-drop technique and running-drip method for identifying the epidural space in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *44*(2), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.03.002>
- Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., ... Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 1–59.
- McDonnell, J., O'Donnell, B., Curley, G., Heffernan, A., Power, C., & Laffey, J. (2007). The Analgesic Efficacy of Transversus Abdominis Plane Block After Abdominal Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*, *104*(1), 193–197. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000250223.49963.0f>
- McGeady, T. A., Quinn, P. J., Fitzpatrick, E. S., Ryan, M. T., Kilroy, D., & Lonergan, P. (2017). Male and female reproductive systems. In L. John Wiley & Sons (Ed.), *Veterinary Embryology* (2nd Editio, pp. 251–273).
- McKune, C. M., Murrell, J. C., Nolan, A. M., White, K. L., & Wright, B. D. (2015). Nociception and Pain. In K. A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones* (pp. 584–623). John Wiley & Sons, Inc.
- McSweeney, P. M., Martin, D. D., Ramsey, D. S., & McKusick, B. C. (2012). Clinical efficacy and safety of dexmedetomidine used as a preanesthetic prior to general anesthesia in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *240*(4), 404–412. <https://doi.org/10.2460/javma.240.4.404>
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix Melzack. *Pain*, *82*, *Supple*(0), S121–S126. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*, *150*(3699), 971–979. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- Merola, I., & Mills, D. S. (2016a). Behavioural signs of pain in cats: An expert consensus. *PLoS ONE*, *11*(2), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150040>
- Merola, I., & Mills, D. S. (2016b). Systematic review of the behavioural assessment of pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *18*(2), 60–76. <https://doi.org/10.1177/1098612X15578725>
- Molony, V., & Kent, J. E. (1997). Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of Animal Science*, *75*(1), 266–272. <https://doi.org/10.2527/1997.751266x>
- O'Hearn, A. K., & Wright, B. D. (2011). Coccygeal epidural with local anesthetic for catheterization and pain management in the treatment of feline urethral obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *21*(1), 50–52. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00609.x>
- O'Kell, A. L., & Ambros, B. (2010). *Accidental epidural injection of thiopental in a dog. Canadian Veterinary Journal* (Vol. 51).
- O, O., & Smith, L. J. (2013). A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine + morphine, or bupivacaine + dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *40*(5), 527–536. <https://doi.org/10.1111/vaa.12050>

- Odunayo, A., Dodam, J. R., Kerl, M. E., & DeClue, A. E. (2010). Immunomodulatory effects of opioids. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(4), 376–385. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00561.x>
- Otero, P. E., & Campoy, L. (2013). Epidural and Spinal Anesthesia. In L. Campoy & M. Read (Eds.), *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia* (First Edit, pp. 227–260). John Wiley & Sons, Inc.
- Otero, P. E., & Portela, D. A. (2017). Approach to the epidural space. In *Manual of Small Animal Regional Anesthesia: Illustrated Anatomy for Nerve Stimulation and Ultrasound-Guided Nerve Blocks* (2nd ed., pp. 275–311). Inter-médica.
- Otero, P. E., Verdier, N., Zaccagnini, A. S., Fuensalida, S. E., Sclocco, M., Portela, D. A., & Waxman, S. (2016). Sonographic evaluation of epidural and intrathecal injections in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(6), 652–661. <https://doi.org/10.1111/vaa.12361>
- Otero, P. E., Verdier, N., Zaccagnini, A. S., Fuensalida, S. E., Tarragona, L., & Portela, D. A. (2014). The use of a nerve stimulation test to confirm sacrococcygeal epidural needle placement in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42(1), 115–118. <https://doi.org/10.1111/vaa.12173>
- Padilha, S. T., Steagall, P. V., Monteiro, B. P., Kahvegian, M. A. P., Ubukata, R., Rodrigues, E. O., ... Aguiar, A. J. A. (2011). A clinical comparison of remifentanil or alfentanil in propofol-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), 738–743. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.07.002>
- Pant, K., Verma, V. K., Mishra, N., Singh, N., Sinha, J. N., & Bhargava, K. P. (1983). Effects of morphine and pethidine on coronary vascular resistance, blood pressure and myocardial infarction-induced cardiac arrhythmias. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 24(1), 127–133. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., & Fisher, L. D. (1997). Cardiovascular effects of equipotent isoflurane and alfentanil/isoflurane minimum alveolar concentration multiple in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 58(11), 1267–1273.
- Pekcan, Z., & Koc, B. (2010). The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(6), 557–565. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00571.x>
- Pereira, J. S., Fragoso, S., Beck, A., Lavigne, S., Varejão, A. S., & da Graça Pereira, G. (2016). Improving the feline veterinary consultation: the usefulness of Feliway spray in reducing cats' stress. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(12), 959–964. <https://doi.org/10.1177/1098612X15599420>
- Peterson, M., Kempainen, R., & Orth, D. (1994). Plasma concentrations of immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in clinically normal cats. *American Journal of Veterinary Research*, 55(2), 295–300.
- Polson, S., Taylor, P. M., & Yates, D. (2012). Analgesia after feline ovariohysterectomy under midazolam-medetomidine-ketamine anaesthesia with buprenorphine or butorphanol, and carprofen or meloxicam: A prospective, randomised clinical trial. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(8), 553–559. <https://doi.org/10.1177/1098612X12444743>
- Polson, S., Taylor, P. M., & Yates, D. (2014). Effects of age and reproductive status on postoperative pain after routine ovariohysterectomy in cats. *Journal of Feline Medicine*

