



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**AVALIAÇÃO DA NOCICEPÇÃO INTRAOPERATÓRIA
PELA MONITORIZAÇÃO DO ÍNDICE DA ATIVIDADE
DO TÓNUS PARASSIMPÁTICO**

Dissertação de Mestrado Integrado apresentada a provas públicas para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Veterinária, orientada por Professor Doutor Lénio Bruno Martins Ribeiro.

Catarina Alexandra Maques Luís, nº21701137

2024

www.ulusofona.pt



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

AVALIAÇÃO DA NOCICEPÇÃO INTRAOPERATÓRIA PELA MONITORIZAÇÃO DO ÍNDICE DA ATIVIDADE DO TÓNUS PARASSIMPÁTICO

Versão Final

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona, Centro Universitário de Lisboa, no dia 23 de fevereiro de 2024, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 676/2024, de 5 de fevereiro de 2024, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutora Cátia Marques

Arguente: Prof. Doutor Luís Antunes (UTAD)

Orientador: Prof. Doutor Lénio Ribeiro

Catarina Alexandra Maques Luís, nº21701137

2024

*Insanidade é fazer a mesma coisa repetidamente
e esperar resultados diferentes.*

- Albert Einstein

Agradecimentos

À Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, em especial à Diretora Laurentina Pedroso e a todos os docentes que fizeram parte desta caminhada nestes últimos 6 anos, um muito obrigada pela exigência e pelo esforço de um futuro melhor do curso e da comunidade académica de medicina veterinária.

Ao AniCura Atlântico Hospital Veterinário - Mafra, pela oportunidade única de fazer parte de uma equipa com profissionais de excelência. A todos os médicos, enfermeiros e auxiliares, pela dedicação, paciência e conhecimento transmitido ao longo destes meses. Em especial à Dra. Sónia Miranda, pelo exemplo de dedicação e empenho na constituição de um hospital de referência. Aos responsáveis pela coordenação do estágio, Dr. Rúben Silva pela disponibilidade, preocupação e palavras de motivação, e Dra. Rita Antunes, também orientadora de estágio, por todos os ensinamentos, disponibilidade e confiança que depositou em nós. Aos meus companheiros de estágio, Chuva, Carolina, Cátia, Filipa, Gonçalo, Inês e Nádia, pelos momentos de boa disposição, pela partilha de conhecimento e pelo apoio ao longo destes 6 meses.

Ao meu orientador, Professor Dr. Lénio Ribeiro, pelo profissional de excelência que é, pelo apoio e ensinamentos transmitidos ao longo deste percurso e, claro, pelos momentos de muitas gargalhadas e de boa disposição.

A todos os profissionais que estiveram envolvidos na realização deste projeto, desde os médicos e enfermeiros, pela disponibilidade e cooperação, um muito obrigado.

Aos meus pais, por permitirem a concretização deste sonho, pelo apoio incondicional e por estarem sempre presentes em cada momento da minha vida. Ao meu irmão, pelo companheirismo, pelas dores de cabeça, mas também, por ser o que consegue roubar as minhas melhores gargalhadas. Aos meus avós, por todo o carinho, por estarem sempre presentes e pelas palavras sábias. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, por acreditarem sempre em mim, mesmo quando parecia impossível. À restante família, obrigada pelo apoio e incentivo ao longo deste percurso.

Aos amigos que a faculdade me deu, pelo companheirismo, pelos momentos de desespero e de muita alegria que partilhámos juntos ao longo desta caminhada. E em especial à Ana, a minha Suíça e, ao Hugo, o meu Açoriano, pela amizade, pelos bons e maus momentos, por tudo aquilo

que passámos juntos, sem vocês teria sido muito mais difícil. Levo-vos para sempre no meu coração.

Aos meus amigos de sempre, por estarem presentes ao longo de todas as etapas da minha vida, em especial à Diana, por acreditar sempre em mim, por me encorajar sempre que precisei, por saber sempre o que dizer, por ser a minha melhor amiga, a irmã que escolhi. De sempre e para sempre.

Aos meus patudos, Lucky, Mika, Darkie, Sukie, Indie e Kawie, por serem aqueles que tornam sempre os meus dias mais leves, pelo carinho e alegria contagiante e por serem os meus companheiros de todos os dias. Foi, continua a ser, e sempre será, por vocês.

Resumo

A monitorização da nocicepção é um dos grandes desafios durante a anestesia em Medicina Veterinária. Esta é realizada com base na alteração de parâmetros como a frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA), no entanto, estes são influenciados por determinados fatores. Nos últimos anos foram sugeridas novas ferramentas, nomeadamente, a monitorização com base na Atividade do Tónus Parassimpático (PTA).

O presente estudo teve como objetivos: avaliar a deteção de estimulação nociceptiva pela variação dos valores de PTA; comparar estes valores com os da FC e PA e determinar valores de PTA indicativos de estimulação nociceptiva.

Este contemplou uma amostra de 35 cães submetidos a procedimentos cirúrgicos que envolveram incisão cutânea, com recolha de dados, cinco minutos antes e depois da incisão. Os valores de PTA médio (PTAm) e instantâneo (PTAi) e FC foram recolhidos continuamente, e os valores de PA recolhidos a cada minuto. Para avaliar o PTAi em qualquer ponto foi calculado o $\Delta PTA = (PTAi - PTAm) / (PTAm)$.

O índice de PTA tem valor diagnóstico na deteção de estimulação cirúrgica, podendo ser uma ferramenta útil na avaliação do equilíbrio nocicepção/antinocicepção.

Palavras-chave: nocicepção, atividade do tónus parassimpático, anestesia, intraoperatório, cão

Abstract

Nociception assessment is one of the most challenging aspects during anesthesia in veterinary medicine. It's generally performed based on changes in heart rate (HR) and blood pressure (BP), however, these are influenced by other factors. In the last years, new tools have been developed to assess intraoperative nociception, such as Parasympathetic Tone Activity (PTA) index.

The present study aimed to evaluate the performance of the PTA in detecting intraoperative nociception, compare PTA values with HR and BP values and determine PTA values indicative of nociception.

This study included 35 dogs undergoing surgical procedures that involved a skin incision. Data was collected five minutes before and after the incision. Mean (PTAm) and instantaneous PTA (PTAi) and HR values were continuously collected, while BP values were collected every minute. To assess the PTAi variability at any point, $\Delta PTA = (PTAi - PTAm) / (PTAm)$ was calculated.

The PTA index has diagnostic value in detecting surgical stimuli and appears to be a useful tool to assess the nociception-antinociception balance.

Key Words: nociception, parasympathetic tone activity, anesthesia, intraoperative, dog

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

® - marca registrada

% - percentagem

< - menor que

> - maior que

≤ - menor ou igual

≥ - maior ou igual

= - igual

± - mais ou menos

α - alfa

δ - delta

Δ - variação

p - significância

μg/kg - micrograma por quilograma

μm - micrómetro

ACVIM - do inglês, *American College of Veterinary Internal Medicine*

ANI - Índice de Analgesia Nocicepção, do inglês, *Analgesia Nociception Index*

ASA - do inglês, *American Society of Anesthesiologists*

ATP - adenosina trifosfato, do inglês, *Adenosine Triphosphate*

AUROC - análise da área sob a curva característica operacional do receptor

AUC - análise da área sob a curva

bpm - batimentos por minuto

CARDEAN - do inglês, *CARDiovascular DEpth of Analgesia*

CGRP - péptido relacionado ao gene da calcitonina, do inglês, *Calcitonin Gene Related Peptide*

E - epinefrina

ECG - eletrocardiograma

EEG - eletroencefalografia

EMG - eletromiografia

Et al. - e outros, da locução latina “*et alli*”

EtCO₂ - dióxido de carbono libertado no final da expiração, do inglês, *End-Tidal Carbon Dioxide*

FC - frequência cardíaca
FE - fêmea esterilizada
FI - fêmea inteira
FiO₂ - fração inspirada de oxigênio
Hz - hertz
IASP - do inglês *International Association for the Study of Pain*
IC - intervalo de confiança
IM - intramuscular
IV - intravenoso
LED - do inglês, *Light Emitting Diode*
MC - macho castrado
MI - macho inteiro
mmHg - milímetros de mercúrio
mg/kg - miligrama por quilograma
ms - milissegundo
m/s - metro por segundo
N - recetor nicotínico de acetilcolina
NE - norepinefrina
NFR - reflexo de flexão nociceptivo, do inglês, *Nociceptive Flexion Reflex threshold*
NGF - fator de crescimento do nervo, do inglês, *Nerve Growth Factor*
NOL - índice de nocicepção, do inglês, *Nociception level*
PA - pressão arterial
PAM - pressão arterial média
PTA - do inglês, *Parasympathetic Tone Activity*
PTAi - do inglês, *Instantaneous Parasympathetic Tone Activity*
PTAm - do inglês, *Mean Parasympathetic Tone Activity*
ROC - característica operacional do receptor
SNC - sistema nervoso central
SNP - sistema nervoso parassimpático
SNS - sistema nervoso simpático
SPI - do inglês, *Surgical pleth index*

SpO2 - saturação de oxigénio na hemoglobina periférica

SPSS - do inglês, *Statistical Package for the Social Sciences*

VFC - variação da frequência cardíaca

Índice Geral

Descrição da Casuística de Estágio	18
Introdução.....	25
1. Dor e Nocicepção	26
1.1. Neurofisiologia da dor.....	26
2. Sistema Nervoso Autónomo.....	28
2.1. Sistema Nervoso Simpático e Parassimpático.....	28
2.2. Neurotransmissores e Recetores	30
2.2.1. Recetores colinérgicos	30
2.2.2. Recetores adrenérgicos	31
3. Sistema Nervoso Autónomo e a Nocicepção.....	31
3.1. Resposta simpática e parassimpática à nocicepção.....	31
3.1.1. Reflexo somato-simpático	32
3.1.2. Resposta parassimpática cardíaca	33
4. Contribuição do sistema nervoso autónomo no processamento da dor cirúrgica aguda	33
5. Interação entre o SNA e a inflamação no sistema imunitário	34
6. Monitorização da Nocicepção.....	34
7. Monitorização da nocicepção - Avaliação clássica	35
8. Monitorização da Nocicepção - Ferramentas Atuais em Medicina Humana	35
8.1. Sistemas de monitorização com base em um parâmetro	36
8.1.1. ANI (<i>Analgesia nociception index</i>)	36
8.1.2. Condutância da pele	37
8.1.3. Pupilometria.....	37
8.1.4. NFR <i>threshold</i> (<i>Nociceptive flexion reflex threshold</i>)	38
8.2. Sistemas de monitorização com base em dois parâmetros	39
8.2.1. qNOX <i>index</i>	39
8.2.2. <i>Surgical pleth index</i> (SPI)	40
8.2.3. CARDEAN (<i>CARDiovascular DEpth of ANalgesia</i>)	41
8.3. Sistemas de monitorização com base em múltiplos parâmetros	41
8.3.1. Índice de nocicepção (NOL, do inglês, <i>Nociception level</i>).....	41
9. Monitorização da Nocicepção - Ferramentas Atuais em Medicina Veterinária	42
9.1. Atividade do tónus parassimpático (PTA, do inglês, <i>Parasympathetic Tone Activity</i>).....	42
10. Objetivos.....	43

Material e Métodos	45
1. Amostra populacional	45
2. Critérios de inclusão.....	46
3. Critérios de exclusão	46
4. Preparação do animal	46
4. Protocolo Anestésico.....	47
5. Monitorização Anestésica	48
6.1. Monitorização clássica.....	48
6.2. Monitorização da atividade do tónus parassimpático.....	48
6.1.1. Funcionamento do monitor	49
6. Protocolo de Recolha de Dados	50
7. Análise Estatística.....	51
Resultados	53
1. Caracterização da amostra.....	53
2.1. Desempenho do índice de PTA na deteção de estímulo nociceptivo.....	55
Discussão.....	60
Conclusão.....	64
Referências bibliográficas	65
Anexos.....	I
Anexo A – Apreciação da Comissão de Ética e Bem Estar Animal	I

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição, por espécie, dos animais acompanhados durante o período de estágio curricular.	18
Gráfico 2 - Distribuição dos animais pelos serviços de consultas, internamento, cirurgia e urgência.	19
Gráfico 3 - Distribuição dos casos, por especialidade, no serviço de consultas,.....	20
Gráfico 4 - Distribuição dos casos, por especialidade, no serviço de internamento, acompanhados durante o período de estágio.	21
Gráfico 5 - Distribuição dos casos acompanhados, pelas diferentes áreas do serviço de cirurgia e anestesia.	22
Gráfico 6 - Distribuição dos casos, pelas especialidades da área de medicina das urgências, acompanhadas ao longo do estágio.	22
Gráfico 7 - Diagramas de extremos e quartis: Distribuição dos valores com base na resposta do PTA e dos respetivos tempos cirúrgicos de interesse. °, representam <i>outliers</i>	58

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição dos exames complementares de diagnóstico e de procedimentos médicos, por espécie, realizados durante o período de estágio.	23
Tabela 2 - Critérios de classificação da resposta ao estímulo, entre respondedores e não-respondedores, considerando a atividade do tônus parassimpático (PTA), e parâmetros hemodinâmicos, frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA).....	52
Tabela 3 – Análise demográfica da amostra - Respondedores e Não-respondedores.	53
Tabela 4 - Análise dos parâmetros de PTA e FC durante os tempos cirúrgicos de interesse – basal, nadir após incisão e pós incisão.	54
Tabela 5 - Tabela com os valores de AUROC, sensibilidade e especificidade para os parâmetros de PTAi, PTAm e Delta PTA.....	57
Tabela 6 – Análise comparativa entre respondedores e não respondedores.....	58
Tabela 7 – Análise do tempo de resposta nociceptiva do PTAi e frequência cardíaca, relativamente ao estímulo nociceptivo.....	59

Índice de Figuras

Figura 1 - Vias e recetores da dor. Etapas da via nociceptiva (dor)	26
Figura 2 - Esquema da localização dos corpos celulares dos neurónios pré-ganglionares no SNS e SNP	29
Figura 3 - Organização do SNA: SNS e SNP, requerem uma cadeia de dois neurónios entre o núcleo de origem no SNC e o órgão-alvo periférico.....	29
Figura 4 - Neurotransmissores e recetores pós-sinápticos SNA. ACh, acetilcolina; E, epinefrina; NE, norepinefrina; N, recetor colinérgico nicotínico; M, recetor colinérgico muscarínico; α , recetor alfa adrenérgico; β , recetor beta adrenérgico; *, indicam tecidos inervados apenas pela divisão simpática.	30
Figura 5 - Diagrama da monitorização realizada com base no limiar do reflexo de flexão nociceptivo.	39
Figura 6 - Fotopletismografia e onda fotopletismográfica. Um LED infravermelho (IV) ilumina a pele e o fotodetector mede as alterações da absorção de luz devido ao fluxo sanguíneo.....	40
Figura 7 - Diagrama do estudo, avaliação da nocicepção intraoperatória pela monitorização do índice da atividade do tónus parassimpático, no momento da incisão, em cães. SNS, sistema nervoso simpático; SNP, sistema nervoso parassimpático; ASA, do inglês, <i>American Society of Anesthesiologists</i>	45
Figura 8 - Ecrã do monitor de PTA (MDoloris Medical Systems, França): PTA instantâneo, valores a amarelo e o PTA médio, valores a laranja.....	50
Figura 9 - Diagrama com os tempos cirúrgicos de interesse para registo dos seguintes parâmetros: Basal, valores antes de qualquer estímulo cirúrgico; Nadir, determinar o Nadir pós-estímulo, para o PTA e FC. PTA, atividade do tónus parassimpático; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial (não invasiva).....	51
Figura 10 – Gráficos de distribuição com os tempos cirúrgicos de interesse (basal, nadir pós incisão, pós incisão) para os parâmetros de PTA - A) PTAi, B) PTAm e C) Delta PTA = PTAi-PTAm/PTAm. °, representam <i>outliers</i>	55
Figura 11 - Curvas de ROC para os seguintes parâmetros de PTA: A) PTAi, B) PTAm e C) Delta PTA.	56

Descrição da Casuística de Estágio

O estágio curricular da autora decorreu no período entre setembro de 2022 a março de 2023, na área de Clínica de Animais de Companhia, no AniCura Atlântico Hospital Veterinário – Mafra, sob a orientação da Dra. Rita Antunes.

O estágio teve a duração de 26 semanas, totalizando 1006 horas de trabalho, com turnos rotativos, organizados da seguinte forma: manhã (08:30-16:30h ou 09:00-17:00h), tarde (14:00-22h) e noite (20:00-09:00h), incluindo fins de semana. A distribuição dos turnos foi realizada pelas seguintes áreas – internamento e urgências, cirurgia e anestesia e consultas de medicina interna e especialidade.

Relativamente à casuística do estágio, a autora teve a possibilidade de contactar com um total de 779 animais. Durante este período, a espécie com a qual teve maior contacto, foram os caninos (n=550) e de seguida os felinos (n=223), como se pode constatar no gráfico 1.

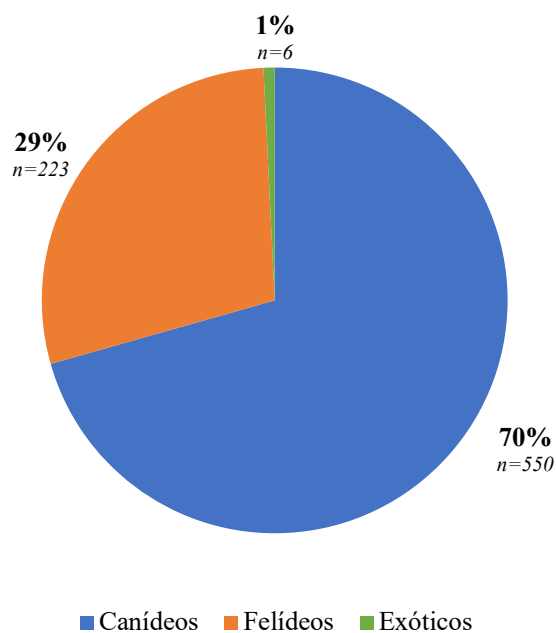


Gráfico 1 - Distribuição, por espécie, dos animais acompanhados durante o período de estágio curricular.

O internamento, foi o serviço onde houve a possibilidade de acompanhar um maior número de casos (n=374), seguido do serviço de consultas de medicina interna e especialidade (n=189), como observado no gráfico 2.

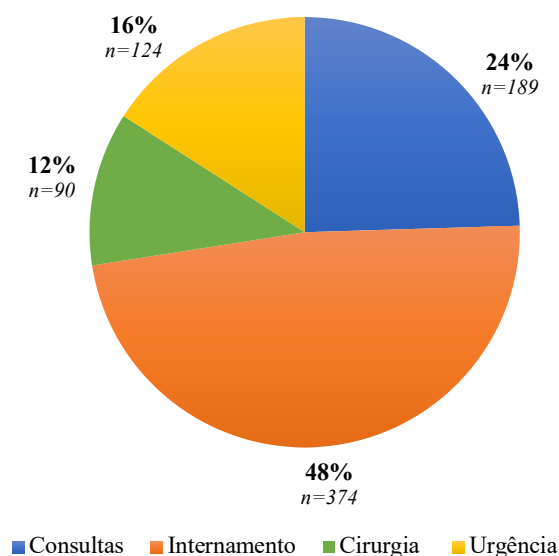


Gráfico 2 - Distribuição dos animais pelos serviços de consultas, internamento, cirurgia e urgência.

Nas consultas de medicina interna e especialidade, foi possível o contacto com diversas áreas da medicina veterinária, nomeadamente, cardiologia, dermatologia/otologia, gastroenterologia, medicina preventiva, nefrologia e urologia, oncologia, ortopedia, oftalmologia, reprodução e obstetrícia, entre outras. Com base na análise do gráfico 3, a área onde foi possível acompanhar um maior número de casos, foi a área de gastroenterologia (n=45), seguida da medicina preventiva (n=19) e dermatologia/otologia (n=17). Em todas as áreas houve um predomínio da espécie canina, no entanto, em nefrologia e urologia, os casos maioritariamente observados foram de felinos.

Nesta área a autora teve a oportunidade de assistir a consultas na presença de um médico veterinário, assim como realizar o início destas de forma independente. E ainda, teve a possibilidade de adquirir ferramentas de comunicação com o tutor, questões adequadas relativamente à anamnese, execução de fichas clínicas e exames de estado geral, assim como discussão dos casos, respetivos exames complementares de diagnóstico (requisição ou execução

de análises no laboratório interno ou externo) e tratamentos médicos (preparação e administração de medicação).

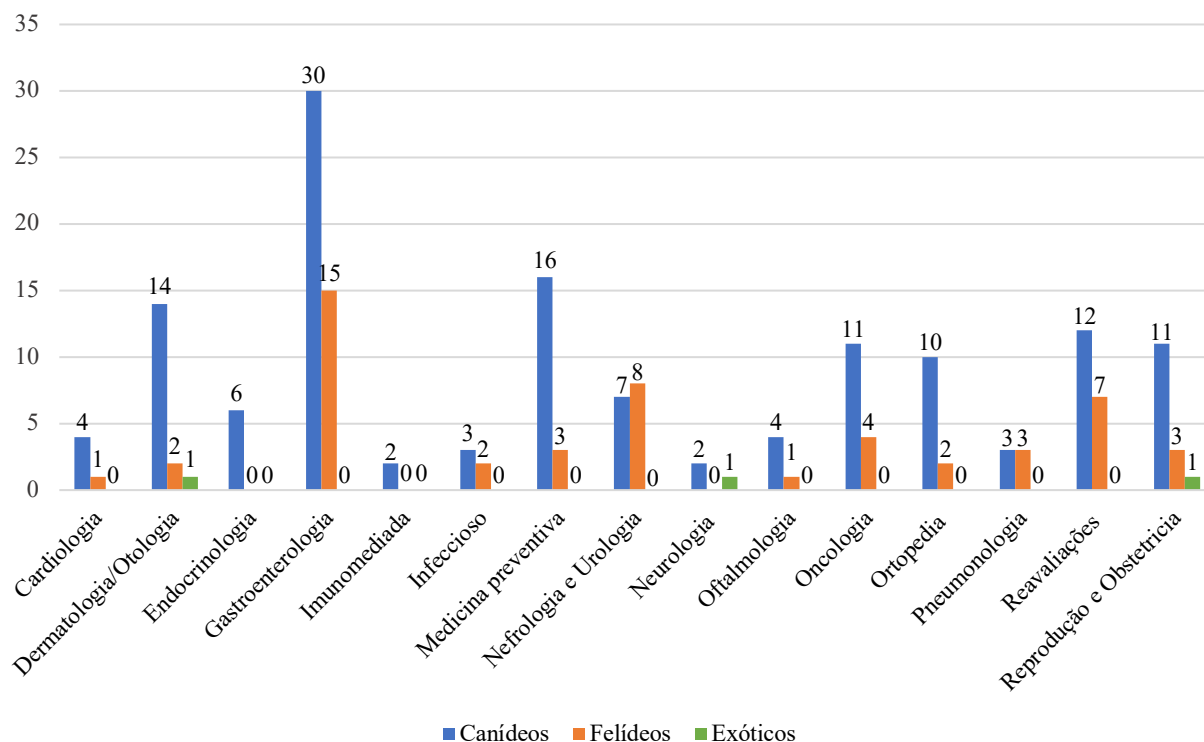


Gráfico 3 - Distribuição dos casos, por especialidade, no serviço de consultas, acompanhados durante o período de estágio.

No serviço de internamento, a autora teve a possibilidade de contactar com diversas áreas, sendo que área onde foi possível acompanhar um maior número de casos foi a de gastroenterologia (n=71), seguida da nefrologia e urologia (n=60) e infetologia (n=49), com base na análise do gráfico 4. Em todas as áreas houve um predomínio da espécie canina, no entanto, em nefrologia e urologia, os casos maioritariamente observados foram de felinos.

No internamento, foi possível fazer o acompanhamento dos casos, desde a discussão de diagnósticos diferenciais, respetivos exames complementares de diagnóstico e tratamentos médicos ou cirúrgicos, e ainda, assistir à passagem de casos no momento da troca de turnos. Foi possível executar diversas tarefas, nomeadamente: realização de exames de estado geral e monitorização de animais em cuidados intensivos ou em recobro pós-cirúrgico, preparação e administração de medicações, suplementação de soros e preparação de infusões contínuas,

requisição de análises (laboratórios internos e externos), realização de análises, realização de fichas clínicas, assim como, de altas médicas e cirúrgicas, entre outras. Neste serviço, houve a oportunidade de contactar com uma zona dedicada unicamente à área de infetologia, e contactar com todos os procedimentos e medidas de higiene e segurança inerentes a esta.

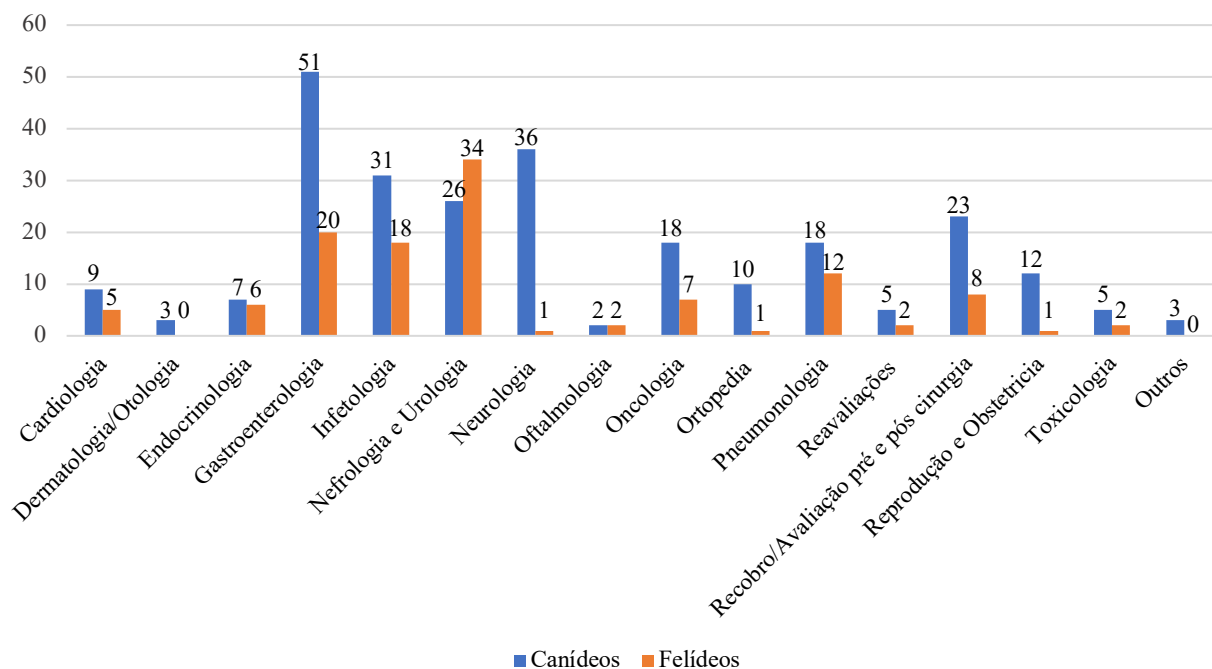


Gráfico 4 - Distribuição dos casos, por especialidade, no serviço de internamento, acompanhados durante o período de estágio.

No serviço de cirurgia e anestesia, foi possível contactar com diferentes áreas, nomeadamente, cirurgia de tecidos moles, cirurgia ortopédica, cirurgia oftalmológica, odontologia e cirurgia de mínima invasão. Com base na análise do gráfico 5, a área cirúrgica em que houve a oportunidade de assistir e/ou participar um maior número de vezes, foi cirurgia de tecidos moles (n=57), seguida de mínima invasão (n=14), e odontologia (n=13). Em todas as áreas houve um predomínio da espécie canina em relação à felina.

Neste serviço foi possível realizar o acompanhamento do animal desde o momento da receção até ao recobro ou alta cirúrgica. A autora teve a possibilidade de contactar com diversos procedimentos, tais como, discussão dos protocolos anestésicos, exame de estado geral, preparação do animal (cateterização endovenosa e arterial, tricotomia e assepsia, bloqueios loco regionais,

entubação endotraqueal), administração de fármacos, análises pré-cirúrgicas, assistência nas cirurgias e monitorização anestésica, monitorização no pós-operatório, entre outros.

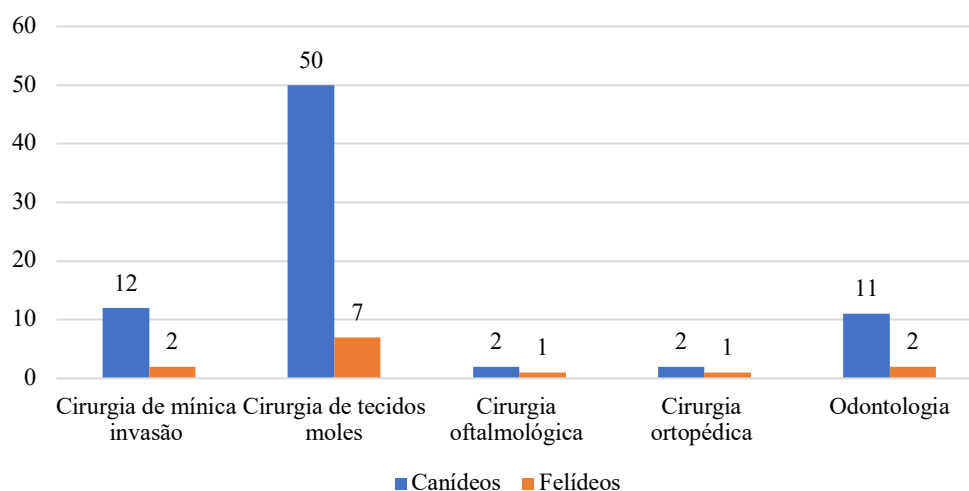
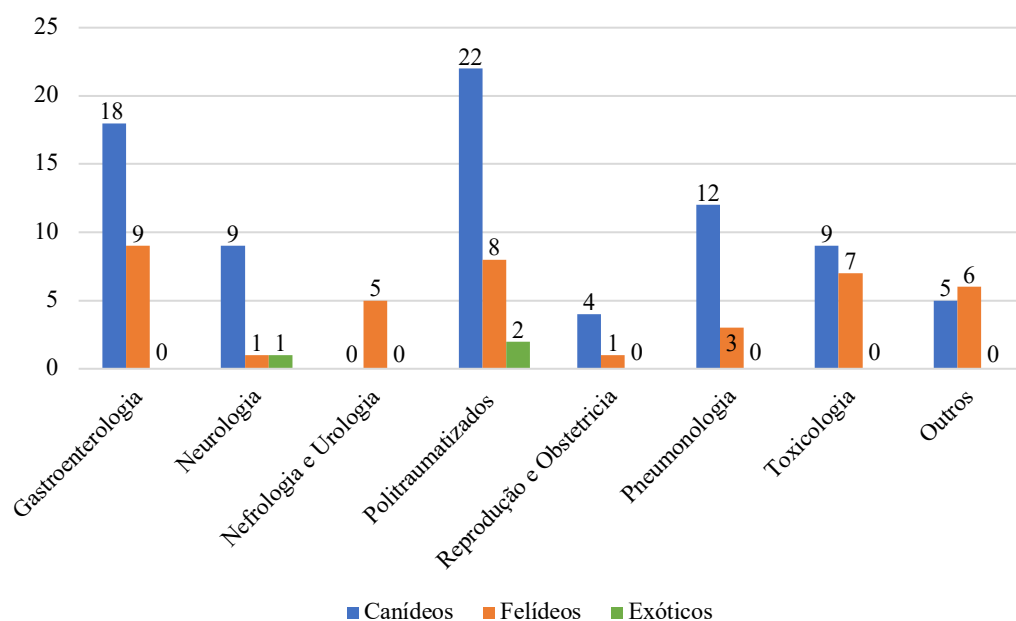


Gráfico 5 - Distribuição dos casos acompanhados, pelas diferentes áreas do serviço de cirurgia e anestesia.

Na área de medicina de urgências, a área mais representativa foi a dos politraumatizados (n=32), seguida de gastroenterologia (n=27), toxicologia (n=16) e pneumologia (n=15), com base na análise do gráfico 6. Em todas as áreas constatou-se um predomínio da espécie canina em relação à felina, exceto na área de nefrologia e urologia, em que a espécie com maior incidência foi a felina.



Ao longo do período de estágio, a autora teve a oportunidade de contactar com diversos exames complementares de diagnóstico imagiológicos, nomeadamente, radiografia, ecografia, ecocardiografia, fluoroscopia e tomografia computadorizada. Foi possível assistir, a determinados procedimentos punção aspirativa por agulha fina (PAAF), biópsias por *tru-cut*, exisional, por endoscopia e por laparotomia, recolha de líquido cefalorraquidiano, inseminação artificial, recolha de sêmen, entre outros. Em termos de prática clínica, foi possível não só contactar como executar diversos procedimentos de forma autónoma, nomeadamente, colocação de cateteres endovenosos, colheita de sangue, colheita de urina por cistocentese, algaliação, realização de exames laboratoriais e requisição de análises no laboratório interno ou para laboratório externo (hemograma, bioquímicas, hematócrito, endócrinas, testes rápidos, medições de glicémia, lactato e gasimetria, preparação de citologias e culturas e respetiva visualização ao microscópio ótico convencional, entre outros procedimentos). Na tabela 1, é possível constatar alguns dos exames complementares de diagnóstico e determinados procedimentos observados e realizados ao longo do período de estágio curricular.

Tabela 1 - Distribuição dos exames complementares de diagnóstico e de procedimentos médicos, por espécie, realizados durante o período de estágio.

Exames complementares de diagnóstico e Procedimentos	Cães	Gatos	Total
Abdominocentese	6	1	7
Algaliação	15	18	33
Análises bioquímicas	175	89	264
Análises endócrinas	35	10	45
Biopsias	20	6	26
Cistocentese	45	31	76
Citologia	15	4	19
Cultura	5	0	5
Ecocardiografia	11	2	13
Ecografia	130	70	200
Ecografia gestacional	7	2	9
Enema	5	2	7
Exame oftalmológico	3	0	3
Exame urina	15	4	19
Exame neurológico	5	0	5
Hematócrito capilar	57	17	74
Hemograma	210	95	305
Inseminação artificial	2	0	2
Ionograma	73	40	113
Medição pressão arterial	180	70	255
Medições (glicémia, lactato, ...)	155	30	185
Medições progesterona	10	0	10

Provas de coagulação	12	0	12
Radiografia	145	76	221
Recolha de LCR	3	0	3
Recolha sémen	2	0	2
Requisições de análises	62	30	92
Tomografia computadorizada	7	2	9
Testes rápidos (FIV, FeLV, Leishmaniose, Parvo/Corona, Panleucopenia Felina, entre outros)	17	20	37
TFAST e AFAST	46	19	65
Tipificação sanguínea	4	1	5
Toracocentese	9	3	12
Transfusão sangue/plasma	14	3	17

FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina, do inglês, *Feline Immunodeficiency Virus*; **FeLV** – Vírus da Leucemia Felina, do inglês, *Feline Leukemia Virus*; **LCR** – Líquido cefalorraquidiano; **AFAST/TFAST** – do inglês, *Abdominal/Thoracic Focused Assessment with Sonography for Trauma*

Em suma, o estágio curricular realizado no AniCura Atlântico Hospital Veterinário – Mafra permitiu a consolidação dos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo de todo o percurso académico da autora. A rotatividade entre diferentes especialidades e serviços e o elevado número de casuística permitiu contactar com diversas áreas da medicina veterinária. O facto de se tratar de um hospital de referência, constituído por diversos centros de referência (cirurgia avançada, cardiologia, oncologia, reprodução) e por uma equipa multidisciplinar de excelência, permitiu o contacto com serviços inovadores e acompanhamento de diferentes casos, sendo uma mais-valia para a experiência e aprendizagem da autora.

Introdução

A dor é um fenómeno complexo e se não for controlada eficazmente pode ter consequências indesejáveis (Thomas & Lerche, 2017). Esta pode estar relacionada com: a supressão do sistema imunológico, que está inerente a um aumento da suscetibilidade a infeções, e consequentemente, a um aumento do período de tempo de internamento e dos custos associados; tendência a um estado catabólico que pode levar a atrofia; desencadear processos inflamatórios, retardando o processo de cicatrização; um incremento do risco anestésico pela maior necessidade de fármacos para manter um plano anestésico adequado, e ainda, induzir sofrimento ao animal, o que geralmente é um fator de stress para os tutores (Thomas & Lerche, 2017).

Em medicina humana, apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos da dor e do reconhecimento da importância e evolução das abordagens do controlo da dor no pós-operatório, o seu adequado controlo continua a ser um desafio (Gan, 2017). Cerca de 30 a 55% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos relatam dor moderada a intensa no primeiro dia do pós-operatório (Sommer *et al.*, 2008; Maier *et al.*, 2010; Van Boekel *et al.*, 2019).

Um dos grandes desafios da medicina humana e veterinária é a monitorização da nociceção/antinociceção durante a anestesia. Geralmente, é realizada tendo em consideração determinados parâmetros vitais, nomeadamente, o aumento da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) (Mansour *et al.*, 2017). Alterações de pelo menos 20% relativamente aos valores basais destes indicadores mostraram-se significativos de acordo com estudos em que avaliaram a nociceção intraoperatória (Gutierrez-Blanco *et al.*, 2013; Saritas *et al.*, 2015; Lardone, Peirone & Adami, 2017).