- and Surgery*, 16(2), 170–176. <https://doi.org/10.1177/1098612X13503651>
- Portela, D. A., Verdier, N., & Otero, P. E. (2018a). Regional anesthetic techniques for the pelvic limb and abdominal wall in small animals: A review of the literature and techniques description. *The Veterinary Journal*, 238, 27–40. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.07.003>
- Portela, D. A., Verdier, N., & Otero, P. E. (2018b). Regional anesthetic techniques for the thoracic limb and thorax in small animals: A review of the literature and technique description. *The Veterinary Journal*, 241, 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.006>
- Posner, L. P., Pavuk, A. A., Rokshar, J. L., Carter, J. E., & Levine, J. F. (2010). Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(1), 35–43. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00508.x>
- Pypendop, B. H., Barter, L. S., Stanley, S. D., & Ilkiw, J. E. (2011). Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isoflurane-anesthetized cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 38(6), 555–567. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00663.x>
- Raw, R. M., Read, M. R., & Campoy, L. (2013). Peripheral Nerve Stimulators. In L. Campoy & M. Read (Eds.), *Small animal regional anesthesia and analgesia* (First Edit, pp. 65–76).
- Reid, J., Nolan, A. M., & Scott, E. M. (2018). Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. *The Veterinary Journal*, 236, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.013>
- Reid, J., Scott, E. M., Calvo, G., & Nolan, A. M. (2017). *Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level*. *Veterinary Record* (Vol. 180). <https://doi.org/10.1136/vr.104208>
- Restitutti, F., Raekallio, M., Vainionpää, M., Kuusela, E., & Vainio, O. (2012). Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: A peripheral α -2 adrenoceptor antagonist. *The Veterinary Journal*, 193(2), 481–485. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.12.010>
- Robertson, S. A. (2018). Assessment and Recognition of Acute Pain. In P. Steagall, S. Robertson, & P. Taylor (Eds.), *Feline Anesthesia and Pain Management* (First Editi, pp. 199–219).
- Robertson, S. A., & Taylor, P. M. (2004a). Pain management in cats—past, present and future. Part 2. Treatment of pain—clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(5), 321–333. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.10.002>
- Robertson, S. A., & Taylor, P. M. (2004b). Pain management in cats - Past, present and future. Part 2. Treatment of pain - Clinical pharmacology. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6(5), 321–333. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.10.002>
- Robertson, S. A., Wegner, K., & Lascelles, D. X. (2009). Antinociceptive and side-effects of hydromorphone after subcutaneous administration in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.05.003>
- Romano, M., Portela, D. A., Breggi, G., & Otero, P. E. (2016). Stress-related biomarkers in dogs administered regional anaesthesia or fentanyl for analgesia during stifle surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(1), 44–54. <https://doi.org/10.1111/vaa.12275>
- Rosengren, E., & Sjöberg, N. -O. (1967). The adrenergic nerve supply to the female

- reproductive tract of the cat. *American Journal of Anatomy*, 121(2), 271–283. <https://doi.org/10.1002/aja.1001210207>
- Sánchez, I., Soto, M., Torralbo, D., & Rioja, E. (2018). Effect of different analgesic techniques on hemodynamic variables recorded with an esophageal Doppler monitor during ovariohysterectomy in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 59(4), 419–424.
- Schlereth, T., & Birklein, F. (2008). The sympathetic nervous system and pain. *Neuromolecular Medicine*, 10(3), 141–147. <https://doi.org/10.1007/s12017-007-8018-6>
- Schroeder, K. (2013). History of Regional Anesthesia. In Luis Campoy and Matt Read (Ed.), *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia* (First Edit, pp. 1–9). John Wiley & Sons, Inc.
- Seco, O., Zarucco, L., & Campoy, L. (2013). Ultrasound-guided Peripheral Nerve Blocks. In L. Campoy & M. Read (Eds.), *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia* (First Edit, pp. 77–86). John Wiley & Sons, Inc.
- Shah, J., Votta-Velis, E. G., & Borgeat, A. (2018). New Local Anesthetics. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 40, 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2018.06.010>
- Shah, M., Yates, D., Hunt, J., & Murrell, J. (2018). Comparison between methadone and buprenorphine within the QUAD protocol for perioperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1–9. <https://doi.org/10.1177/1098612X18798840>
- Shilo, Y., & Pascoe, P. J. (2014). Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Pain. In C. M. Egger, L. Love, & T. Doherty (Eds.), *Pain Management in veterinary practice* (First Edit, pp. 9–27). John Wiley & Sons, Inc.
- Shipley, H., Guedes, A., Graham, L., Goudie-DeAngelis, E., & Wendt-Hornickle, E. (2019). Preliminary appraisal of the reliability and validity of the Colorado State University Feline Acute Pain Scale. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(4), 335–339. <https://doi.org/10.1177/1098612X18777506>
- Sibanda, S., Hughes, J. M., Pawson, P. E., Kelly, G., & Bellenger, C. R. (2006). The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(4), 246–257. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00261.x>
- Simon, B. T., Scallan, E. M., Baetge, C. L., Coursey, C. D., & Lizarraga, I. (2019). The antinociceptive effects of intravenous administration of three doses of butorphanol tartrate or naloxone hydrochloride following hydromorphone hydrochloride to healthy conscious cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(4), 538–547. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.04.006>
- Simon, B. T., Scallan, E. M., Carroll, G., & Steagall, P. V. (2017). The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice. *Journal of Small Animal Practice*, 58(10), 543–554. <https://doi.org/10.1111/jsap.12717>
- Simon, B. T., & Steagall, P. V. (2016). The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(4), 315–326. <https://doi.org/10.1111/jvp.12377>
- Siracusa, C., Manteca, X., Cuenca, R., Alba, A., & Pastor, J. (2015). Effect of a synthetic appeasing pheromone on behavioral, neuroendocrine, immune, and acute-phase