Alterações nestes parâmetros vitais não são exclusivos de estimulação nociceptiva, estes podem ser influenciados por outros fatores, nomeadamente, estimulação vagal, planos anestésicos superficiais, doenças concomitantes, fármacos vasopressores e parassimpaticolíticos, entre outros (Aguado *et al.*, 2020; Ruíz-López, Domínguez & Granados, 2020).

O desenvolvimento de novas ferramentas específicas e objetivas na deteção da nociceção permitiria alcançar um nível adequado de analgesia e evitar subdosagem e sobredosagem de drogas que podem ser prejudiciais no perioperatório (Gavet *et al.*, 2022).

1. Dor e Nocicepção

Atualmente, segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP, do inglês *International Association for the Study of Pain*) a dor define-se como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada ou semelhante à associada, a danos reais ou potenciais nos tecidos” (Raja *et al.*, 2020). Esta é subjetiva, tornando-se difícil de avaliar e imensurável em animais sob anestesia (Ledowski, 2019).

A nocicepção, ao contrário da dor, não é subjetiva, mas sim a codificação e o processamento de estímulos nociceptivos ao nível do sistema nervoso. No entanto, é possível monitorizar a nocicepção ou a resposta fisiopatológica a esta (Ledowski, 2019).

1.1. Neurofisiologia da dor

A via nociceptiva que conduz os sinais da periferia (pele, vísceras, músculo esquelético) até ao sistema nervoso central (SNC), onde são processados e integrados, pode ser dividida em quatro componentes (Figura 1) (Bell, 2018; Hernandez-Avalos *et al.*, 2019; Thomas & Lerche, 2017).

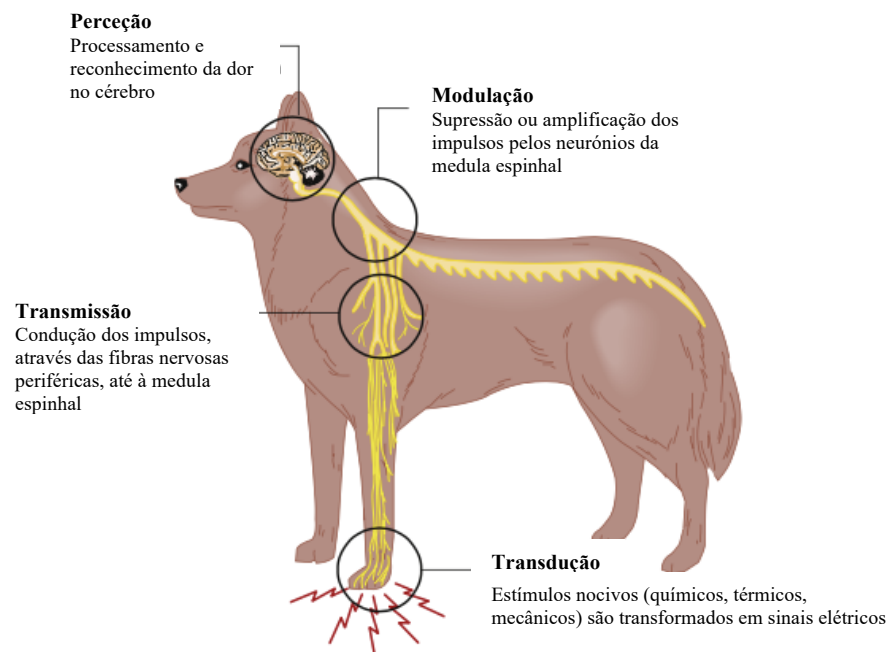


Figura 1 - Vias e recetores da dor. Etapas da via nociceptiva (dor) (Adaptado de Thomas & Lerche, 2017).

A primeira componente é a transdução, em que ocorre a conversão dos estímulos nocivos (mecânicos, térmicos ou químicos) em sinais elétricos, ou seja, potenciais de ação, pelos nociceptores (receptores da dor) (Bell, 2018; Thomas & Lerche, 2017). Os nociceptores são neurónios aferentes primários que se projetam dos tecidos, como a pele, músculos, articulações e vísceras, até ao SNC, e possuem o seu corpo celular no gânglio das raízes dorsais adjacentes à medula espinhal (Bell, 2018). Ao contrário de outras classes de aferentes primários, como por exemplo, os que transmitem o toque, os nociceptores fazem a transdução preferencialmente de estímulos com intensidades de nível nocivo, permitindo uma resposta a estímulos prejudiciais (Bell, 2018). Durante este processo, em resposta à lesão tecidual, ocorre a libertação de determinadas substâncias, nomeadamente, histamina, prostaglandinas, fator de crescimento do nervo (NGF), substância-P e péptido relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (de Grauw, Lest, & Weeren, 2009; Meintjes, 2012; Woolf, 2011; Yam *et al.*, 2018). E ainda, ocorre a libertação de mediadores devido à lesão celular, nomeadamente, de iões de potássio e de hidrogénio, serotonina, acetilcolina e proteínas quinases adenosina trifosfato (ATP) (Meintjes, 2012).

A condução destes estímulos até ao SNC, é feito através de fibras nervosas periféricas, processo conhecido como transmissão. Existem dois tipos de fibras relacionadas com a nociceção, que são classificadas quanto ao seu grau de mielinização e diâmetro, que determinam a sua velocidade. As fibras A δ , mielinizadas, de diâmetro médio (6-12 μ m), velocidade de condução rápida (5-35 m/s), que respondem a estímulos mecânicos de alta intensidade, e as fibras C, não mielinizadas, de pequeno diâmetro (0.2-1.5 μ m), velocidade de condução mais lenta (<2.0 m/s), que respondem a estímulos químicos, térmicas e mecânicos (Bell, 2018; Hernandez-Avalos *et al.*, 2019). Os estímulos são transmitidos como potenciais de ação para o SNC, e os canais de sódio e potássio dependentes da voltagem estão envolvidos neste processo (Bell, 2018).

Ao nível do corno dorsal da medula espinhal, ocorre a modulação, onde os impulsos podem sofrer alterações, podendo ser amplificados ou suprimidos, por neurotransmissores, nomeadamente, glutamato, substância-P, CGRP, galanina, ácido gama-aminobutírico, assim como, substâncias pró-inflamatórias. Os impulsos são finalmente projetados para várias áreas do cérebro onde são processados (Bell, 2018; Meintjes, 2012; Thomas & Lerche, 2017).

A última componente, é a perceção, que consiste no processamento e integração da informação que ocorre em diferentes áreas do cérebro, como o tálamo e o córtex cerebral, onde são

compreendidas as características sensoriais, incluindo o início, a localização e o tipo de estímulo nociceptivo (Bell, 2018; Hernandez-Avalos *et al.*, 2019; Thomas & Lerche, 2017).

2. Sistema Nervoso Autônomo

A resposta mais frequente aos estímulos intraoperatórios reflete-se na ativação do sistema nervoso autônomo (SNA), por um aumento da atividade simpática ou diminuição do tônus parassimpático correspondente (Ledowski, 2019). Deste modo, a nocicepção desencadeia certas alterações no equilíbrio simpático-vagal, nomeadamente, aumento da FC, aumento da vasoconstrição periférica, dilatação pupilar e aumento da condutância galvânica da pele, que permitem avaliar a resposta simpática (Ledowski, 2019).

O SNA sob controlo do hipotálamo, tem como principal função a manutenção da homeostasia do organismo através do controlo dos órgãos viscerais e glândulas, atuando de forma involuntária e inconsciente. É responsável pela regulação de funções, tais como, a frequência cardíaca e respiratória, salivação, digestão, dilatação pupilar, micção, entre outras (Klein & Cunningham, 2013; Uemura, 2015).

2.1. Sistema Nervoso Simpático e Parassimpático

O SNA é uma divisão do sistema nervoso periférico sendo composto por dois sistemas, o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso parassimpático (SNP), que funcionam em conjunto, de forma antagónica (Rowe, McMurphy, Lutjemeier & Kenney, 2018; Skelding & Valverde, 2020; Uemura, 2015).

A maioria das vísceras recebe dupla inervação, simpática e parassimpática, no entanto, algumas são inervadas apenas pelo SNS, como por exemplo, glândulas sudoríparas, pele, músculos eretores do pelo, entre outros, ou pelo SNP, nomeadamente, músculo esfíncter pupilar, músculo ciliar, entre outros (Uemura, 2015).

No cão, as fibras simpáticas originam-se na medula espinhal torácica (T1-T13) e lombar (L1-L3), enquanto as fibras parassimpáticas têm origem ao nível do tronco encefálico e segmentos da medula sacral (S2-S3) (Figura 2) (Uemura, 2015).

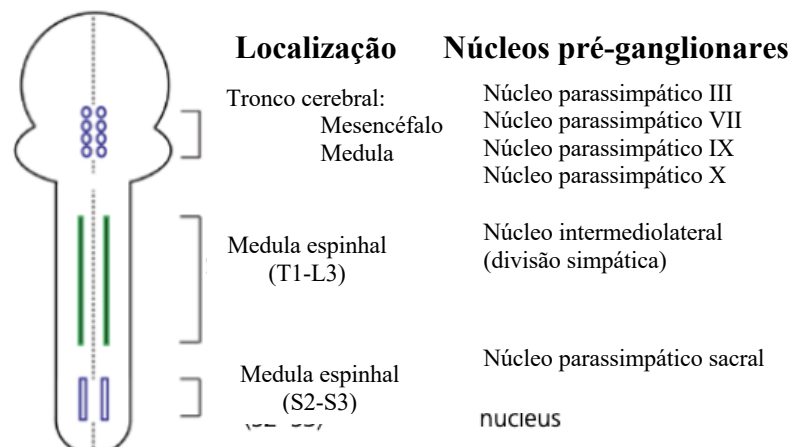


Figura 2 - Esquema da localização dos corpos celulares dos neurônios pré-ganglionares no SNS e SNP (Adaptado de Uemura, 2015).

Tanto o SNS como o SNP, requerem uma cadeia de dois neurônios entre o núcleo de origem no SNC e o órgão-alvo periférico, e a sinapse ocorre fora do SNC, ao nível dos gânglios. Possuem um neurônio pré-ganglionar (fibra pré-ganglionar, mielinizada), com o corpo celular no SNC, e um neurônio pós-ganglionar (fibra pós-ganglionar, não mielinizada), com o corpo celular no gânglio. As fibras pós-ganglionares transportam os impulsos para os tecidos e órgãos-alvo (Figura 3) (Uemura, 2015).

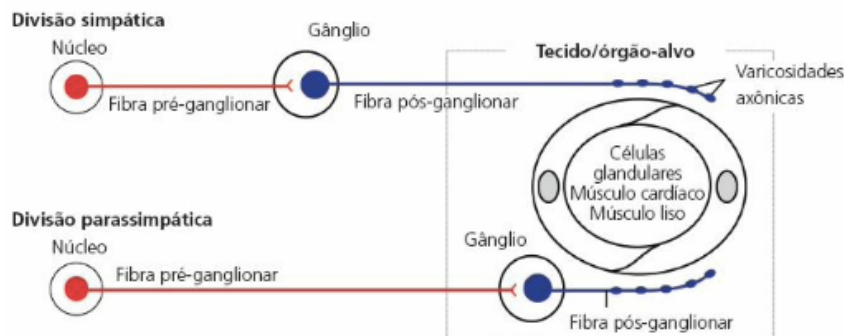


Figura 3 - Organização do SNA: SNS e SNP, requerem uma cadeia de dois neurônios entre o núcleo de origem no SNC e o órgão-alvo periférico (Adaptado de Uemura, 2015).

A maioria dos órgãos viscerais são inervados pela divisão simpática e parassimpática. Estas duas divisões executam ações opostas: a divisão simpática prepara o organismo para emergências, conhecida como o sistema “luta e fuga”, contrariamente, a parassimpática mantém e

repõe as fontes de energia, conhecida como “repouso e digestão” (Rowe *et al.*, 2018; Uemura, 2015).

2.2. Neurotransmissores e Recetores

A acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor pré-ganglionar simpático e parassimpático, e ainda, um neurotransmissor pós-ganglionar parassimpático. A divisão parassimpática é também conhecida como divisão colinérgica. As fibras pós-ganglionares simpáticas libertam norepinefrina, e a divisão simpática corresponde à divisão adrenérgica. Exceto as glândulas sudoríparas merócrinas, que são inervadas por fibras pós-ganglionares simpáticas colinérgicas (Figura 4) (Uemura, 2015).

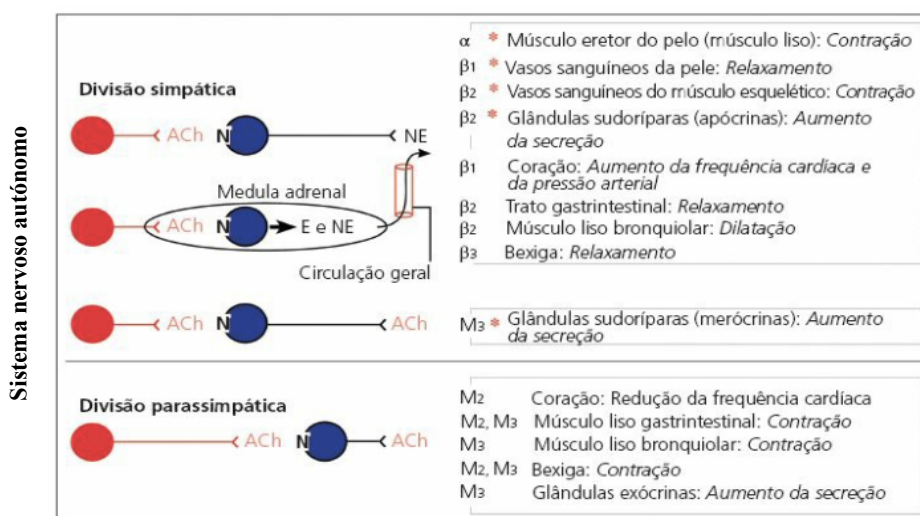


Figura 4 - Neurotransmissores e recetores pós-sinápticos SNA. ACh, acetilcolina; E, epinefrina; NE, norepinefrina; N, recetor colinérgico nicotínico; M, recetor colinérgico muscarínico; α , recetor alfa adrenérgico; β , recetor beta adrenérgico; *, indicam tecidos inervados apenas pela divisão simpática (Adaptado de Uemura, 2015).

2.2.1. Recetores colinérgicos

Os recetores colinérgicos são classificados em dois tipos, os nicotínicos e os muscarínicos. Os recetores nicotínicos de acetilcolina estão presentes nas sinapses neuromusculares e em todos os gânglios autônomos, enquanto os recetores muscarínicos de acetilcolina estão em tecidos inervados por fibras pós-ganglionares parassimpáticas. Estes últimos estão ainda presentes nas

glândulas sudoríparas merócrinas inervadas por fibras simpáticas colinérgicas (Figura 4) (Uemura, 2015). Existem diversos subtipos de recetores muscarínicos, nomeadamente, M1, M2, M3, etc. Drogas anticolinérgicas, como a atropina, possuem a capacidade de bloquear a atividade parassimpática (Uemura, 2015).

2.2.2. Recetores adrenérgicos

Os recetores adrenérgicos são classificados em dois tipos: alfa (α) e beta (β) (Skelding & Valverde, 2020). Os recetores α -adrenérgicos são principalmente excitatórios e induzem a vasoconstrição da maioria dos vasos sanguíneos, aumentam a pressão sanguínea, levam à constrição dos esfíncteres do trato gastrointestinal, dilatação das pupilas e do músculo liso da uretra (Uemura, 2015). Os recetores β -adrenérgicos subdividem-se em β -1, β -2, β -3, em que os β -1 são responsáveis pelo aumento da frequência cardíaca. Os betabloqueadores que atuam nos recetores β -1, provocam a diminuição da frequência cardíaca (Uemura, 2015). Os recetores β -2 estão relacionados com o relaxamento do músculo liso do trato gastrointestinal, e estão presentes na musculatura lisa do coração, no músculo esquelético e no músculo liso da parede brônquica e, por último, os β -3 estão presentes na bexiga (Uemura, 2015).

3. Sistema Nervoso Autónomo e a Nociceção

3.1. Resposta simpática e parassimpática à nociceção

Existe uma diferença entre o reflexo somato-simpático (vasoconstrição) e a reação de defesa (vasodilatação dos membros). O reflexo somato-simpático é desencadeado por estímulos somáticos e envolve neurónios pré-ganglionares simpáticos localizados na medula rostral ventrolateral. E promove alterações como, taquicardia, hipertensão e vasoconstrição generalizada. Aparentemente estas as alterações também são observadas após o estímulo nociceptivo sob anestesia em humanos (Cividjian *et al.*, 2017).

A reação de defesa observada em animais anestesiados (hipertensão, taquicardia, vasoconstrição do intestino e pele, dilatação pupilar, etc.) é mediada pela substância cinzenta

periaquedutal dorsolateral e está associada à vasodilatação muscular dos membros pélvicos. No animal consciente, este comportamento é denominado de “luta e fuga” (Cividjian *et al.*, 2017).

3.1.1. Reflexo somato-simpático

O reflexo somato-simpático caracteriza-se pelo aumento da FC e da PA em resposta a estímulos somáticos. O barorreflexo simpático cardíaco e vasomotor é a alteração da atividade simpática em função do aumento ou diminuição da PA, sendo que um aumento da PA leva à diminuição da atividade simpática do coração e vasculatura, ocorrendo bradicardia e vasodilatação. Quando surgem alterações do meio ambiente, o reflexo somato-simpático vai alternando com o barorreflexo simpático vasomotor (Cividjian *et al.*, 2017). Quando aumenta a PA, o reflexo somato-simpático é substituído pelo barorreflexo simpático cardíaco e vasomotor. Por outro lado, a estimulação somática suprime o barorreflexo simpático cardíaco e vasomotor (Cividjian *et al.*, 2017).

Ocorre interação por parte do barorreflexo parassimpático cardíaco (barorreflexo vagal cardíaco). Presume-se, que o reflexo parassimpático cardíaco e o reflexo vascular somato-simpático alternam, consoante o ambiente com que o organismo interage. Esta plasticidade neuronal permite que o animal consciente do comportamento se adapte a determinadas condições (repouso x emergência) e, no intraoperatório sob anestesia inadequada (Cividjian *et al.*, 2017; Rossi *et al.*, 2012).

Durante o sono, ocorre dominância parassimpática cardíaca, por outro lado, sob anestesia, com antinocicepção inadequada, ocorre dominância simpática cardíaca e vascular, ou seja, a estimulação cirúrgica conduz a um aumento de PA e FC (reflexo somato-simpático). Estas alterações refletem a inibição do barorreflexo cardíaco, sendo substituído pelo reflexo somato-simpático. Levando a que o funcionamento normal do barorreflexo (hipertensão e bradicardia) observado sob anestesia adequada, é convertido em hipertensão e taquicardia, que ocorre sob anestesia inadequada e imediatamente antes do movimento (Cividjian *et al.*, 2017; Rossi *et al.*, 2012).

3.1.2. Resposta parassimpática cardíaca

Em animais sob anestesia, a estimulação da substância cinzenta periaquedutal desencadeia a “reação de defesa”. Quando ocorre um aumento de PA (pela estimulação da substância cinzenta, ocorre liberação de glutamato, no núcleo ambíguo), a atividade dos neurónios motores vagais cardíacos (VCM) (localizados no núcleo ambíguo, que se projetam para o nodo sinusal) é suprimida, assim como a bradicardia vagal cardíaca pela estimulação do nervo depressor aórtico (Cividjian *et al.*, 2017). Como os VCM são neurónios parassimpáticos pré-ganglionares, a bradicardia observada durante a hipertensão (barorreflexo vagal cardíaco) é suprimida, logo, não ocorre liberação de acetilcolina pelos neurónios pós-ganglionares no nodo sinusal. Além disso, ocorre inibição direta do centro vasomotor pelos neurónios motores. Isto significa que existem duas vias envolvidas no bloqueio do barorreflexo vagal cardíaco (Cividjian *et al.*, 2017).

4. Contribuição do sistema nervoso autónomo no processamento da dor cirúrgica aguda

O SNA desempenha um papel importante na modulação da dor através de dois princípios distintos, por mecanismos: a) simpáticos excitatórios ou b) de inibição parassimpáticos. O primeiro implica que as fibras simpáticas aferentes tenham a capacidade de conduzir sinais nocivos ou de aumentar a atividade das fibras A δ ou C. Pelo contrário, a inibição parassimpática, resulta numa diminuição destes sinais ou da atividade das fibras nervosas (Bantel & Trapp, 2011).

A participação do sistema nervoso simpático na dor é bem descrita em situações de dor crónica, no entanto, ainda é incerta relativamente à dor aguda. Estudos realizados em animais e humanos, em condições fisiológicas, demonstraram que o SNS parece não afetar a função ou atividade do nociceptor (Baron, Levine & Fields, 1999; Raja, 1995). No entanto, em circunstâncias em que ocorreu sensibilização dos aferentes primários, por trauma ou inflamação, o SNS é capaz de modular as vias aferentes da dor, e possivelmente, por mecanismos excitatórios, amplificar o nível de dor. Desta forma, em situações de inflamação, os mediadores inflamatórios, alteram os mecanismos excitatórios das fibras, tornando-as recetivas à modulação simpática (Bantel & Trapp, 2011).

5. Interação entre o SNA e a inflamação no sistema imunitário

Recentes descobertas confirmam a forte inter-relação de reciprocidade entre o SNA e o sistema imunológico (Bellocchi *et al.*, 2022). Considerando que o SNA regula a inflamação em condições crônicas e agudas, a sua disfunção pode ter um impacto significativo no desenvolvimento de doenças que envolvam respostas imunológicas, como as doenças autoimunes (Gigante *et al.*, 2014; Koopman *et al.*, 2017; Thanou *et al.*, 2016).

A ativação do SNS atenua a imunidade inata, sendo que esta é a primeira resposta aos microrganismos, que conduz à ativação de processos imunológicos/inflamatórios. O SNP, que inclui o nervo vago, também se relaciona com a imunidade inata, pela interação entre recetores na superfície das células e neurotransmissores, nomeadamente a acetilcolina (Kox & Pickkers, 2015). Quando ativado este possui um efeito anti-inflamatório através da libertação de acetilcolina. Este processo de modulação neuronal da inflamação pelo nervo vago é denominado de “reflexo inflamatório”, que é fundamental na manutenção da homeostase e equilíbrio entre as respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Bellocchi *et al.*, 2022).

Tanto o SNS como o SNP ainda se correlacionam com a imunidade adaptativa. Quando ocorre ativação do reflexo inflamatório, estes atuam de forma sinérgica, em vez de antagónica, como o expectável. Na presença de um processo inflamatório/infeccioso, as fibras vagais aferentes sinalizam o SNC, e em resposta, as fibras eferentes suprimem a libertação de citocinas. Simultaneamente, a dor desencadeada pelo processo inflamatório, provoca a ativação o SNS, por respostas de luta ou fuga, levando à libertação de norepinefrina e consequente supressão da inflamação (Bellocchi *et al.*, 2022).

6. Monitorização da Nocicepção

A avaliação da nocicepção intraoperatória continua a ser um desafio para o anestesta em Medicina Humana e em Medicina Veterinária (Gruenewald & Ilies, 2013; Ledowski, 2019).

Nos últimos anos, é perceptível uma crescente preocupação relativamente à nocicepção, e consequentemente, à procura de novos métodos de monitorização que permitam avaliar e detetar precocemente alterações hemodinâmicas (Mansour *et al.*, 2017). Com o principal propósito de

fornecer uma analgesia adequada e evitar sobredosagem de fármacos que envolvem efeitos secundários, nomeadamente, aumento do tempo de recuperação, náusea, vômito, bradicardia, depressão respiratória, delírio pós-operatório, hiperalgesia pós-operatória, constipação, hipotensão, imunossupressão, entre outras (Boselli *et al.*, 2014; De Jonckheere *et al.*, 2015; Krenk *et al.*, 2012; Nguyen, Yosinski & Clune, 2015). E ainda, um aumento do risco de morbilidade e mortalidade no pós-operatório (Mansour *et al.*, 2017; Pöpping *et al.*, 2014).

A utilização de ferramentas que auxiliem a monitorização da nocicepção dos pacientes, possibilita o ajuste dos protocolos anestésicos, e consequente incidência de subdosagem e sobredosagem de fármacos, com o principal propósito de reduzir a instabilidade hemodinâmica intraoperatória (De Jonckheere *et al.*, 2015; Gruenewald *et al.*, 2013; Mansour *et al.*, 2017; Szentl *et al.*, 2015).

7. Monitorização da nocicepção - Avaliação clássica

Geralmente, a FC e PA são as variáveis que são consideradas para indicar antinocicepção inadequada de um paciente anestesiado (Cividjian *et al.*, 2017). A informação nociceptiva ascende pelas fibras Aδ e fibras C através do trato espinotalâmico até ao tálamo e córtex cerebral (Cividjian *et al.*, 2017). Esta chega até ao centro vasomotor na medula ventrolateral rostral promovendo a ativação do reflexo somato-simpático, e consequentemente, o aumento da FC e PA (Hirose *et al.*, 2022). Geralmente são consideradas como indicadores de estimulação nociceptiva quando ocorre um incremento de pelo menos 20% em relação aos valores basais (Saritas *et al.*, 2015).

8. Monitorização da Nocicepção - Ferramentas Atuais em Medicina Humana

Novas ferramentas têm sido propostas para a monitorização da nocicepção em Medicina Humana, e algumas destas obtiveram bons resultados, porém possuem limitações (Ledowski, 2019; Ruíz-López *et al.*, 2020).

Os monitores disponíveis comercialmente, baseiam-se em variáveis, tais como: eletroencefalografia, eletromiografia, resposta do sistema nervoso parassimpático (SNP) e do sistema nervoso simpático (SNS) (Ruíz-López *et al.*, 2020). Estes métodos não invasivos baseiam-se na deteção de um (*Analgesia nociception index* [ANI], condutância da pele, pupilometria,

Nociceptive flexion reflex threshold [NFR threshold], de dois (*Surgical pleth index* [SPI], qNOX index) ou de múltiplos (*Nociception level* [NOL]) parâmetros (Ledowski, 2019).

8.1. Sistemas de monitorização com base em um parâmetro

8.1.1. ANI (*Analgesia nociception index*)

O ANI (Mdoloris Medical Systems, Loos, França) ou índice de analgesia/nocicepção é uma ferramenta de monitorização não invasiva que se baseia na análise da área sob a curva da componente de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), com valores entre 0 e 100, por meio de eletrocardiograma (ECG). Valores de ANI mais elevados são reflexo do aumento da atividade parassimpática, o que representa um baixo nível de stress e menor estímulo nociceptivo (Chanques *et al.*, 2017; Ledowski, 2019). Em pacientes sob anestesia, o intervalo de valores de ANI ideal, corresponde a valores entre 50-70 (Sabourdin *et al.*, 2013).

O ANI tem em consideração os efeitos da frequência respiratória, que têm influência na VFC. Esta influência está relacionada com uma leve diminuição do tônus parassimpático em cada ciclo respiratório, que se traduz numa diminuição dos intervalos RR durante a inspiração, que se expressa pela arritmia sinusal respiratória (Dyurich & Nuñez, 2020; Ledowski, 2019).

De acordo com estudos realizados, o monitor de ANI refletiu momentos de estimulação durante anestesia geral com uso de isoflurano (Ledowski, Averhoff, Tiong & Lee, 2014), tendo obtido um melhor desempenho durante a anestesia com uso de propofol (Boselli *et al.*, 2013; Boselli & Jeanne, 2014). Um estudo de Jeanne *et al.*, (2012), concluiu que o ANI foi mais sensível a estímulos intraoperatórios comparativamente com a FC e PA. No entanto, outros estudos concluíram que o monitor não foi capaz de antecipar alterações do SNA como resposta a estímulos nociceptivos (Gruenewald *et al.*, 2013), e que teve pouco valor preditivo comparativamente às alterações hemodinâmicas (Ledowski *et al.*, 2014). Um outro estudo demonstrou que os valores de ANI no pós-operatório imediato correlacionaram-se significativamente com a intensidade de dor no pós-operatório (Boselli *et al.*, 2013). No estudo de Kommula *et al.* (2019), o ANI demonstrou ter um desempenho semelhante na deteção de estimulação intraoperatória comparativamente com alterações cardiovasculares.

8.1.2. Condutância da pele

A avaliação da condutância elétrica da pele é um método conhecido há bastante tempo na quantificação do stress, utilizado pelo teste do polígrafo ou detetor de mentiras. A produção de suor pelas glândulas sudoríparas palmares e plantares sob controlo do SNS em situações de stress, leva a microflutuações da condutância da pele. A avaliação tem por base o número de microflutuações por segundo, por meio da aplicação de uma microcorrente à superfície da pele que mede a condutância dessa corrente entre os dois elétrodos, permitindo observar alterações do tónus simpático (Ledowski, 2019).

Estudos demonstraram a correlação da condutância da pele com a dor intensa no pós-operatório e uma possível relação com a nocicepção intraoperatória (Ledowski, Ang, Schmarbeck & Rhodes, 2009; Ledowski *et al.*, 2010). No entanto, não refletiu um aumento da antinocicepção aquando da administração de fentanil (Ledowski *et al.*, 2010), e ainda, demonstrou não possuir um ótimo desempenho em pacientes anestesiados (Constant & Sabourdin, 2015). Fatores externos como ansiedade, ruído ou excitação dificultaram amplamente a utilização deste método na avaliação da dor no pós-operatório e da nocicepção intraoperatória (Ledowski *et al.*, 2010; Sabourdin *et al.*, 2013).

8.1.3. Pupilometria

A monitorização da nocicepção por pupilometria tem em consideração a avaliação do diâmetro pupilar e a sua variação, que são significativamente influenciados pelo equilíbrio simpático-vagal (Ledowski, 2019). Em resposta a um estímulo nociceptivo, ocorre um aumento do tónus simpático que se reflete num aumento do diâmetro pupilar (Ruíz-López *et al.*, 2020). O pupilómetro é posicionado centralmente em relação às pupilas e os olhos são mantidos abertos com o auxílio de um espéculo palpebral ou de uns óculos (Ruíz-López *et al.*, 2020).

Em medicina humana, estudos demonstraram ser um dos métodos mais sensíveis para avaliar a resposta a estímulos nociceptivos comparativamente às alterações hemodinâmicas (Constant *et al.*, 2006). Também demonstrou detetar precocemente respostas a estímulos nocivos comparativamente com as alterações hemodinâmicas (FC e PAM) sob sedação com propofol (Funcke *et al.*, 2017). No entanto, a pupilometria possui certas limitações, nomeadamente, o

movimento do globo ocular durante uma sedação ou anestesia leve, interferência com a luz ambiente e alterações oftalmológicas (Ruíz-López *et al.*, 2020). E ainda, determinadas drogas atrasam o reflexo de dilatação pupilar, nomeadamente, drogas simpaticomiméticas, parassimpaticomiméticas ou antagonistas dos recetores dopaminérgicos (Gruenewald & Ilies, 2013).

8.1.4. NFR *threshold* (Nociceptive flexion reflex threshold)

O NFR *threshold* ou limiar do reflexo de flexão nociceptivo (NFTS Painstracker, Berlim, Alemanha) é um reflexo espinhal polissináptico desencadeado após a ativação de aferentes nociceptivos das fibras A δ que conduzem à flexão do membro estimulado (membros posteriores) (Figura 5) (Ledowski, 2019; Rhudy & France, 2007). De forma a quantificar o limiar de reflexo, é realizada a monitorização por eletromiografia da atividade do músculo bíceps femoral durante a aplicação de diferentes intensidades de estimulação elétrica ao nível do nervo sural ipsilateral. O limiar nociceptivo individual é definido tendo em consideração a resposta observada e a intensidade de estimulação necessária para provocar o reflexo de flexão nociceptivo (Ledowski, 2019; Rhudy & France, 2007).

Em medicina humana, um estudo de Jakuscheit *et al.*, (2017a), mostrou que o limiar pode aumentar com o aumento dos níveis de analgesia e permitiu antecipar movimentos súbitos como resposta a um estímulo nociceptivo. No entanto, embora possua algum valor preditivo (0.63 [95% - intervalo confiança: 0.59-0.67]), continua a ser um valor baixo. Demonstrou ter um valor preditivo semelhante como resposta a estímulos nociceptivos sob anestésicos inalatórios (Von Dincklage *et al.*, 2010b) e anestesia intravenosa (Von Dincklage *et al.*, 2010a). Num outro estudo, o limiar de NFR foi medido no final da cirurgia após a extubação e mostrou ter um valor preditivo limitado para a dor no pós-operatório (Jakuscheit *et al.*, 2017b). Esta é uma ferramenta moderadamente conhecida em relação à pesquisa da dor, mas carece de estudos relativamente ao seu uso no perioperatório (Ledowski, 2019).

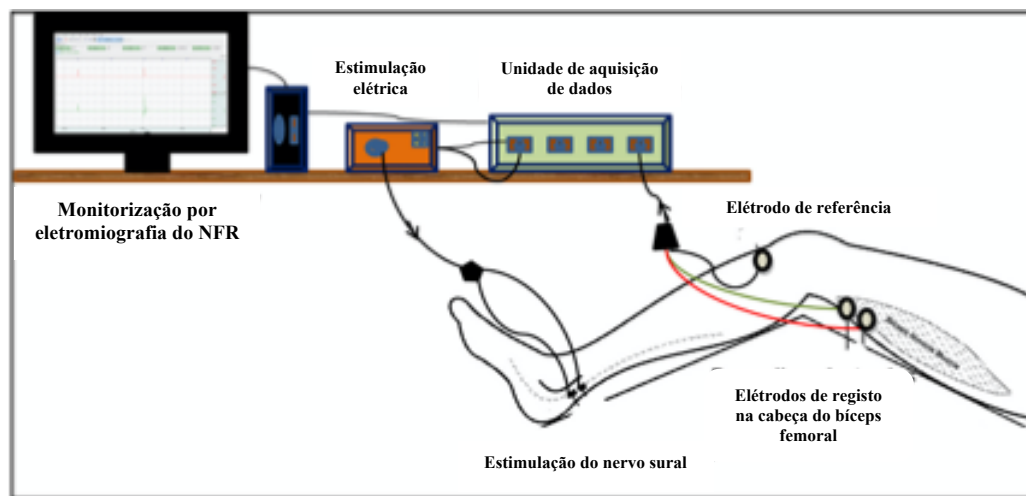


Figura 5 - Diagrama da monitorização realizada com base no limiar do reflexo de flexão nociceptivo (Adaptado de Tanwar *et al.*, 2019).

8.2. Sistemas de monitorização com base em dois parâmetros

8.2.1. qNOX *index*

O monitor utilizado na avaliação do qNOX *index*, o qCON (qCON 2000, Quantum Medical, Espanha), tem em conta dois parâmetros, nomeadamente, qCON, que reflete a profundidade anestésica, e o qNOX, que reflete a profundidade da analgesia. Os dados são recolhidos com recurso a eletromiografia (EMG) e eletroencefalografia (EEG), com valores entre os 0 e 99 (Jensen *et al.*, 2014).

O principal objetivo do qNOX é avaliar a probabilidade de ocorrer uma resposta (movimento) a um estímulo nociceptivo, em que valores < 40 , entre 40 e 60 ou > 60 , correspondem a uma probabilidade de ocorrência de estímulo nociceptivo, muito baixa, baixa ou alta, respetivamente (Jensen *et al.*, 2014; Ledowski, 2019).

O índice de qNOX foi capaz de prever o movimento como resposta à estimulação nociceptiva (Jensen *et al.*, 2014). Os valores de qNOX aumentaram rapidamente após suspensão da administração anestésica, o que propõe uma maior probabilidade de resposta à estimulação antes da recuperação completa da consciência (Melia *et al.*, 2017). No entanto, possui limitações relativamente à influência do uso de bloqueios analgésicos na EMG (Jensen *et al.*, 2014).

8.2.2. *Surgical pleth index (SPI)*

O *Surgical pleth index* (SPI) (GE Healthcare, Helsínquia, Finlândia) tem por base a avaliação da atividade simpática do sistema nervoso autónomo. O índice é calculado com base numa equação tendo em consideração o intervalo do batimento cardíaco e a amplitude da onda de pulso, por meio de fotopletismografia (pulsioxímetro), que tem a capacidade de medir alterações de volume microvascular nos tecidos (Figura 6) (De Jonckheere *et al.*, 2015; Ledowski *et al.*, 2019).

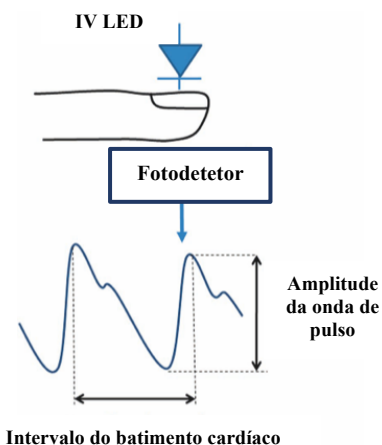


Figura 6 - Fotopletismografia e onda fotopletismográfica. Um LED infravermelho (IV) ilumina a pele e o fotodetetor mede as alterações da absorção de luz devido ao fluxo sanguíneo (Adaptado de De Jonckheere *et al.*, 2015).

O SPI fornece valores entre os 0 e 100, sendo que em procedimentos cirúrgicos, valores inferiores a 50, são indicativos de menor resposta ao stress/nociceção, e valores entre 20 e 50 indicam um nível de analgesia aceitável (Ledowski, Burke & Hruby, 2016).