- perioperative stress responses in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 237(6), 673–681.
- Skarda, R. T., & Tranquilli, W. J. (2011). Local anesthetics and regional analgesic techniques. In K. A. Grimm, W. J. Tranquilli, & L. A. Lamont (Eds.), *Essentials of Small Animal Anesthesia and Analgesia* (Second Ed., pp. 356–409). Wiley-Blackwell.
- Slingsby, L. S., Bortolami, E., & Murrell, J. C. (2015). Methadone in combination with medetomidine as premedication prior to ovariohysterectomy and castration in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(10), 864–872. <https://doi.org/10.1177/1098612X14558893>
- Slingsby, L. S., Sear, J. W., Taylor, P. M., & Murrell, J. C. (2015). Effect of intramuscular methadone on pharmacokinetic data and thermal and mechanical nociceptive thresholds in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(11), 875–881. <https://doi.org/10.1177/1098612X15605164>
- Smith, D. I., Hawson, A., & Correll, L. (2015). Transversus Abdominis Plane Block and Treatment of Viscerosomatic Abdominal Pain. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 40(6), 731–732. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000321>
- Smith, J. D., Allen, S. W., & Quandt, J. E. (1999). Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *American Journal of Veterinary Research*, 60(4), 432–436.
- Smith, J. D., Allen, S. W., Quandt, J. E., & Tackett, R. L. (1996). Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *American Journal of Veterinary Research*, 57(11), 1674–1678.
- Son, W., Jang, M., Jo, S., Kim, H., Shin, C., & Lee, I. (2019). Cranial versus caudal thoracic epidural anesthesia using three volumes of lidocaine in conscious Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(1), 96–105. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.039>
- Song, R. B., Cross, J. R., Golder, F. J., & Callan, M. B. (2011). *Suspected epidural morphine analgesia induced chronic urinary and bowel dysfunction in a cat*. *Journal of Feline Medicine and Surgery* (Vol. 13). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.03.014>
- Srithunyarat, T., Höglund, O. V., Hagman, R., Olsson, U., Stridsberg, M., Lagerstedt, A., & Pettersson, A. (2016). Catestatin, vasostatin, cortisol, temperature, heart rate, respiratory rate, scores of the short form of the Glasgow composite measure pain scale and visual analog scale for stress and pain behavior in dogs before and after ovariohysterectomy. *BMC Research Notes*, 9(1), 381. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2193-1>
- Staffieri, F., Centonze, P., & Gigante, G. et al. (2013). Comparison of the analgesic effects of robenacoxib, buprenorphine and their combination in cats after ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, 197(2), 363–367. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.018>
- Steagall, P. V., Aucoin, M., Monteiro, B. P., Moreau, M., Simon, B. T., & Burns, P. M. (2015). Clinical effects of a constant rate infusion of remifentanyl, alone or in combination with ketamine, in cats anesthetized with isoflurane. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(9), 976–981. <https://doi.org/10.2460/javma.246.9.976>
- Steagall, P. V., & Monteiro, B. P. (2013). Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(8), 737–743. <https://doi.org/10.1177/1098612X13476033>
- Steagall, P. V., & Taylor, P. (2018). Treatment of Acute (Adaptive) Pain. In P. Steagall, S.

- Robertson, & P. Taylor (Eds.), *Feline Anesthesia and Pain Management* (First Edit, pp. 221–240). John Wiley & Sons, Inc.
- Steagall, P. V., Taylor, P. M., Brondani, J. T., Luna, S. P., Dixon, M. J., & Ferreira, T. H. (2007). Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *34*(5), 344–350. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2006.00331.x>
- Steagall, P. V., & Monteiro, B. P. (2018). *Acute Pain in Cats: Recent advances in clinical assessment*. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. <https://doi.org/10.1177/1098612X18808103>
- Taylor, P. M., & Dixon, M. J. (2012). The relationship between tip diameter and mechanical nociceptive threshold. In *World Congress of Veterinary Anaesthesiology*. Cape Town.
- Taylor, P. M., & Robertson, S. A. (2004). Pain management in cats - Past, present and future. Part 1. The cat is unique. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *6*(5), 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2003.10.003>
- Tobias, K. M., Harvey, R. C., & Byarlay, J. M. (2006). A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *33*(6), 390–398. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00282.x>
- Topcat Metrology Ltd. (2011). Retrieved May 16, 2019, from <http://www.topcatmetrology.com/>
- Tranquilli, W. J., & Grimm, K. A. (2015). Introduction: Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations for Anesthesia and Analgesia. In Kurt A. Grimm, L. A. Lamont, W. J. Tranquilli, S. A. Greene, & S. A. Robertson (Eds.), *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones* (Fifth Edit, pp. 3–10). Wiley Blackwell.
- Travejo, R., Yang, M., & Lund, E. M. (2011). Epidemiology of surgical castration of dogs and cats in the United States. *Journal of American Veterinary Medical Association*, *238*(1), 898–904. <https://doi.org/10.2460/javma.238.7.898>.
- Troncy, E., Junot, S., Keroack, S., Sammut, V., Pibarot, P., Genevois, J., & Cuvelliez, S. (2002). Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *221*(5), 666–672. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.666>
- Tung, A. S., & Yaksh, T. L. (1982). The antinociceptive effects of epidural opiates in the cat: Studies on the pharmacology and the effects of lipophilicity in spinal analgesia. *Pain*, *12*(4), 343–356. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(82\)90179-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(82)90179-8)
- Vaisanen, M., Raekallio, M., Kuusela, E., Huttunen, P., Leppaluoto, J., Kirves, P., & Vainio, O. (2002). Evaluation of the perioperative stress response in dogs administered medetomidine or acepromazine as part of the preanesthetic medication. *American Journal of Veterinary Research*, *63*(7), 969–975. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2002.63.969>
- Valverde, A. (2008). Epidural Analgesia and Anesthesia in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *38*(6), 1205–1230. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.004>
- Vesovski, S., Makara, M., & Martinez-Taboada, F. (2019). Computer tomographic comparison of cranial spread of contrast in lumbosacral and sacrococcygeal epidural injections in dog