De acordo com estudos realizados, o SPI diminuiu com a administração de remifentanil (Gruenewald *et al.*, 2009), e reduziu a utilização de opioides em humanos, antecipando o despertar e a extubação dos pacientes quando este foi utilizado para orientar a administração de opioides no intraoperatório (Bergmann *et al.*, 2013). No entanto, outro estudo demonstrou não ter vantagem como guia na administração de opioides comparativamente com as alterações hemodinâmicas (FC e PA) (Colombo *et al.*, 2015). Este método é influenciado por determinados fatores que estimulam a componente simpática do SNA, nomeadamente, hipotermia, hipovolémia e stress (Ilies *et al.*, 2010).

8.2.3. CARDEAN (*CARDiovascular DEpth of ANalgesia*)

O CARDEAN (Alpha-2, Lyon, França) baseia-se na supressão do barorreflexo cardíaco. A fisiologia deste reflexo consiste na diminuição da FC devido ao aumento da pressão arterial sistêmica (Rossi *et al.*, 2012). Quando ocorre estimulação nociceptiva, a atividade do SNA leva a um ligeiro aumento de pressão seguido ligeiro aumento da FC, que reflete a inibição do reflexo barorreflexo (Cividjian *et al.*, 2007; Rossi *et al.*, 2012; Ruíz-López *et al.*, 2020).

O CARDEAN é um método não invasivo que utiliza o método do oscilométrico e ECG (De Jonckheere *et al.*, 2015; Ruíz-López *et al.*, 2020). O intervalo de valores do índice é entre 0 e 100, em que valores superiores a 60 são indicadores de taquicardia e hipertensão (Ruíz-López *et al.*, 2020).

Um estudo de Rossi *et al.* (2012), avaliou a resposta do CARDEAN relativamente a diferentes concentrações de opioides, tendo este alterado no grupo com baixa dose de opioides, pelo contrário, não ocorreu alterações no grupo que recebeu concentrações de opioides mais elevadas. Um outro estudo concluiu que a combinação do ANI com o CARDEAN permitiu uma melhor avaliação da dor em pacientes conscientes com queimaduras (Papaioannou *et al.*, 2016).

8.3. Sistemas de monitorização com base em múltiplos parâmetros

8.3.1. Índice de nociceção (NOL, do inglês, *Nociception level*)

O índice de nociceção (NOL) (Medasense, Ramat Gan, Israel), é um método não invasivo, obtido por meio de um sensor colocado no dedo, semelhante ao pulsioxímetro, com valores entre os 0 e 100, com o intervalo ideal de valores entre 10-25 (Martini *et al.*, 2015; Ledowski, 2019). Este baseia-se na combinação de vários parâmetros, nomeadamente: FC, VFC, fotopletismografia, condutância da pele e derivações temporais (Edry, Recea, Dikust & Sessler, 2016; Martini *et al.*, 2015).

Estudos demonstraram que o índice de NOL consegue detetar estimulação nociceptiva ligeiramente melhor que as alterações hemodinâmicas (Bollag, Jelacic, Upegui, Wu & Richebe, 2018; Edry *et al.*, 2016).

9. Monitorização da Nociceção - Ferramentas Atuais em Medicina Veterinária

9.1. Atividade do tônus parassimpático (PTA, do inglês, *Parasympathetic Tone Activity*)

O monitor de PTA (MDoloris Medical Systems, França) é um método de monitorização não invasivo, equivalente ao monitor ANI utilizado em Medicina Humana. Este em particular pode ser utilizado em cães, gatos e cavalos (Ruíz-López *et al.*, 2020). O monitor avalia o tônus parassimpático com base na análise da VFC (Boselli, Bouvet, Bégou, Torkmani, & Allaouchiche, 2015; Logier *et al.*, 2010). Utiliza um sistema de três derivações por colocação de elétrodos de clip, e mede a VFC a partir da avaliação contínua do ECG (derivação II) (Ruíz-López *et al.*, 2020).

A análise da VFC é objetiva, não invasiva, e permite caracterizar a atividade do SNA (Barnaby *et al.*, 2002). Em situações de stress, como estimulação nociceptiva, ansiedade, lesão, entre outras, pode haver um desequilíbrio ao nível do SNA, e consequentemente, um aumento da prevalência do sistema nervoso simpático com diminuição da VFC (Tzelos, Blissitt & Clutton, 2015). Assim sendo, sob anestesia e estimulação cirúrgica, alterações do intervalo RR permitem avaliar a adequação da antinociceção (Jeanne *et al.*, 2012).

A VFC reflete as oscilações entre ciclos cardíacos consecutivos e possui duas componentes principais: as variações de baixa frequência (0.004-0.15 Hz), que refletem a ativação do sistema nervoso simpático e parassimpático, e as variações de alta frequência (0.15-0.50 Hz), que estão associadas a um predomínio da atividade parassimpática e que são influenciadas pela arritmia sinusal respiratória (Aguado *et al.*, 2020; Mansour *et al.*, 2017).

O monitor analisa a área sob a curva da componente de alta frequência, que como referido anteriormente, está exclusivamente relacionada com a atividade parassimpática e que representa a influência dos movimentos respiratórios na frequência cardíaca, conhecida como pela arritmia sinusal respiratória (Mansour *et al.*, 2017; Moral *et al.*, 2019). Em situações em que ocorre um predomínio do tônus parassimpático, a cada inspiração ocorre um breve aumento da FC e diminuição do intervalo RR, correspondente à arritmia sinusal respiratória, com a análise de RR filtrada, apresenta grande variabilidade. Pelo contrário, se diminui o tônus parassimpático, aumenta a FC e o efeito da respiração no intervalo RR pode ser utilizado para avaliar o tônus simpático, e por sua vez, avaliar o equilíbrio analgesia-nociceção (De Jonckheere *et al.*, 2015).

O monitor de PTA fornece valores entre 0 e 100, que traduzem o equilíbrio entre o tónus parassimpático e simpático. Valores perto dos 100 significam uma modulação parassimpática alta (baixo nível de stress e baixo nível de nocicepção) e valores perto do 0 significam modulação parassimpática extremamente baixa (alto nível de stress e alto nível de nocicepção) (Aguado *et al.*, 2020; Mansour *et al.*, 2017; Sabourdin *et al.*, 2013). Valores superiores a 50 indicam que o animal se encontra num plano anestésico adequado, pelo contrário, valores abaixo de 30 indicam resposta do sistema autónomo a estimulação nociceptiva (De Jonckheere *et al.*, 2015; Szental *et al.*, 2015).

De acordo com o estudo de Mansour *et al.* (2017), o PTA obteve um bom desempenho na avaliação do equilíbrio analgesia/nocicepção e conseguiu prever respostas hemodinâmicas em cães anestesiados com uma sensibilidade de 77% e especificidade de 72%. Um estudo realizado em suínos, demonstrou que o monitor teve a capacidade de reconhecer o nível de analgesia entre tratamentos e de otimizar a administração de analgesia (Leitão *et al.*, 2019). Em cães, demonstrou que o PTA teve um desempenho superior na deteção de estímulos de baixa intensidade em comparação com a FC e PA, no entanto, perante estímulos de alta intensidade a resposta hemodinâmica detetou mais rápido que o monitor PTA (Aguado *et al.*, 2020). Segundo Mansour *et al.* (2020), o índice PTA e a sua Δ PTA obtiveram um desempenho razoável na avaliação da nocicepção em cães anestesiados utilizando diferentes protocolos de pré-medicação. Um estudo realizado em cavalos, mostrou que os valores de PTA foram influenciados pelo estado de saúde do animal e a Δ PTA apresentou um desempenho aceitável na previsão de descidas de pressão arterial média (Mansour *et al.*, 2021). O índice de PTA demonstrou medir o conforto e analgesia no pós-operatório objetivamente, apresentando relação clínica com a escala de dor da universidade de Melbourne (Hernández-Avalos *et al.*, 2021). E recentemente, um estudo sugeriu o PTA como uma ferramenta interessante para avaliação do equilíbrio nocicepção/antinocicepção durante a castração em cães (Gavet *et al.*, 2022).

10. Objetivos

Os principais objetivos do presente estudo são os seguintes:

1. Avaliar a deteção de estimulação nociceptiva com base na variação do índice PTA no momento da incisão;

2. Comparar os valores de PTA com as alterações dos valores de FC e PA na detecção do estímulo nociceptivo;
3. Determinar valores de PTA indicativos de estimulação nociceptiva.

Material e Métodos

O presente estudo foi desenvolvido no AniCura Atlântico Hospital Veterinário – Mafra, no período compreendido entre setembro de 2022 a março de 2023. O projeto foi submetido à Comissão de Ética e Bem-Estar Animal da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona – Centro Universitário de Lisboa, tendo obtido um parecer favorável, assim como o consentimento informado por escrito por parte dos tutores – processo nº5-2023 (Anexo 1).

1. Amostra populacional

Para a amostra populacional foram selecionados 40 cães, submetidos a procedimentos cirúrgicos que envolveram incisão cutânea ou colocação de trocar laparoscópico, no entanto, 5 destes animais foram excluídos do estudo (Figura 7).

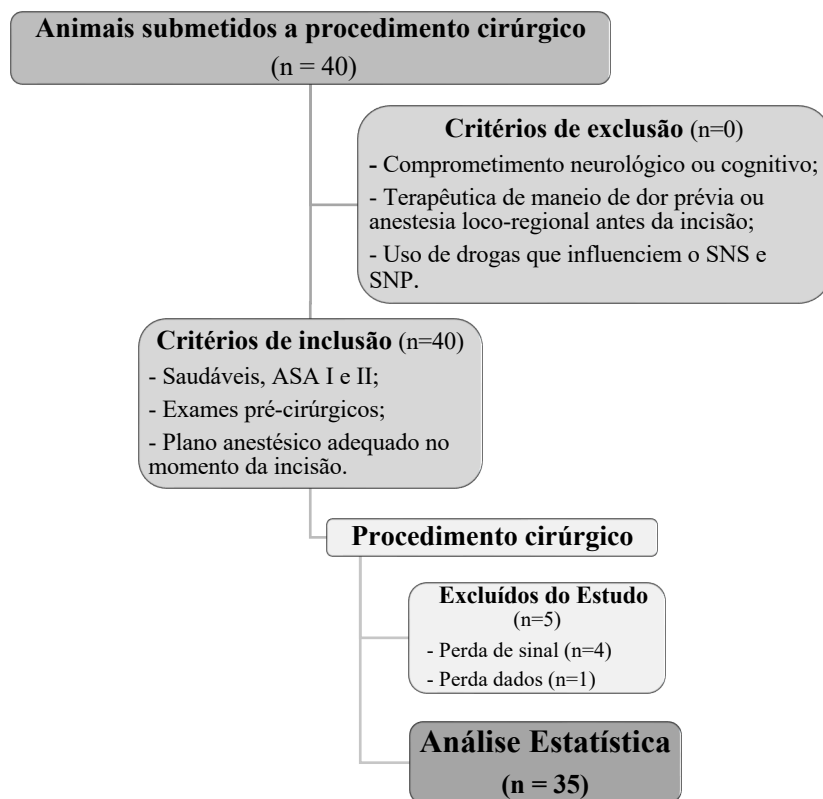


Figura 7 - Diagrama do estudo, avaliação da nocicepção intraoperatória pela monitorização do índice da atividade do tônus parassimpático, no momento da incisão, em cães. SNS, sistema nervoso simpático; SNP, sistema nervoso parassimpático; ASA, do inglês, *American Society of Anesthesiologists*.

2. Critérios de inclusão

Neste estudo foram selecionados animais submetidos a procedimentos cirúrgicos que envolveram incisão cutânea ou colocação de trocar laparoscópico, de acordo com os critérios de inclusão a seguir apresentados:

1. Animais saudáveis, com classificação de risco anestésico ASA (do inglês, *American Society of Anesthesiologists*) I e II;
2. Exames pré-cirúrgicos (exame físico e análises sanguíneas) dentro dos intervalos de referência;
3. No momento da incisão encontrar-se num plano anestésico adequado: ausência de reflexo palpebral, tônus mandibular ausente e rotação ventromedial do globo ocular.

3. Critérios de exclusão

Neste estudo não foram selecionados animais de acordo com os seguintes critérios de exclusão:

1. Comprometidos a nível neurológico ou cognitivo;
2. A realizar terapêutica de manejo de dor prévia ao dia da cirurgia ou realização de anestesia loco-regional antes da incisão;
3. Utilização de drogas que influenciem a ativação do sistema nervoso simpático e parassimpático, tais como, atropina, epinefrina, norepinefrina (Julien-Marsollier *et al.*, 2018).

4. Preparação do animal

Todos os animais presentes no estudo realizaram um jejum prévio de sólidos de 6 horas e o peso de cada animal foi registado no próprio dia do procedimento cirúrgico.

Antes do procedimento cirúrgico foi realizado um exame de estado geral – auscultação cardiorrespiratória, temperatura retal, membranas mucosas e tempo de repleção capilar (TRC). Foi realizada a colheita de sangue, para um tubo de EDTA (do inglês, *Ethylenediamine Tetraacetic Acid*) e para um tubo de heparina, para realização das seguintes análises pré-cirúrgicas:

- Hemograma completo;
- Análises bioquímicas séricas – albumina (ALB), alanina aminotransferase (ALT), creatinina (CREA), fosfatase alcalina (ALP), glucose (GLU), ureia (BUN) e proteínas totais (PT).

Na preparação de cada animal, foi colocado um cateter intravenoso (Introcan®, Braun, Melsungen, Alemanha) na veia cefálica de um dos membros torácicos, para fluidoterapia e para administração de fármacos anestésicos e analgésicos adicionais ou de drogas de emergência, em caso de necessidade. A colocação deste foi realizada em condições de assepsia, com recurso a solução aquosa de clorexidina a 1% e álcool etílico a 70%, em aplicações alternadas. Após colocação de cateter foi conectada a fluidoterapia com Lactato de Ringer (Lactato de Ringer Braun Vet, B. Braun Medical, Queluz de Baixo, Bracarena) administrado através de uma bomba infusora (BeneFusion VP1 Vet, Mindray®, Shenzhen, China).

4. Protocolo Anestésico

A pré-medicação foi feita com 5 µg/kg de dexmedetomidina intramuscular (IM) (Dexdomitor®, Orion Corporation, Espoo, Finlândia) e 0.3mg/kg metadona IM (Semfortan®, Eurovet Animal Health B.V., Bladel, Países Baixos). Foi realizada a pré-oxigenação, durante cerca de 2 a 3 minutos, com o auxílio de máscara de oxigénio e com uma fração inspirada de oxigénio (FiO₂) próxima de 40-50%.

A indução foi realizada com propofol a 1% (Lipuro®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemanha) a 2-4 mg/kg IV, dose-efeito. Após a indução e quando observado a ausência de reflexo palpebral, tônus mandibular ausente e da rotação ventromedial do globo ocular procedeu-se à intubação endotraqueal, com um tubo de tamanho adequado a cada animal.

A manutenção anestésica foi efetuada com isoflurano (Isoflurin®, Hifarmaxx, São Domingos de Rana, Portugal) entre 1 e 2%.

No final do procedimento cirúrgico, o isoflurano foi interrompido e a extubação do animal foi realizada assim que este começasse a demonstrar reflexo de deglutição.

5. Monitorização Anestésica

6.1. Monitorização clássica

A monitorização anestésica foi realizada com recurso a um monitor portátil multiparamétrico (uMEC12, Mindray®) incorporado numa máquina de anestesia (WATO EX-35 Vet, Mindray®). Os parâmetros vitais recolhidos pelo monitor ao longo de todo o procedimento cirúrgico, foram os seguintes:

- Monitorização do sistema respiratório: frequência respiratória (FR) e concentração de dióxido carbono expirado (EtCO₂) por capnografia, saturação de oxigénio da hemoglobina (SpO₂) através de um pulsioxímetro colocado na mucosa lingual do animal;
- Monitorização do sistema cardiovascular: FC e ritmo através eletrocardiograma (ECG), pressões arteriais não invasivas em milímetros de mercúrio (mmHg) através do método de oscilómetro por colocação de um *cuff* numa artéria periférica (membros torácicos) – pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM);
- Monitorização da temperatura corporal: medição da temperatura esofágica através de termómetro colocado no esófago.

6.2. Monitorização da atividade do tónus parassimpático

A monitorização da atividade do tónus parassimpático foi realizada através do monitor PTA (Mdoloris Medical Systems, Lille, França). Os clips dos elétrodos do monitor foram colocados numa prega cutânea, embebidos em álcool etílico, posicionados da seguinte forma - elétrodo vermelho e amarelo, na zona caudal ao nível do olecrânio no membro torácico direito e esquerdo, respetivamente, e elétrodo preto, na zona cranial sob os ligamentos patelares no membro pélvico direito (Mansour *et al.*, 2017).

Após a colocação dos clips, era realizada a configuração do monitor tendo em consideração a espécie e o peso individual de cada animal, tendo duas opções disponíveis, para peso inferior ou superior a 10 Kg. Assim que o monitor adquirisse bom sinal, emitia uma luz verde na zona superior do ecrã, e a partir desse momento era iniciada a projeção e recolha dos dados do índice de PTA.

6.1.1. Funcionamento do monitor

O monitor de PTA deteta as ondas R do complexo QRS a partir do ECG (250 Hz) e calcula cada intervalo RR com uma precisão de ± 4 ms. Os intervalos RR são filtrados em tempo real através de um algoritmo não linear que remove os artefactos que possam provocar medições imprecisas (Mansour *et al.*, 2017). De seguida são centrados na média, reamostrados a 8 Hz, normalizados e filtrados apenas nas variações de alta frequência (0.15-0.50 Hz), que corresponde exclusivamente à atividade parassimpática, como referido anteriormente. O sinal (energia) que resulta é traçado numa janela de 16 segundos, visível no monitor, e a área compreendida entre os máximos e mínimos é calculada (Mansour *et al.*, 2017; Aguado *et al.*, 2020). O tónus parassimpático é determinado a partir do cálculo da menor área sob a curva (AUCmin) de quatro janelas móveis consecutivas de 16 segundos. O índice de PTA é calculado como uma fração da superfície total da janela (0 a 100), pela seguinte fórmula: $PTA = [100 * (\alpha * AUCmin + \beta) / 12.8] * 100 / 161$, em que $\alpha=5.1$ e $\beta=1.2$. Os valores de α e o β foram determinados para fornecer consistência entre o efeito visual da influência da respiração no intervalo RR e o valor do índice de PTA. O coeficiente específico do cão é 100/161 (Mansour *et al.*, 2017; Aguado *et al.*, 2020).

O monitor exibe dois valores atualizados a cada segundo: o PTA instantâneo (PTAi), a amarelo, calculado a partir dos 54 valores de PTA obtidos anteriormente, e o PTA médio (PTAm), a laranja, calculado a partir dos 176 valores de PTA obtidos anteriormente (Figura 8) (Ruíz-López *et al.*, 2020).