- cadavers. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(4), 510–515. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.02.007>
- Vicente, D., & Bergström, A. (2017). Evaluation of intraoperative analgesia provided by incisional lidocaine and bupivacaine in cats undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(10), 922–927. <https://doi.org/10.1177/1098612X17735167>
- Viscasillas, J., Sanchis, S., & Sneddon, C. (2014). Ultrasound guided epidural catheter placement in a dog. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(3), 330–331. <https://doi.org/10.1111/vaa.12106>
- Waldman, S. D. (2009). Pain Assessment Tools for Adults. In *Pain Review* (pp. 375–380). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5893-9.00222-7>
- Watanabe, R., Doodnaught, G., Proulx, C., Auger, J., Monteiro, B., Dumais, Y., ... Steagall, P. V. (2019). A multidisciplinary study of pain in cats undergoing dental extractions: A prospective, blinded, clinical trial. *Plos One*, 14(3), e0213195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213195>
- White, D. M., Mair, A. R., & Martinez-Taboada, F. (2017). Opioid-free anaesthesia in three dogs. *Open Veterinary Journal*, 7(2), 104. <https://doi.org/10.4314/ovj.v7i2.5>
- Wiese, A. J. (2015). Assessing Pain: Pain Behaviors. In J. S. Gaynor & W. W. Muir (Eds.), *Handbook of veterinary Pain Management* (Third Edit, pp. 67–97).
- Wiese, A. J., & Yaksh, T. L. (2015). Nociception and Pain Mechanisms. In J. S. Gaynor & W. W. Muir (Eds.), *Handbook of Veterinary Pain Management* (Third Edit, pp. 10–41). Elsevier Inc.
- Williams, A. C. C., & Craig, K. D. (2016). Updating the definition of pain. *Pain*, 157(11), 2420–2423. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000613>
- Wolf, A. R. (2012). Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery. *Pediatric Anesthesia*, 22(1), 19–24. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03714.x>
- Yilmaz, Ö. T., Toydemir, T. S. F., Kirsan, İ., Dokuzeylül, B., Gunay, Z., & Karacam, E. (2014). Effects of Surgical Wound Infiltration with Bupivacaine on Postoperative Analgesia in Cats Undergoing Bilateral Mastectomy. *Journal of Veterinary Medical Science*, 76(12), 1595–1601. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0112>
- Yorozu, T., Morisaki, H., Kondoh, M., Tomizawa, K., Satoh, M., & Shigematsu, T. (1997). Epidural anesthesia during hysterectomy diminishes postoperative pain and urinary cortisol release. *Journal of Anesthesia*, 11(4), 260–264. <https://doi.org/10.1007/BF02480741>
- Zilberstein, L. F., Moens, Y. P., & Leterrier, E. (2008). The effect of local anaesthesia on anaesthetic requirements for feline ovarioectomy. *The Veterinary Journal*, 178(2), 214–218. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.10.011>

Capítulo VII- ANEXOS

Anexo VI-I Escala multidimensional da UNESP-Botucatu para avaliação de dor aguda pós-operatória em gatos. Neste estudo foi retirada a subescala 3: variáveis fisiológicas.