A profundidade anestésica foi avaliada com base na observação dos seguintes sinais - ausência de reflexo palpebral, tónus mandibular ausente e rotação ventromedial do globo ocular.

Ao longo de todo o procedimento, a temperatura corporal dos animais foi mantida com o auxílio de manta térmica de aquecimento de ar convectivo (MA1200-EU, Mistral-Air®, Amersfoort, Países Baixos) de forma a evitar hipotermia intraoperatória.

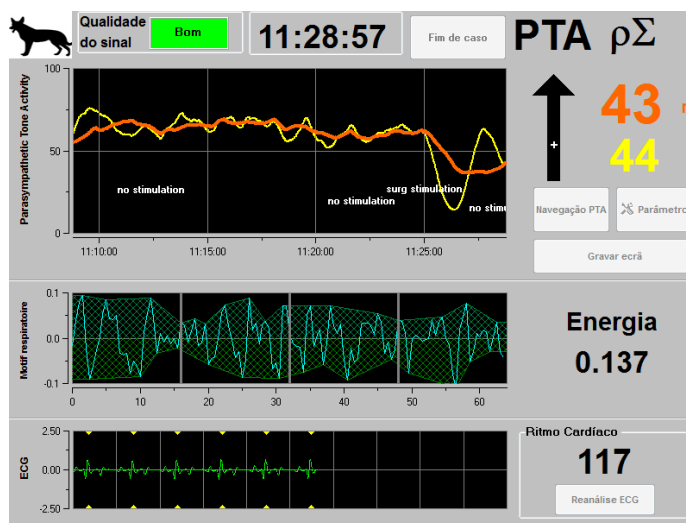


Figura 8 - Ecrã do monitor de PTA (MDoloris Medical Systems, França): PTA instantâneo, valores a amarelo e o PTA médio, valores a laranja (Original da autora).

6. Protocolo de Recolha de Dados

A recolha dos dados, foi realizada após a correta colocação dos elétrodos, a estabilização do monitor com bom sinal (luz verde) e concordância dos valores entre o monitor de PTA e o monitor portátil multiparamétrico. Estes foram recolhidos durante os cinco minutos antes e os cinco minutos após a incisão cutânea ou colocação de trocar laparoscópico. Os tempos de interesse cirúrgicos foram estabelecidos de forma a obter o registo dos seguintes parâmetros (Figura 9):

- Basal: valores basais obtidos antes do estímulo cirúrgico (incisão cutânea);
- Nadir pós-estímulo: valor mais baixo de PTA e valor máximo de FC após incisão;
- Pós-estímulo: estabilização dos valores após estimulação cirúrgica.

Os valores da PAM e da FC relacionados com o estímulo nociceptivo foram registados a cada minuto, com recurso ao monitor portátil anteriormente mencionado.

O registo dos valores de PTA foi realizado a cada segundo de forma contínua pelo monitor de PTA. Este forneceu dois valores, o valor instantâneo, que representa uma média móvel do PTA_i ao longo de 2 minutos e, o PTA_m, que é calculado com base numa média móvel ao longo de 4 minutos. A avaliação do PTA_i em qualquer ponto foi calculado com base na seguinte fórmula, $\Delta PTA = (PTA_i - PTA_m) / (PTA_m)$ (Julien-Marsollier *et al.*, 2018).

Um documento com o registo dos valores de PTA (PTAi e PTAm) e de FC obtidos a cada segundo durante o procedimento cirúrgico, era obtido após exportação dos dados do monitor do PTA.

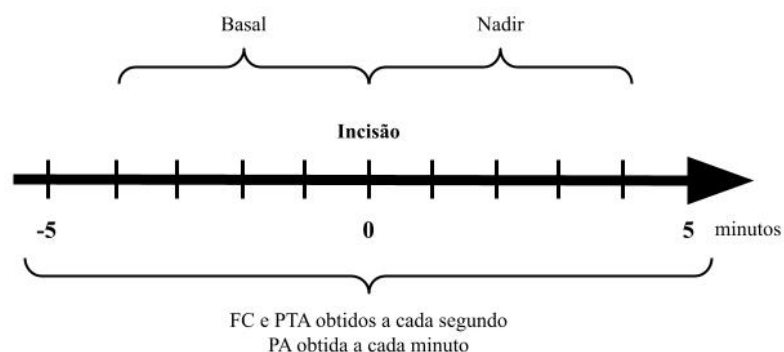


Figura 9 - Diagrama com os tempos cirúrgicos de interesse para registo dos seguintes parâmetros: Basal, valores antes de qualquer estímulo cirúrgico; Nadir, determinar o Nadir pós-estímulo, para o PTA e FC. PTA, atividade do tónus parassimpático; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial média (não invasiva).

7. Análise Estatística

A análise estatística do presente estudo foi elaborada com o auxílio do *Microsoft 365 Excel* (Microsoft Excel, Microsoft corporation, Washington, USA) e os dados recolhidos foram analisados através do software estatístico da IBM, o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 28.0 (IBM SPSS Statistics, IBM®, USA).

A avaliação do PTAi em qualquer ponto foi calculado com base na seguinte fórmula, Delta PTA = (PTAi-PTAm)/(PTAm) (Julien-Marsollier *et al.*, 2018).

A análise teve como objetivo fornecer uma visão geral das medidas de tendência central, tais como a média, e medidas de dispersão, como o desvio padrão, das variáveis em estudo. A estatística foi ainda complementada pela representação da distribuição dos dados através de gráficos *box plot*, contribuindo para uma interpretação mais completa dos resultados. Na análise do desempenho do índice de PTA na deteção de estímulo nociceptivo. A análise foi conduzida utilizando a característica operacional do recetor (ROC), onde foi calculado as áreas sob a curva, sensibilidade, especificidade e os seus respetivos intervalos de confiança a 95%. Determinou-se os valores dos parâmetros de PTA, considerando os verdadeiros positivos (presença de estímulo

nociceptivo, definido como incisão), e os verdadeiros negativos (ausência de estímulo nociceptivo, o início do procedimento, os valores basais).

Foi considerado uma precisão aceitável para a detecção estímulo nociceptivo, AUROC próximo de 0.75.

Consoante a resposta ao estímulo foram classificados como respondedores, ao PTA ou ao PTA e FC, e não respondedores (Tabela 2). No momento da incisão, foi considerada uma resposta positiva de PTA, quando ocorreu uma diminuição de pelo menos 20% relativamente ao valor basal, referidos neste estudo como respondedores (Aguado *et al.*, 2020; Mansour *et al.*, 2017). Uma resposta hemodinâmica foi definida aquando de um incremento de pelo menos 20% dos valores da FC e PA, comparativamente aos valores basais respetivos (Mansour *et al.*, 2017). Para a análise dos valores do estímulo nociceptivo com base na resposta do PTA, FC e PAM foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis*, uma vez que a amostra por grupo é reduzida. Este teste permite avaliar se existem diferenças globais entre grupos, e no caso de existirem diferenças significativas, foram utilizados testes de comparações múltiplas.

Para a análise do tempo de resposta nociceptiva do PTAi e FC foi utilizado o teste de *Mann-Whitney*.

Consideram-se estatisticamente significativas as diferenças entre médias cujo *p-value* do teste foi inferior ou igual a 0.05.

Tabela 2 - Critérios de classificação da resposta ao estímulo, entre respondedores e não-respondedores, considerando a atividade do tônus parassimpático (PTA), e parâmetros hemodinâmicos, frequência cardíaca (FC) e pressão arterial média (PAM).

Estímulo		Diminuição PTA	Aumento FC	Aumento PAM
Não-respondedores		Não	Não	Não
Respondedores	PTA	>20%	Não ou <20%	Não ou <20%
	PTA + FC	>20%	>20% FC e/ou PAM	

Resultados

1. Caracterização da amostra

A amostra populacional incluiu um total de 35 cães, de diferentes raças – *Labrador Retriever* (11%), *Bulldog Francês* (11%), *Yorkshire Terrier* (6%), *Golden Retriever* (6%), *Pastor Alemão* (6%), *Schnauzer* miniatura (3%), *Beagle* (3%), *Caniche* (3%), *Galgo* (3%), *Border collie* (3%), *Dogue de Bordéus* (3%), ou sem raça definida (42%). O peso corporal variou entre 3.70Kg e 54.00Kg, com uma média de pesos de 19.43 ± 11.47 Kg. Relativamente à classificação de risco anestésico ASA, 19 animais foram classificados como ASA I e 16 como ASA II. A faixa etária variou entre 1 e 14 anos de idade, com uma média de 8 anos. A análise demográfica e a respetiva comparação entre a população que respondeu (respondedores) com os não respondedores encontra-se na tabela 3. Com base na comparação entre a amostra populacional de respondedores e não-respondedores, não se constatou uma diferença considerável entre as duas.

Tabela 3 - Análise demográfica da amostra - Respondedores e Não-respondedores.

		Total	Respondedores (n=24)		Não-respondedores (n=11)
			PTA (n=13)	PTA + FC e PAM (n=11)	
Idade (anos)*		8 [1,14]	8 [1,13]	7 [1,13]	9 [1,14]
Peso (Kg)**		19.43±11.47	21.25±12.78	12.26±6.71	24.45±10.49
Sexo n (%)	MC	5 (14)	3 (23)	1 (9)	1 (9)
	MI	4 (11)	1 (8)	2 (19)	1 (9)
	FE	16 (46)	6 (46)	4 (36)	6 (55)
	FI	10 (29)	3 (23)	4 (36)	3 (27)
ASA n (%)	I	19 (54)	6 (46)	6 (54)	7 (64)
	II	16 (46)	7 (54)	5 (46)	4 (36)
Cirurgia n (%)	Laparoscópica	9 (26)	4 (31)	2 (18)	3 (27)
	Laparotomia	11 (31)	4 (31)	5 (46)	2 (18)
	Cutânea	13 (37)	4 (31)	3 (27)	6 (55)
	Cabeça/Pescoço	2 (6)	1 (7)	1 (9)	0 (0)

PTA, atividade do tónus parassimpático; FC, frequência cardíaca; MC, macho castrado; MI, macho inteiro; FE, fêmea esterilizada; FI, fêmea inteira; ASA, do inglês, *American Society of Anesthesiologists*; n, frequência absoluta. Dados expressos em *média[intervalo] **média ± desvio-padrão

2. Análise dos valores de PTA em relação ao estímulo nociceptivo

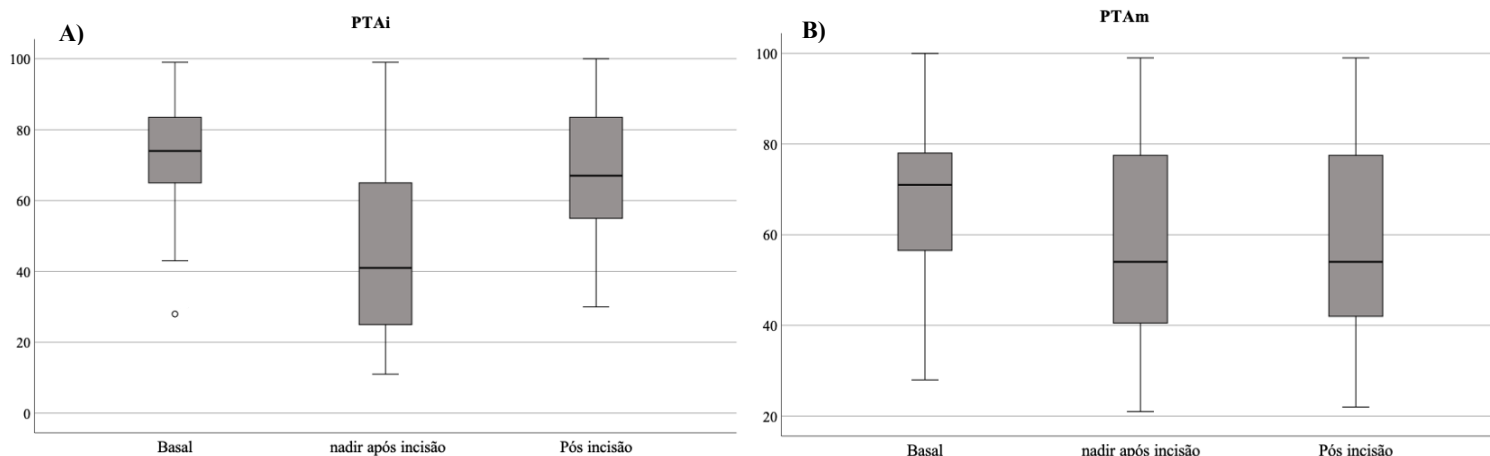
Na tabela 4 encontram-se os parâmetros registados e os tempos cirúrgicos de interesse (basal, nadir após incisão e pós incisão) durante a incisão cirúrgica. Com base na análise da tabela 4, é possível constatar que de modo geral todos os parâmetros de PTA diminuíram após estimulação nociceptiva.

Tabela 4 - Análise dos parâmetros de PTA, FC e PAM durante os tempos cirúrgicos de interesse – basal, nadir após incisão e pós incisão.

Parâmetros	PTAi	PTAm	Delta PTA	FC	PAM
Basal	72.69±16.64	67.91±19.21	0.098±0.18	79.63±21.57	70.58±14.72
Nadir após incisão	45.57±25.58	57.94±21.86	-0.27±0.20	96.06±34.97	75.03±16.46
Pós incisão	68.83±17.96	58.97±21.58	0.22±0.2047	78.43±22.61	71.27±16.17

PTA, atividade do tônus parassimpático; PTAi, PTA instantâneo; PTAm, PTA médio; Delta PTA = PTAi-PTAm/PTAm; FC, frequência cardíaca; PAM, pressão arterial média. Dados expressos em média ± desvio-padrão.

Na figura 10, encontram-se os gráficos de distribuição para cada parâmetro de PTA avaliado (A), B) e C)), e os respectivos tempos cirúrgicos de interesse em relação ao estímulo nociceptivo.



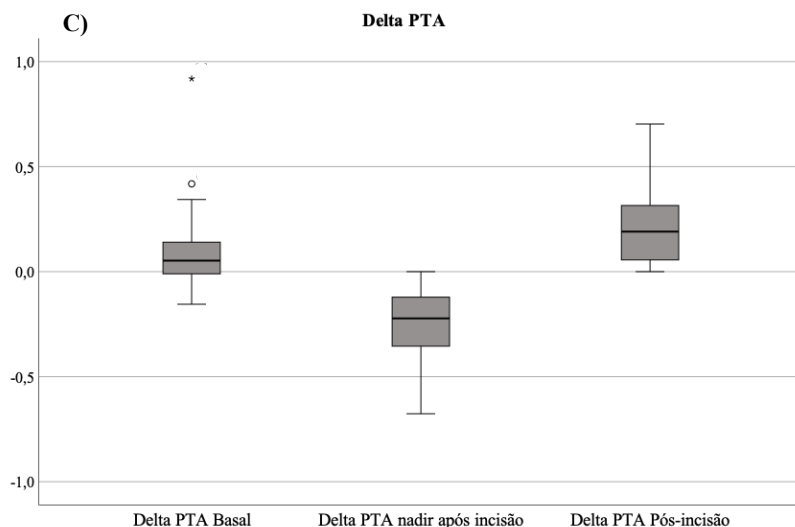


Figura 10 – Gráficos de distribuição com os tempos cirúrgicos de interesse (basal, nadir pós incisão, pós incisão) para os parâmetros de PTA - A) PTAi, B) PTAm e C) Delta PTA = $PTAi - PTAm / PTAm$. °, representam *outliers*.

2.1. Desempenho do índice de PTA na detecção de estímulo nociceptivo

De acordo com a análise da área sob a curva de ROC – AUROC, os parâmetros de PTAi e Delta PTA obtiveram um desempenho superior comparativamente com o PTAm, como é possível constatar pelos gráficos A), B) e C) da figura 11 e os parâmetros analisados presentes na tabela 5. Na tabela 5, estão também apresentadas a sensibilidade e especificidade para cada parâmetro de PTA.

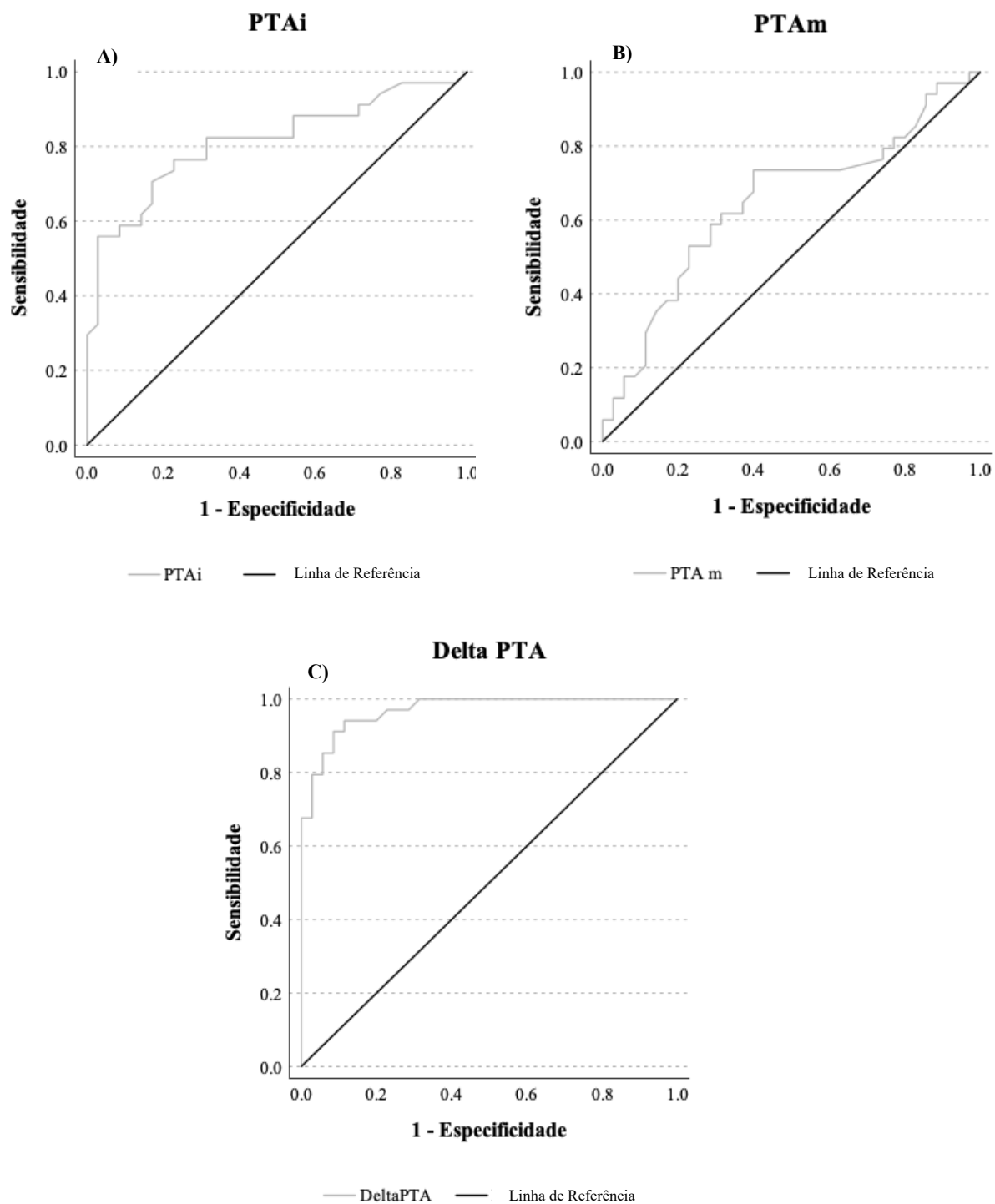


Figura 11 - Curvas de ROC para os seguintes parâmetros de PTA:
A) PTAi, B) PTAm e C) Delta PTA.

Tabela 5 - Tabela com os valores de AUROC, sensibilidade e especificidade para os parâmetros de PTAi, PTAm e Delta PTA.

Parâmetros	AUROC	Cutoff	Sensibilidade	Especificidade
PTAi	0.813 (0.708–0.917)	63.50	0.765	0.771
PTAm	0.648 (0.516–0.781)	68.50	0.735	0.600
Delta PTA	0.979 (0.938–1.002)	0.0236	0.941	0.886

AUROC, análise da área sob a curva característica operacional do recetor; PTA, atividade do tônus parassimpático; PTAi, PTA instantâneo; PTAm, PTA médio. AUROC (limite inferior, limite superior) - (intervalo de confiança de 95%).

3. Análise dos valores do estímulo nociceptivo com base na resposta do PTA, FC e PAM

Em 24 (69%) animais, os valores de PTA diminuíram após estimulação nociceptiva (incisão cutânea). Destes 24 respondedores, 13 (37%) apresentaram apenas diminuição relativamente aos valores de PTA e 11 (32%) animais apresentaram diminuição de pelo menos 20% dos valores de PTA e um aumento de pelo menos 20% da frequência cardíaca. Os valores mantiveram-se inalterados em 11 (31%) animais, não havendo resposta ao estímulo nociceptivo (não-respondedores) (classificação de acordo com a tabela 2 apresentada anteriormente).

No gráfico 7, está representado o gráfico de distribuição relativamente à resposta do PTA, do grupo de não respondedores, dos respondedores ao PTA e respondedores ao PTA e FC.

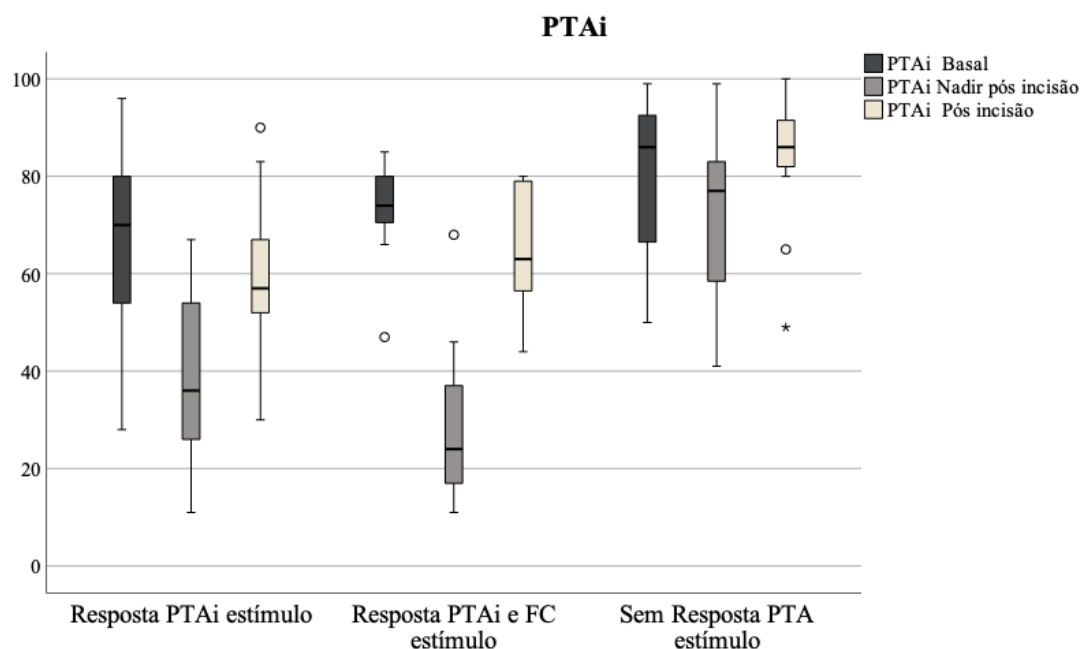


Gráfico 7 – Gráfico de distribuição: Distribuição dos valores com base na resposta do PTA e dos respectivos tempos cirúrgicos de interesse. °, representam *outliers*.

Na tabela 6, está apresentada a análise comparativa entre os diferentes grupos.

Após a análise comparativa dos dados, entre o grupo de não respondedores com os respondedores apenas ao PTA, e entre, o grupo dos não respondedores com os respondedores ao PTA e FC, ambos apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value} = 0.000$). No entanto, entre os respondedores ao PTA e respondedores ao PTA e FC, no momento do nadir após incisão, estes não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value} = 0.958$).

Tabela 6 – Análise comparativa entre respondedores e não respondedores.

Parâmetros	Não respondedores	Respondedores	
		PTA	PTA + FC
PTAi Basal	80.00±16.77	66.23±19.18	73.00±10.28
PTAi Nadir após incisão	72.27±17.54	36.77±19.28	29.27±17.14
PTAi após incisão	83.18±14.55	59.46±17.33	65.55±13.13

PTA, atividade do tônus parassimpático; PTAi, PTA instantâneo; FC, frequência cardíaca.
Dados expressos em média ± desvio-padrão.

4. Análise do tempo de resposta nociceptiva

Na tabela 7, encontra-se a análise relativamente ao tempo de resposta nociceptiva, ou seja, o período entre o momento da incisão (estímulo nociceptivo) até ao nadir para o parâmetro de PTAi, e até ao ponto máximo da FC, apresentado em média $\pm$ desvio-padrão. Para os dois parâmetros verificaram-se diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value} = 0.008$).

Tabela 7 – Análise do tempo de resposta nociceptiva do PTAi e frequência cardíaca, relativamente ao estímulo nociceptivo.

Tempo incisão – nadir (segundos)		
PTAi	FC	<i>p-value</i>
85.36 $\pm$ 42.09	51.82 $\pm$ 45.82	0.008

PTA, atividade do tônus parassimpático; PTAi, PTA instantâneo; FC, frequência cardíaca. Dados expressos em média $\pm$ desvio-padrão.

Discussão

Um dos desafios da medicina humana e veterinária é a monitorização da nocicepção/antinocicepção durante a anestesia. Geralmente, é realizada tendo em consideração o aumento FC e PA (Mansour *et al.*, 2017). No entanto, estes parâmetros vitais não são específicos de estimulação nociceptiva e podem ser influenciados por outros fatores (Aguado *et al.*, 2020; Ruíz-López *et al.*, 2020).

Considerando estas dificuldades e os avanços alcançados na medicina humana, surgiu o índice de PTA. Este é um método de monitorização não invasivo, adaptado do monitor ANI utilizado em medicina humana (Ruíz-López *et al.*, 2020). O monitor avalia o tónus parassimpático com base na análise quantitativa e qualitativa da VFC (Boselli *et al.*, 2015; Logier *et al.*, 2010). E pretende avaliar o equilíbrio entre a componente simpática e parassimpática do SNA através da medição do tónus parassimpático relativo. A avaliação deste equilíbrio em ambiente intraoperatório com estimulação nociceptiva pode refletir o equilíbrio entre analgesia/nocicepção (Aguado *et al.*, 2020; Mansour *et al.*, 2017).

Na anestesia são utilizados diariamente diferentes protocolos, incluindo opioides, agonistas alfa-2, entre outros. Estas drogas afetam o SNA, e por isso, podem influenciar o desempenho do monitor de PTA (Mansour *et al.*, 2020). Neste estudo a pré-medicação foi realizada com dexmedetomidina, tratando-se de um agonista alfa-2, pode ter influência no índice de PTA, diminuindo o seu desempenho, pelo seu efeito no equilíbrio simpático-vagal (Mansour *et al.*, 2020). No entanto, o principal propósito deste estudo foi a avaliação do desempenho deste monitor na prática clínica diária em que os agonistas alfa-2 são fármacos comumente utilizados.

Relativamente à variação do índice de PTA perante o estímulo nociceptivo, ocorreu uma diminuição dos valores (Tabela 4), coincidindo com estudos realizados anteriormente em medicina veterinária (Aguado *et al.*, 2020; Gavet *et al.*, 2022; Mansour *et al.*, 2017), e em medicina humana, com o monitor equivalente, o ANI (Boselli *et al.*, 2016).

A incisão cutânea foi selecionada como o evento de estimulação nociceptivo pelo seu grau de intensidade semelhante e pela baixa influência do cirurgião, de forma a obter uma padronização da intensidade do estímulo. No entanto, alguns animais não apresentaram qualquer resposta

hemodinâmica, o que pode ser justificado por estimulação insuficiente, e por o animal já se encontrar sob o efeito de analgésicos (Gavet *et al.*, 2022; Julien-Marsollier *et al.*, 2018).

De acordo com os resultados obtidos, os parâmetros de PTA apresentaram um bom desempenho na detecção de estimulação nociceptiva, o que vai ao encontro de estudos realizados anteriormente (Gavet *et al.*, 2022; Mansour *et al.*, 2017; Mansour *et al.*, 2020). No entanto, o PTAi (AUC = 0.813) e Delta PTA (AUC = 0.979) obtiveram um desempenho superior comparativamente com o PTAm (AUC = 0.648) (Figura 11) (Tabela 5). No estudo de Julien-Marsollier *et al.* (2018), de medicina humana, utilizando o monitor ANI, não se verificou esta diferença entre os parâmetros de ANIi, ANIm e ANI Delta, em que todos os parâmetros tiveram um AUC próximo de 0.75, para a detecção de estimulação nociceptiva. No estudo de Mansour *et al.* (2017), a Δ PTA teve um bom desempenho na detecção de estímulo nociceptivo com um AUCROC [IC 95%] de 0.80 (0.71-0.88), p -value < 0.05, com sensibilidade de 77% e especificidade de 72%. No estudo de Gavet *et al.* (2022), os principais resultados foram uma diminuição do PTAm e PTAi na presença de alterações hemodinâmicas durante estimulação nociceptiva, e um aumento do índice de PTA após resgate analgésico. Tendo a Δ PTAi demonstrado um bom desempenho na detecção de estimulação nociceptiva com uma AUC de 0.70 (0.57-0.82), mas um menor desempenho por parte do Δ PTAm com uma AUC de 0.63 (0.51-0.65), não sendo também clinicamente relevante.

Relativamente à sensibilidade e especificidade, os parâmetros de PTAi (76.5% e 77.1%) e Delta PTA (94.1% e 88.6%) demonstraram ser superiores ao PTAm (73.5% e 60%). Estes resultados estão de acordo com o estudo de Julien-Marsollier *et al.* (2018), de medicina humana, para o ANIi e Delta ANI, e também com o estudo de Gavet *et al.* (2022), em que o Δ PTAi e o Δ PTAm obtiveram uma sensibilidade de 68% e 74%, respetivamente, e especificidade de 74% e 57%, respetivamente.

Em medicina humana, sob anestesia, o intervalo de valores de ANI ideal, varia entre 50-70 (Sabourdin *et al.*, 2013). Valores inferiores estão associados a analgesia inadequada, enquanto valores superiores são sugestivos de sobredosagem de opioides (Aguado *et al.*, 2020). Com base nos resultados do presente estudo, valores de PTA inferiores a 63 pareceram ser indicativos de estimulação nociceptiva.

Em modo geral, o PTAi apresentou uma variação mais rápida relativamente ao PTAm, o mesmo se verificou no estudo de Aguado *et al.* (2020), e no estudo de humana de Julien-Marsollier *et al.* (2018), em que o ANIi demonstrou ser mais reativo que o ANIm.

No presente estudo, dos 24 animais respondedores com alteração dos valores de PTA ($\leq 20\%$ em relação aos valores PTA basais), apenas 11 apresentaram também alterações cardiovasculares clinicamente observáveis. O mesmo se concluiu no estudo de Aguado *et al.* (2020), em que a monitorização com índice de PTA mostrou ser mais eficiente na deteção de estímulos de baixa intensidade comparativamente com os que provocaram alterações cardiovasculares óbvias. Desta forma, a monitorização com o auxílio do índice de PTA, permite uma monitorização mais eficaz perante estímulos nociceptivos permitindo a titulação eficaz de fármacos analgésicos (Aguado *et al.*, 2020). Sendo relevante na manutenção da estabilidade anestésica permitindo uma maior qualidade e rápida recuperação (Lena *et al.*, 2008), uma diminuição da dor crónica pós-cirúrgica (Reddi & Curran, 2014) e diminuição da morbilidade e mortalidade (Pöpping *et al.*, 2014).

Relativamente à análise comparativa deste estudo, entre o grupo de respondedores ao PTA e o grupo de respondedores ao PTA e FC, no momento do nadir após incisão, verificou-se que não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value} = 0.958$) (Tabela 6). Sendo assim, o índice de PTA não tem a capacidade de diferenciar diferentes graus de estimulação nociceptiva. Isto também se verificou no estudo de Aguado *et al.* (2020), em que a resposta do PTAi foi independente da intensidade do estímulo.

Em relação aos animais que demonstraram resposta hemodinâmica ($\geq 20\%$ da FC relativamente ao valor basal). O tempo de resposta nociceptiva do PTAi (85.36 segundos) foi superior comparativamente ao tempo de resposta da FC (51.82 segundos). No estudo de Julien-Marsollier *et al.* (2018), em medicina humana, o ANIi teve um tempo de resposta de 80 segundos, semelhante ao tempo de resposta do presente estudo. No entanto, no estudo de medicina humana, não foi realizada a comparação entre os tempos de resposta da FC e ANI, apenas foi realizada a comparação entre os diferentes parâmetros de ANI. Em que concluíram que o ANIm (200 segundos) teve um tempo de resposta superior ao Delta ANI (70 segundos) e ANIi (80 segundos). No estudo de Aguado *et al.* (2020), relativamente a estímulos nociceptivos de alta intensidade, a

deteção da resposta hemodinâmica foi mais rápida (22 segundos) comparativamente com alterações do PTAi (28 segundos), e o nadir ocorreu aos 72 segundos.

O presente estudo revelou algumas limitações. Uma elevada variabilidade da amostra, constituída por animais de diferentes raças, pesos, idades, e ainda, com atividade do sistema nervoso autónomo potencialmente diferentes (Mansour *et al.*, 2020). Durante o procedimento cirúrgico, de forma a facilitar a implementação do protocolo em contexto hospitalar, a medição da pressão arterial foi realizada de forma não invasiva, de minuto a minuto, o que impossibilitou a obtenção de valores precisos comparativamente ao método invasivo, e possivelmente, impossibilitou a deteção de alterações relevantes em resposta ao estímulo nociceptivo (Aguado *et al.*, 2020; Mansour *et al.*, 2020). O método de medição invasivo é considerado o *gold standard* para medição da PA. Métodos invasivos foram comparados com medições não invasivas em cães anestesiados, segundo os resultados estes últimos mostraram baixa exatidão e/ou precisão, especialmente em estados de hipertensão e hipotensão, embora estudos indiquem resultados satisfatórios em situações em que as pressões permanecem normais ou em casos de hipotensão (Seliškar, Zrimšek, Sredenšek, & Petrič, 2013). Por se tratar de um método de monitorização intermitente, curtos períodos de hipotensão podem ser negligenciados, assim como superestimação e subestimação, de valores baixos e elevados, respetivamente (Vacas & Cannesson, 2019). As diretrizes do ACVIM (*American College of Veterinary Internal Medicine*) têm sido utilizadas para estudos comparativos em cães e gatos, e desde 2004 foram publicados 11 estudos dos quais apenas 3 relataram uma boa concordância entre a obtenção de pressões pelo método invasivo e não invasivo em cães (da Cunha *et al.*, 2016).

O próprio monitor de PTA apresentou limitações de funcionamento o que dificultou a recolha de dados durante os procedimentos cirúrgicos. O monitor revelou ser muito sensível a qualquer contacto perdendo facilmente a qualidade do sinal obtido, quer em o contacto com manta de aquecimento, com os fios e os próprios elétrodos de ECG, com os panos de campo e em animais com pelagem mais densa.

Conclusão

A monitorização clássica, baseada nos parâmetros hemodinâmicos, apesar de ser o *gold standard*, acaba por não ser suficiente para a avaliação da nocicepção, especialmente por ser influenciada por outros fatores. Deste modo, o complemento com o índice de PTA é uma mais-valia no auxílio da monitorização da nocicepção no intraoperatório.

A medição da pressão arterial pelo método não invasivo continua a comprometer muitas vezes a fiabilidade dos valores obtidos, sobretudo em situações de alterações hemodinâmicas, como hipotensão e hipertensão.

O presente estudo demonstrou que o monitor de PTA possui a capacidade de detetar estímulos nociceptivos, especialmente os parâmetros de PTAi e Delta PTA, que apresentaram um valor de diagnóstico em prever estímulos nociceptivos no intraoperatório. Embora possua limitações, trata-se de uma ferramenta útil na monitorização da nocicepção em contexto hospitalar em complemento com a monitorização clássica.

Futuramente, é essencial o desenvolvimento de novos estudos tendo em consideração as condições em contexto hospitalar e os protocolos anestésicos comumente utilizados, ponderando a diversidade de pacientes na medicina veterinária de forma a avaliar o desempenho do monitor de PTA em condições clínicas reais.