Subescala 1: ALTERAÇÃO PSICOMOTORA (0 – 15)		
Postura	• O gato está em uma postura considerada natural para a espécie e com seus músculos relaxados (ele se movimenta normalmente).	0
	• O gato está em uma postura considerada natural para a espécie, porém seus músculos estão tensos (ele se movimenta pouco ou está relutante em se mover).	1
	• O gato está sentado ou em decúbito esternal com suas costas arqueadas e cabeça abaixada; ou o gato está em decúbito dorsolateral com seus membros pélvicos estendidos ou contraídos.	2
	• O gato altera frequentemente sua posição corporal na tentativa de encontrar uma postura confortável.	3
Conforto	• O gato está confortável, acordado ou adormecido, e receptivo quando estimulado (ele interage com o observador e/ou se interessa pelos arredores).	0
	• O gato está quieto e pouco receptivo quando estimulado (ele interage pouco com o observador e/ou não se interessa muito pelos arredores).	1
	• O gato está quieto e “dissociado do ambiente” (mesmo se estimulado ele não interage com o observador e/ou não se interessa pelos arredores). O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola.	2
	• O gato está desconfortável, inquieto (altera frequentemente a sua posição corporal) e “dissociado do ambiente” ou pouco receptivo quando estimulado. O gato pode estar voltado para o fundo da gaiola.	3
Atividade	• O gato se movimenta normalmente (se mobiliza prontamente quando a gaiola é aberta; fora da gaiola se movimenta de forma espontânea após estímulo ou manipulação).	0
	• O gato se movimenta mais que o normal (dentro da gaiola ele se move continuamente de um lado a outro).	1
	• O gato está mais quieto que o normal (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retomar; fora da gaiola se movimenta um pouco após estímulo ou manipulação).	2
	• O gato está relutante em se mover (pode hesitar em sair da gaiola e se retirado tende a retomar; fora da gaiola não se movimenta mesmo após estímulo ou manipulação).	3
Atitude	Observe e assinale a presença dos estados mentais listados abaixo:	
	A - Satisfeito: O gato está alerta e interessado no ambiente (explora os arredores); amigável e interagindo com o observador (brinca e/ou responde a estímulos). * O gato pode inicialmente interagir com o observador por meio de brincadeiras para se distrair da dor. Observe com atenção para diferenciar distração, de brincadeiras de satisfação.	A
	B - Desinteressado: O gato não está interagindo com o observador (não se interessa por brincadeiras ou brinca um pouco; não responde aos chamados e carinhos do observador). * Nos gatos que não gostam de brincadeiras, avalie a interação com o observador pela resposta do gato aos chamados e carinhos.	B
	C - Indiferente: O gato não está interessado no ambiente (não está curioso; não explora os arredores). * O gato pode inicialmente ficar receoso em explorar os arredores. O observador deve manipular o gato (retirá-lo da gaiola e/ou alterar sua posição corporal) e encorajá-lo a se movimentar.	C
	D - Ansioso: O gato está assustado (tenta se esconder ou escapar) ou nervoso (demonstra impaciência e geme ou rosna ou sibila ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	D
E - Agressivo: O gato está agressivo (tenta morder ou arranhar ao ser acariciado e/ou quando manipulado).	E	
	• Presença do estado mental A.	0
	• Presença de um dos estados mentais B, C, D ou E.	1
	• Presença de dois dos estados mentais B, C, D ou E.	2
	• Presença de três ou de todos os estados mentais B, C, D ou E.	3

Miscelânea de comportamentos	Observe e assinale a presença dos comportamentos listados abaixo:	
	A - O gato está deitado e quieto, porém movimentando a cauda.	A
	B - O gato está contraindo e estendendo os membros pélvicos e/ou o gato está contraindo os músculos abdominais (flanco).	B
	C - O gato está com os olhos parcialmente fechados (olhos semicerrados).	C
	D - O gato está lambendo e/ou mordendo a ferida cirúrgica.	D
	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os comportamentos acima descritos estão ausentes. • Presença de um dos comportamentos acima descritos. • Presença de dois dos comportamentos acima descritos. • Presença de três ou de todos os comportamentos acima descritos. 	0 1 2 3
Subescala 2: PROTEÇÃO DA ÁREA DOLOROSA (0 – 6)		
Reação à palpação da ferida cirúrgica	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada).	0
	• O gato não reage quando a ferida cirúrgica é tocada, porém ele reage quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	1
	• O gato reage quando a ferida cirúrgica é tocada e quando pressionada, podendo vocalizar e/ou tentar morder.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima da ferida cirúrgica, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação da ferida cirúrgica.	3
Reação à palpação do abdome/flanco	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado; ou não altera a sua resposta pré-operatória (se avaliação basal foi realizada). O abdome/flanco não está tenso.	0
	• O gato não reage quando o abdome/flanco é tocado, porém ele reage quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	1
	• O gato reage quando o abdome/flanco é tocado e quando pressionado. O abdome/flanco está tenso.	2
	• O gato reage quando o observador se aproxima do abdome/flanco, podendo vocalizar e/ou tentar morder. O gato não permite a palpação do abdome/flanco.	3
Subescala 3: VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS (0 – 6)		
Pressão arterial	• 0% a 15% acima do valor pré-operatório.	0
	• 16% a 29% acima do valor pré-operatório.	1
	• 30% a 45% acima do valor pré-operatório.	2
	• > 45% acima do valor pré-operatório.	3
Apetite	• O gato está comendo normalmente.	0
	• O gato está comendo mais que o normal.	1
	• O gato está comendo menos que o normal.	2
	• O gato não está interessado no alimento.	3
Subescala 4: EXPRESSÃO VOCAL DA DOR (0 – 3)		
Vocalização	• O gato está em silêncio; ou ronrona quando estimulado; ou mia interagindo com o observador; porém não rosna, geme ou sibila.	0
	• O gato ronrona espontaneamente (sem ser estimulado ou manipulado pelo observador).	1
	• O gato rosna ou geme ou sibila quando manipulado pelo observador (quando a sua posição corporal é alterada pelo observador).	2
	• O gato rosna ou geme ou sibila espontaneamente (sem ser estimulado e/ou manipulado pelo observador).	3
ESCORE TOTAL (0 – 30)		

Diretrizes para o uso da escala

Inicialmente observe o comportamento do gato sem abrir a gaiola. Verifique se ele está em descanso (decúbito ou sentado) ou em movimento; interessado ou desinteressado no ambiente; em silêncio ou vocalizando. Examine a presença de comportamentos específicos (item “miscelânea de comportamentos”).