Referências bibliográficas

- Aguado, D., Bustamante, R., García-Sanz, V., González-Blanco, P., & Gómez de Segura, I. A. (2020). Efficacy of the Parasympathetic Tone Activity monitor to assess nociception in healthy dogs anaesthetized with propofol and sevoflurane. *Vet Anaesth Analg*, 47(1), 103–110.
- Bantel, C., & Trapp, S. (2011). The role of the autonomic nervous system in acute surgical pain processing - What do we know? *Anaesthesia*, 66(7), 541-544.
- Barnaby, D., Ferrick, K., Kaplan, D.T., Shah, S., Bijur, P., & Gallagher, E. J. (2002). Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med*, 9(7), 661-670.
- Baron, R., Levine, J. D., & Fields, H. L. (1999). Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain. *Muscle Nerve*, 22(6), 678-695.
- Bell, A. (2018). The neurobiology of acute pain. *Vet J*, 237, 55–62.
- Bellocchi, C., Carandina, A., Montinaro, B., Targetti, E., Furlan, L., Rodrigues, G.D., ... & Montano, N. (2022). The Interplay between Autonomic Nervous System and Inflammation across Systemic Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*, 23(5).
- Bergmann, I., Göhner, A., Crozier, T.A., Hesjedal, B., Wiese, C. H., Popov, A.F., ... & Hinz, J.M. (2013). Surgical pleth index-guided remifentanil administration reduces remifentanil and propofol consumption and shortens recovery times in outpatient anaesthesia. *Br J Anaesth*, 110(4), 622-628.
- Bollag, L., Jelacic, S., Delgado Upegui, C., Wu, C., & Richebe, P. (2018). The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. *F1000Res*, 7(875).
- Boselli, E., Bouvet, L., Bégou, G., Dabouz, R., Davidson, J., Deloste, J.Y., ... & Allaouchiche, B. (2014). Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: A prospective observational study. *Br J Anaesth*, 112(4), 715-721.
- Boselli, E., Bouvet, L., Bégou, G., Torkmani, S., & Allaouchiche, B. (2015). Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy

- using Analgesia/Nociception Index (ANI): A prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*, 81(3), 288-297.
- Boselli, E., Daniela-Ionescu, M., Bégou, G., Bouvet, L., Dabouz, R., Magnin, C., & Allaouchiche, B. (2013). Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*, 111(3), 453-459.
- Boselli, E., & Jeanne, M. (2014). Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain. *Br J Anaesth*, 112(5), 936-937.
- Boselli, E., Logier, R., Bouvet, L., & Allaouchiche, B. (2016). Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *J Clin Monit Comput*, 30(6), 977-984.
- Chanques, G., Tarri, T., Ride, A., Prades, A., De Jong, A., Carr, J. ... & Jaber, S. (2017). Analgesia nociception index for the assessment of pain in critically ill patients: A diagnostic accuracy study. *Br J Anaesth*, 119(4), 812-820.
- Cividjian, A., Martinez, J.Y., Combourieu, E., Precloux, P., Beraud, A.M., Rochette, Y., ... & Quintin, L. (2007). Beat-by-beat cardiovascular index to predict unexpected intraoperative movement in anesthetized unparalyzed patients: A retrospective analysis. *J Clin Monit Comput*, 21(2), 91-101.
- Cividjian, A., Petitjeans, F., Liu, N., Ghignone, M., de Kock, M., & Quintin, L. (2017). Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. In *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 31(4), 445-467.
- Colombo, R., Raimondi, F., Rech, R., Castelli, A., Fossali, T., Marchi, A., ... & Guzzetti, S. (2015). Surgical Pleth Index guided analgesia blunts the intraoperative sympathetic response to laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anesthesiol*, 81(8), 183-189.
- Constant, I., Nghe, M.C., Boudet, L., Berniere, J., Schraye, S., Seeman, R., & Murat, I. (2006). Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: A more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *Br J Anaesth*, 96(5), 613-619.
- Constant, I., & Sabourdin, N. (2015). Monitoring depth of anesthesia: From consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth*, 25(1), 73-82.

- da Cunha, A. F., Ramos, S. J., Domingues, M., Beaufrère, H., Shelby, A., Stout, R., & Acierno, M. J. (2016). Agreement between two oscillometric blood pressure technologies and invasively measured arterial pressure in the dog. *Vet Anaesth Analg*, 43(2), 199-203.
- de Grauw, J.C., van de Lest, C.H.A., & van Weeren, P.R. (2009). Inflammatory mediators and cartilage biomarkers in synovial fluid after a single inflammatory insult: A longitudinal experimental study. *Arthritis Res Ther*, 11(2).
- De Jonckheere, J., Bonhomme, V., Jeanne, M., Boselli, E., Gruenewald, M., Logier, R., & Richebé, P. (2015). Physiological Signal Processing for Individualized Anti-nociception Management During General Anesthesia: a Review. *In Yearb Med Inform*, 10(1), 95-101.
- Dyurich, M.M., & Nuñez, C.R. (2020, setembro). Monitor de tono parasimpático (PTA) una eficaz y precisa alternativa para la predicción, manejo y monitoreo del dolor en perros y gatos. *Revista Clínica de Anestesia Veterinaria*, 21, 11–20.
- Edry, R., Recea, V., Dikust, Y., & Sessler, D. I. (2016). Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. *Anesthesiology*, 125(1), 193-203.
- Funcke, S., Sauerlaender, S., Pinnschmidt, H.O., Saugel, B., Bremer, K., Reuter, D.A., & Nitzschke, R. (2017). Validation of innovative techniques for monitoring nociception during general anesthesia: A clinical study using tetanic and intracutaneous electrical stimulation. *Anesthesiology*, 127(2), 272-283.
- Gan, T. J. (2017). Poorly controlled postoperative pain: Prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*, 10, 2287-2298.
- Gavet, M., Cardinali, M., Sentenac, J., Bernady, A., Conde Ruiz, C., Allaouchiche, B., & Junot, S. (2022). Evaluation of the nociception–antinociception balance using the Parasympathetic Tone Activity index in dogs anaesthetized for castration. *Vet Anaesth Analg*, 49(6), 597-607.
- Gigante, A., Rosato, E., Liberatori, M., Barbano, B., Cianci, R., Gasperini, M.L., ... & Tubani, L. (2014). Autonomic dysfunction in patients with systemic sclerosis: Correlation with intrarenal arterial stiffness. *Int J Cardiol*, 177(2), 578-580.
- Gruenewald, M., & Ilies, C. (2013). Monitoring the nociception-anti-nociception balance. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 27(2), 235-247.

- Gruenewald, M., Ilies, C., Herz, J., Schoenherr, T., Fudickar, A., Höcker, J., & Bein, B. (2013). Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth*, 110(6), 1024-1030.
- Gruenewald, M., Meybohm, P., Ilies, C., Höcker, J., Hanss, R., Scholz, J., & Bein, B. (2009). Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 103(4), 586-593.
- Gutierrez-Blanco, E., Victoria-Mora, J.M., Ibancovich-Camarillo, J.A., Sauri-Arceo, C.H., Bolio-González, M.E., Acevedo-Arcique, C.M., ... & Steagall, P.V.M. (2013). Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 40(6), 599-609.
- Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., ... & Olmos-Hernandez, A. (2019). Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *Int J Vet Sci Med*, 7(1), 43–54.
- Hernández-Avalos, I., Valverde, A., Ibancovich-Camarillo, J.A., Sánchez-Aparicio, P., Recillas-Morales, S., Rodríguez-Velázquez, D., ... & Acevedo-Arcique, C.M. (2021). Clinical use of the parasympathetic tone activity index as a measurement of postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Vet Res*, 65(1), 117-123.
- Hirose, M., Okutani, H., Hashimoto, K., Ueki, R., Shimode, N., Kariya, N., ... & Tatara, T. (2022). Intraoperative Assessment of Surgical Stress Response Using Nociception Monitor under General Anesthesia and Postoperative Complications: A Narrative Review. *J Clin Med*, 11(20).
- Ilies, C., Gruenewald, M., Ludwigs, J., Thee, C., Höcker, J., Hanss, R., ... & Bein, B. (2010). Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 105(4), 433-537.
- Jakuscheit, A., Posch, M.J., Gkaitatzis, S., Neumark, L., Hackbarth, M., Schneider, M., ... & von Dincklage, F. (2017). Utility of nociceptive flexion reflex threshold and bispectral index to predict movement responses under propofol anaesthesia. *Somatosens Mot Res*, 34(2) 139-144.
- Jakuscheit, A., Weth, J., Lichtner, G., Jurth, C., Rehberg, B., & Von Dincklage, F. (2017). Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed

- extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 34(5), 297-305.
- Jeanne, M., Clément, C., De Jonckheere, J., Logier, R., & Tavernier, B. (2012). Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*, 26(4), 289-294.
- Jensen, E.W., Valencia, J.F., López, A., Anglada, T., Agustí, M., Ramos, Y., ... & Gambus, P. (2014). Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58(8), 933-941.
- Julien-Marsollier, F., Rachdi, K., Caballero, M. J., Ayanmanesh, F., Vacher, T., Horlin, A. L., ... & Dahmani, S. (2018). Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *Br J Anaesth*, 121(2), 462–468.
- Klein, B.G., & Cunningham, J.G. (2013). Neurophysiology. In B.G. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology* (5th ed., pp. 48–101). St. Louis, Missouri: ELSEVIER.
- Kommula, L.K., Bansal, S., & Umamaheswara Rao, G.S. (2019). Analgesia Nociception Index Monitoring during Supratentorial Craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 31(1), 57-61.
- Koopman, F.A., van Maanen, M.A., Vervoordeldonk, M.J., & Tak, P.P. (2017). Balancing the autonomic nervous system to reduce inflammation in rheumatoid arthritis. *J Intern Med*, 282(1), 64-75.
- Kox, M., & Pickkers, P. (2015). Modulation of the Innate Immune Response through the Vagus Nerve. *Nephron*, 131(2), 79-84.
- Krenk, L., Rasmussen, L.S., Hansen, T. B., Bogø, S., Søballe, K., & Kehlet, H. (2012). Delirium after fast-track hip and knee arthroplasty. *Br J Anaesth*, 108(4), 607-611.
- Lardone, E., Peirone, B., & Adami, C. (2017). Combination of magnesium sulphate and ropivacaine epidural analgesia for hip arthroplasty in dogs. *Vet Anaesth Analg*, 44(5), 1227-1235.
- Ledowski, T. (2019). Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth*, 123(2), e312–e321.

- Ledowski, T., Ang, B., Schmarbeck, T., & Rhodes, J. (2009). Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: Skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia*, 64(7), 727-731.
- Ledowski, T., Averhoff, L., Tiong, W.S., & Lee, C. (2014). Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: Results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58(1), 74-79.
- Ledowski, T., Burke, J., & Hruby, J. (2016). Surgical pleth index: Prediction of postoperative pain and influence of arousal. *Br J Anaesth*, 117(3), 371-374.
- Ledowski, T., Pascoe, E., Ang, B., Schmarbeck, T., Clarke, M.W., Fuller, C., & Kapoor, V. (2010). Monitoring of intra-operative nociception: Skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia*, 65(10), 1001-1006.
- Leitão, C.J., Lima-Rodríguez, J.R., Ferreira, F., Avelino, C., Sánchez-Margallo, F.M., & Antunes, L. (2019). Parasympathetic Tone Activity Evaluation to Discriminate Ketorolac and Ketorolac/Tramadol Analgesia Level in Swine. *Anesth Analg*, 129(3), 882-889.
- Lena, P., Balarac, N., Lena, D., de La Chapelle, A., Arnulf, J. J., Mihoubi, A., ... & Bonnet, F. (2008). Fast-Track Anesthesia with Remifentanyl and Spinal Analgesia for Cardiac Surgery: The Effect on Pain Control and Quality of Recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 22(4), 536-542.
- Logier, R., Jeanne, M., De Jonckheere, J., Dassonneville, A., Delecroix, M., & Tavernier, B. (2010, agosto/setembro). PhysioDoloris: A monitoring device for Analgesia/Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, Buenos Aires, Argentina.
- Maier, C., Nestler, N., Richter, H., Hardinghaus, W., Pogatzki-Zahn, E., Zenz, M., & Osterbrink, J. (2010). The Quality of Pain Management in German Hospitals. *Deutsch Ärztebl Internat*, 107(36), 607-614.
- Mansour, C., El Hachem, N., Jamous, P., Saade, G., Boselli, E., Allaouchiche, B., ... & Chaaya, R. (2020). Performance of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the intraoperative nociception using different premedication drugs in anaesthetised dogs. *Int J Vet Sci Med*, 8(1), 49-55.

- Mansour, C., Merlin, T., Bonnet-Garin, J.M., Chaaya, R., Mocci, R., Ruiz, C.C., ... & Junot, S. (2017). Evaluation of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the analgesia/nociception balance in anaesthetised dogs. *Res Vet Sci*, 115, 271–277.
- Mansour, C., Mocci, R., Santangelo, B., Sredensek, J., Chaaya, R., Allaouchiche, B., ... & Junot, S. (2021). Performance of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to predict changes in mean arterial pressure in anaesthetized horses with different health conditions. *Res Vet Sci*, 139, 43-50.
- Meintjes, R.A. (2012). An overview of the physiology of pain for the veterinarian. *Vet J*, 193(2), 344-348.
- Melia, U., Gabarron, E., Agustí, M., Souto, N., Pineda, P., Fontanet, J., ... & Gambus, P. (2017). Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput*, 31(6), 1273-1281.
- Moral, D.T., Fernández, A.B., Álvarez, B.L., & Cordero, I.S. (2019, Maio). Monitorización del tono parasimpático, una nueva perspectiva. *Argos*, 208, 60–68.
- Nguyen, A., Yosinski, J., & Clune, J. (2015). *Deep neural networks are easily fooled: High confidence predictions for unrecognizable images*. 2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), Boston, MA, EU, junho de 2015.
- Papaioannou, V., Chouvarda, I., Gaertner, E., Benyamina, M., Ferry, A., Maurel, V., Soussi, S., ... & Legrand, M. (2016). Heart rate variability and cardiac baroreflex inhibition-derived index predicts pain perception in burn patients. *Burns*, 42(7), 1445-1454.
- Pöpping, D.M., Elia, N., Van Aken, H.K., Marret, E., Schug, S.A., Kranke, P., ... & Tramèr, M.R. (2014). Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*, 259(6), 1056-1067.
- Raja, S. N. (1995). Role of the sympathetic nervous system in acute pain and inflammation. *Ann Med*, 27(2), 241-246.
- Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.
- Reddi, D. & Curran, N. (2014). Chronic pain after surgery: Pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J*, 90(1062), 222-227.

- Rhudy, J.L., & France, C.R. (2007). Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: A comparison of different scoring criteria. *Pain*, 128(3), 244-253.
- Rossi, M., Cividjian, A., Fevre, M.C., Oddoux, M.E., Carcey, J., Halle, C., ... & Quintin, L. (2012). A beat-by-beat, on-line, cardiovascular index, CARDEAN, to assess circulatory responses to surgery: A randomized clinical trial during spine surgery. *J Clin Monit Comput*, 26(6), 441-449.
- Rowe, J.A., McMurphy, R.M., Lutjemeier, B.J., & Kenney, M.J. (2018). Introduction to the Autonomic Nervous System and Autonomic Pharmacology. In J.E. Riviere & M.G. Papich (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (10th ed., pp. 113–130). Hoboken, NJ: Wiley Blackwell.
- Ruíz-López, P., Domínguez, J.M., & Granados, M. del M. (2020). Intraoperative nociception-antinociception monitors: A review from the veterinary perspective. *Vet Anaesth Analg*, 47, (2), 152-159.
- Sabourdin, N., Arnaout, M., Louvet, N., Guye, M.L., Piana, F., & Constant, I. (2013). Pain monitoring in anesthetized children: First assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Paediatr Anaesth*, 23(2), 149-155.
- Saritas, Z.K., Saritas, T.B., Pamuk, K., Korkmaz, M., Yaprakci, M.V., Yilmaz, O., & Demirkan, I. (2015). Evaluation of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Bratisl Med J*, 116(3), 191-195.
- Seliškar, A., Zrimšek, P., Sredenšek, J., & Petrič, A. D. (2013). Comparison of high definition oscillometric and Doppler ultrasound devices with invasive blood pressure in anaesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg*, 40(1), 21-27.
- Skelding, A.M., & Valverde, A. (2020). Sympathomimetics in veterinary species under anesthesia. *Vet J*, 258.
- Sommer, M., De Rijke, J.M., Van Kleef, M., Kessels, A.G.H., Peters, M.L., Geurts, J.W.J.M., ... & Marcus, M.A.E. (2008). The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol*, 25(4), 267-274.
- Szentál, J.A., Webb, A., Weeraratne, C., Campbell, A., Sivakumar, H., & Leong, S. (2015). Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative

- analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: A randomized clinical trial. *Br J Anaesth*, 114(4), 640-645.
- Thanou, A., Stavrakis, S., Dyer, J. W., Munroe, M.E., James, J.A., & Merrill, J.T. (2016). Impact of heart rate variability, a marker for cardiac health, on lupus disease activity. *Arthritis Res Ther*, 18(1), 197.
- Thomas, J.A., & Lerche, P. (2017). Analgesia. In *Anesthesia and Analgesia for Veterinary Technicians* (5th ed., pp. 238-272). St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Tzelos, T., Blissitt, K.J., & Clutton, R.E. (2015). Electrocardiographic indicators of excitability in horses for predicting recovery quality after general anaesthesia. *Vet Anaesth Analg*, 42(3), 269-279.
- Uemura, E.E. (2015). Neurophysiology. In W.O. Reece, H.H. Erickson, J.P. Goff, & E.E. Uemura (Eds.), *Dukes' Physiology of Domestic Animals* (13th ed., pp. 89-99). Ithaca, N.Y.: Wiley Blackwell.
- Vacas, S., & Cannesson, M. (2019). Noninvasive Monitoring and Potential for Patient Outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 33(1), 76-83.
- Van Boekel, R.L.M., Warlé, M.C., Nielen, R.G.C., Vissers, K.C.P., Van Der Sande, R., Bronkhorst, E.M., ... & Steegers, M.A.H. (2019). Relationship between Postoperative Pain and Overall 30-Day Complications in a Broad Surgical Population: An Observational Study. *Ann Surg*, 269(5), 856-865.
- Von Dincklage, F., Hackbarth, M., Mager, R., Rehberg, B., & Baars, J.H. (2010a). Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanyl by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth*, 104(2), 201-208.
- Von Dincklage, F., Velten, H., Rehberg, B., & Baars, J.H. (2010b). Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during sevoflurane mono-anaesthesia by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth*, 104(6), 740-745.
- Woolf, C.J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3), S2-S15.
- Yam, M.F., Loh, Y.C., Tan, C.S., Adam, S.K., Manan, N.A., & Basir, R. (2018). General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*, 19(8), 2164.

Anexos

Anexo A – Apreciação da Comissão de Ética e Bem Estar Animal



faculdade
de medicina veterinária



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

Apêndice 4

Apreciação da Comissão de Ética e Bem Estar Animal

· Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona ·

Exmo.(a.) Sr.(a.) Investigador(a),

A Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona, vem por este meio informar, que o projeto _____ intitulado

„ Avaliação da resposta nociceptiva na incisão cirúrgica pela monitorização do Índice da Atividade do Tónus Parassimpático (PTA) „,

, com o processo nº 5 - 2023, obteve um parecer favorável.

Esta parecer é válido um ano e pode ser usado para efeitos de publicação dos resultados obtidos. Caso o projeto tenha uma duração superior a um ano, deverá ser requisitada renovação a esta Comissão.

Prof. Doutor David Ramilo
Presidente da CEBEA

Prof. Doutor André Pereira
Secretário da CEBEA