Abra a gaiola e observe se o animal prontamente se movimenta para fora ou hesita em sair. Aproxime-se do gato e avalie sua reação: amigável, agressivo, assustado, indiferente ou vocaliza. Toque no gato e interaja com ele, observe se está receptivo (se gosta de ser acariciado e/ou demonstra interesse por brincadeiras). Se o gato hesitar em sair da gaiola, incentive-o a se mover por meio de estímulos (chamando-o pelo nome e acariciando-o) e manipulação (alterando sua posição corporal e/ou retirando-o da gaiola). Observe se fora da gaiola o gato se movimenta espontaneamente, ou de forma reservada ou reluta em se mover. Ofereça alimento palatável e observe sua resposta.*

Para finalizar, coloque gentilmente o gato em decúbito lateral ou esternal e registre a pressão arterial. Observe a reação do animal quando o abdome/flanco é inicialmente tocado (apenas deslize os dedos sobre a área) e na sequência gentilmente pressionado (aplique com os dedos uma pressão direta sobre a área). Aguarde alguns minutos, e execute o mesmo procedimento para avaliação da reação do gato à palpação da ferida cirúrgica.

* Para a avaliação do apetite no pós-operatório imediato, inicialmente ofereça uma pequena quantidade de alimento palatável (por exemplo, ração úmida enlatada) logo após a recuperação anestésica. Neste momento a maioria dos gatos irá comer normalmente, independente da presença ou ausência de dor. Aguarde um pequeno período, ofereça alimento novamente e observe a reação do animal.

Glasgow Composite Measure Pain Scale: CMPS - Feline

Guidance for use

The Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale (CMPS-Feline), which can be applied quickly and reliably in a clinical setting, has been designed as a clinical decision making tool for use in cats in acute pain. It includes 28 descriptor options within 7 behavioral categories. Within each category, the descriptors are ranked numerically according to their associated pain severity and the person carrying out the assessment chooses the descriptor within each category which best fits the cat's behavior/condition. It is important to carry out the assessment procedure as described on the questionnaire, following the protocol closely. The pain score is the sum of the rank scores. The maximum score for the 7 categories is 20. The total CMPS-Feline score has been shown to be a useful indicator of analgesic requirement and the recommended analgesic intervention level is 5/20.

Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale: CMPS - Feline

Choose the most appropriate expression from each section and total the scores to calculate the score for the cat. If more than one expression applies choose the higher score

LOOK AT THE CAT IN ITS CAGE:

Is it?

Question 1

- | | |
|----------------------------|---|
| Silent / purring / meowing | 0 |
| Crying/growling / groaning | 1 |

Question 2

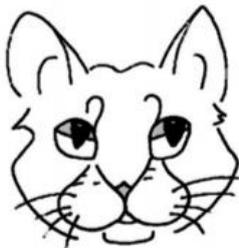
- | | |
|-----------------------------------|---|
| Relaxed | 0 |
| Licking lips | 1 |
| Restless/cowering at back of cage | 2 |
| Tense/crouched | 3 |
| Rigid/hunched | 4 |

Question 3

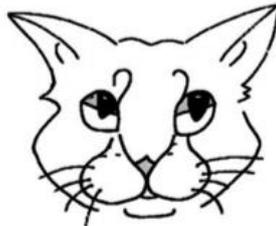
- | | |
|------------------------------------|---|
| Ignoring any wound or painful area | 0 |
| Attention to wound | 1 |

Question 4

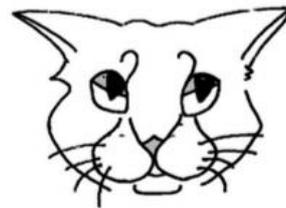
- a) Look at the following caricatures. Circle the drawing which best depicts the cat's ear position?



0



1

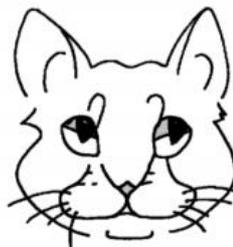


2

- b) Look at the shape of the muzzle in the following caricatures. Circle the drawing which appears most like that of the cat?



0



1



2

APPROACH THE CAGE, CALL THE CAT BY NAME & STROKE ALONG ITS BACK FROM HEAD TO TAIL

Question 5

Does it?

Respond to stroking 0

Is it?

Unresponsive 1

Aggressive 2

IF IT HAS A WOUND OR PAINFUL AREA, APPLY GENTLE PRESSURE 5 CM AROUND THE SITE. IN THE ABSENCE OF ANY PAINFUL AREA APPLY SIMILAR PRESSURE AROUND THE HIND LEG ABOVE THE KNEE

Question 6

Does it?

Do nothing 0

Swish tail/flatten ears 1

Cry/hiss 2

Growl 3

Bite/lash out 4

Question 7

General impression

Is the cat?

Happy and content 0

Disinterested/quiet 1

Anxious/fearful 2

Dull 3

Depressed/grumpy 4

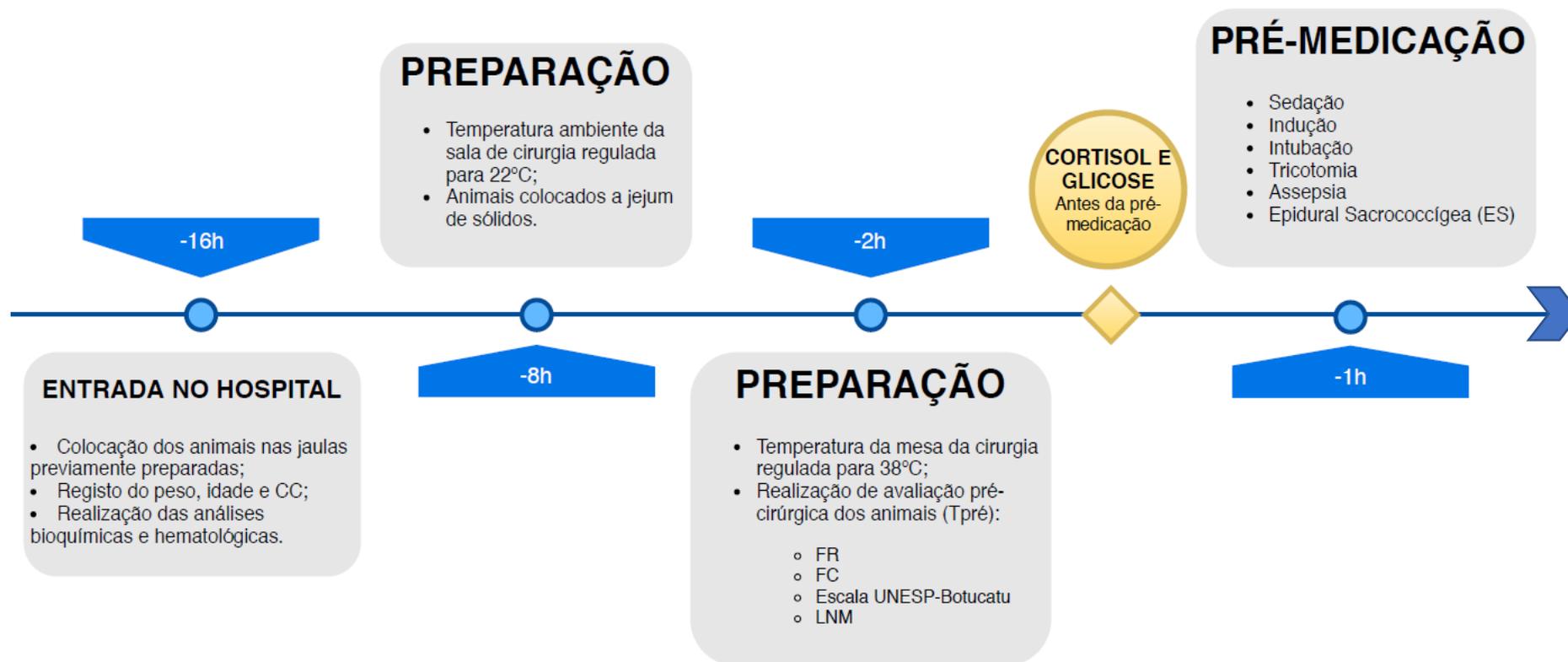
Pain Score ... /20

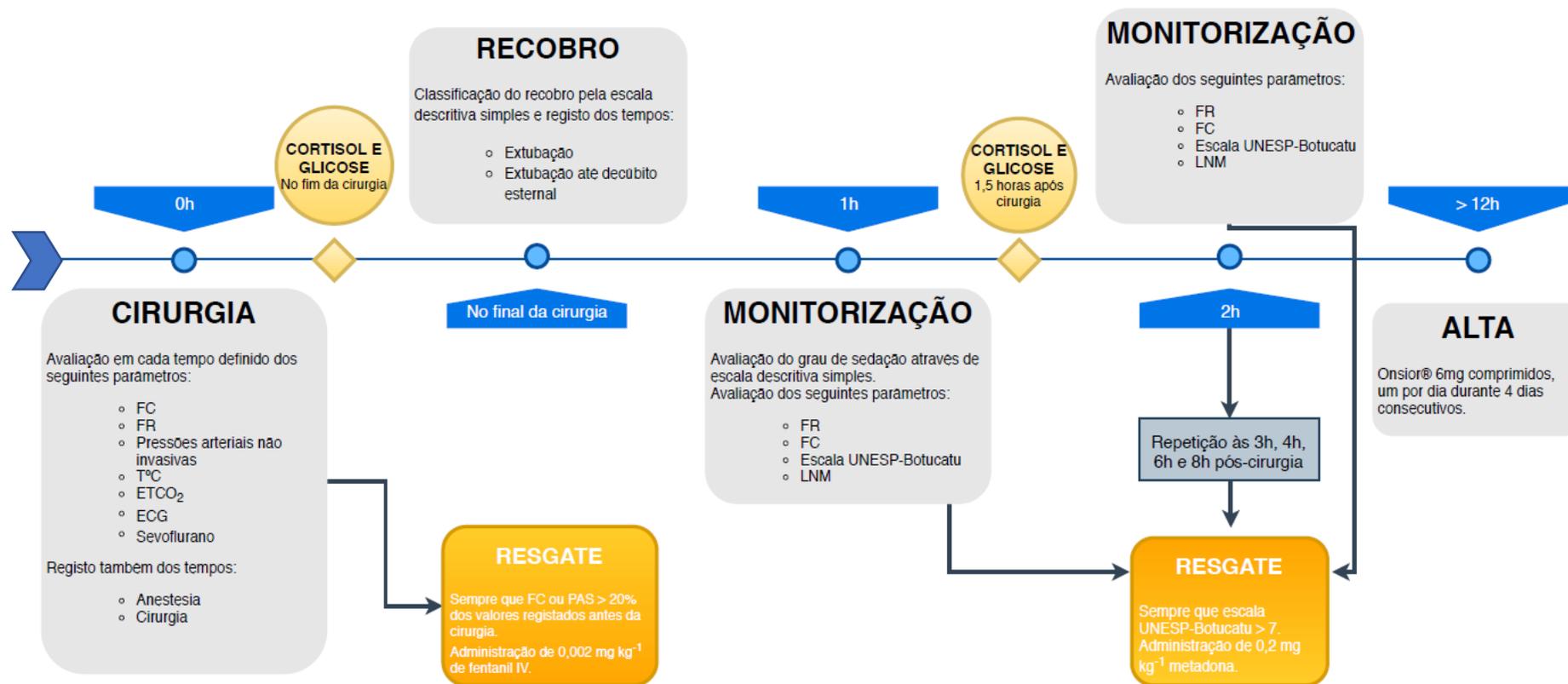
© Universities of Glasgow & Edinburgh Napier 2015. Licensed to NewMetrica Ltd. Permission granted to reproduce for personal and educational use only. To request any other permissions please contact jacky.reid@newmetrica.com.

Anexo VII-III Comportamentos sugestivos de presença de dor em gatos segundo um consenso realizado a partir de um questionário preenchido por diferentes médicos veterinários com interesse em medicina felina (adaptado de Merola & Mills, 2016a).

COMPORTAMENTO	PRESENÇA COM LIMIAR BAIXO DE DOR	PRESENÇA COM LIMIAR ALTO DE DOR
CLAUDICAÇÃO	Frequente	Frequente
DIFICULDADE EM SALTAR	Frequente	Frequente
RELUTANTE EM MOVIMENTAR-SE	Frequente	Frequente
REAÇÃO À PALPAÇÃO	Frequente	Frequente
ESCONDER-SE	Frequente	Frequente
AUSÊNCIA DE GROOMING	Frequente	Frequente
DIMINUIÇÃO DE INTERAÇÃO	Frequente	Frequente
VARIAÇÕES DE APETITE	Frequente	Frequente
DIMINUIÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA	Frequente	Frequente
ALTERAÇÕES DE TEMPERAMENTO	Frequente	Frequente
POSTURA DA COLUNA CURVADA	Frequente	Frequente
ALTERAÇÕES DE PESO	Frequente	Frequente
LAMBER DETERMINADA ZONA DO CORPO	Frequente	Frequente
CABEÇA INCLINADA PARA O CHÃO	Frequente	Frequente
BLEFAROESPASMO	Frequente	Frequente
ROSNAR	Raro	Frequente
GEMER	Raro	Frequente
FECHAR OS OLHOS	Raro	Frequente
ALTERAÇÕES NA ROTINA DE ALIMENTAÇÃO	Raro	Frequente
EVITAR ZONAS LUMINOSAS	Raro	Frequente

Anexo VII-IV Representação esquemática do desenho do estudo realizado.





Anexo VII-V “WSAVA Global Nutritional Guidelines”. Fonte utilizada para avaliação da condição corporal dos animais em estudo.

TOO THIN	1	Ribs visible on shorthaired cats; no palpable fat; severe abdominal tuck; lumbar vertebrae and wings of ilia easily palpated.	
	2	Ribs easily visible on shorthaired cats; lumbar vertebrae obvious with minimal muscle mass; pronounced abdominal tuck; no palpable fat.	
	3	Ribs easily palpable with minimal fat covering; lumbar vertebrae obvious; obvious waist behind ribs; minimal abdominal fat.	
	4	Ribs palpable with minimal fat covering; noticeable waist behind ribs; slight abdominal tuck; abdominal fat pad absent.	
IDEAL	5	Well-proportioned; observe waist behind ribs; ribs palpable with slight fat covering; abdominal fat pad minimal.	
TOO HEAVY	6	Ribs palpable with slight excess fat covering; waist and abdominal fat pad distinguishable but not obvious; abdominal tuck absent.	
	7	Ribs not easily palpated with moderate fat covering; waist poorly discernible; obvious rounding of abdomen; moderate abdominal fat pad.	
	8	Ribs not palpable with excess fat covering; waist absent; obvious rounding of abdomen with prominent abdominal fat pad; fat deposits present over lumbar area.	
	9	Ribs not palpable under heavy fat cover; heavy fat deposits over lumbar area, face and limbs; distention of abdomen with no waist; extensive abdominal fat deposits.	

Anexo VII-VI Resultados das análises hematológicas e bioquímicas pré-cirúrgicas realizadas nos animais intervenientes no estudo.

GATA	Hemograma		Bioquímica		
	Hematócrito (26,0- 47,0%)	Leucograma (5,5-19,5 $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	ALT (22-48 U I^{-1})	CREAT (0.8-1.8 mg dl^{-1})	PT (5.7-7.8 g dl^{-1})
2019_03	31,0	9,38	62	1,0	6,6
2019_04	43,5	11,5	50	0,7	6,0
2019_05	42,0	5,03	59	1,1	7,2
2019_07	43,5	8,09	44	1,0	6,4
2019_09	41,2	13,23	49	1,1	6,7
2019_12	39,4	12,80	76	1,0	7,6
2019_13	38,5	21,57	60	0,6	7,0
2019_14	38,4	10,29	77	0,8	7,8
2019_15	42,1	15,81	144	0,6	7,2
2019_16	41,2	10,03	101	0,8	7,6
2019_17	39,1	12,12	41	1,0	8,0
2019_19	49,2	9,45	51	0,9	7,0
2019_20	41,2	13,46	36	1,8	6,8
2019_21	47,0	8,71	74	1,5	9,2
2019_22	38,1	12,13	51	1,1	6,5
2019_24	42,7	10,15	60	0,5	6,4
2019_26	46,2	8,17	75	0,9	6,8
2019_28	36,0	6,93	84	0,6	6,0
2019_29	39,7	11,89	66	0,8	6,0
2019_30	38,1	13,40	63	0,8	6,9