



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

QUANTIFICAÇÃO DOS VALORES DE LACTATO SÉRICO EM CADELAS E GATAS  
MASTECTOMIZADAS. O SEU VALOR DE PROGNÓSTICO NO FENÓMENO DA  
CICATRIZAÇÃO

ANA RITA JEREMIAS RAMALHO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Luísa Maria Freire Leal Mateus  
Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia  
Doutor Luis Miguel Alves Carreira

ORIENTADOR

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

2015

LISBOA

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

QUANTIFICAÇÃO DOS VALORES DE LACTATO SÉRICO EM CADELAS E GATAS  
MASTECTOMIZADAS. O SEU VALOR DE PROGNÓSTICO NO FENÓMENO DA  
CICATRIZAÇÃO

ANA RITA JEREMIAS RAMALHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Luísa Maria Freire Leal Mateus  
Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia  
Doutor Luis Miguel Alves Carreira

ORIENTADOR

Doutor Luis Miguel Alves Carreira

2015

LISBOA

---

*Para a “Vó Vina” e para o Alex.*

*As estrelas mais brilhantes do meu céu,  
Que a cada dia iluminam o meu caminho.*



## **Agradecimentos**

Hoje. Hoje é o dia que fico mais próxima de alcançar um sonho. O sonho que me acompanha desde pequenina, ou que eu tento acompanhar. Sei que sozinha não teria conseguido, muitas foram as vezes que caí, e, talvez nem tivesse tido força para me pôr de pé novamente, e é por isso que hoje tenho sentidos agradecimentos a fazer a quem me é importante.

Obrigada à minha mãe...! O meu modelo de mulher, a pessoa mais forte e mais linda que conheço. Obrigada pela educação, pelos ensinamentos e valores transmitidos. Que nunca te desiluda, e seja um dos motivos que te fazem sorrir e te encham de orgulho. Obrigada ao meu pai...! Um homem trabalhador, de poucas palavras, mas grandes sentimentos. Obrigada pelas lições de vida nas pequenas coisas do dia-a-dia. Obrigada à minha irmã...! Porque todas as coisas boas da vida têm uma metade, são vividas com cumplicidade. Porque a vida tem outro saber quando é partilhada!

Obrigada aos meus animais. Ao Bobby, ao Tini, à Clarinha e ao Vitor, à Kika e ao Alex, ao Icas e à Zeca, à Zara, ao Mali, ao Cookie e ao Vi, ao Gaspar, à Mia, ao Gipsy e ao Gil. Obrigada pelo amor incondicional, por despertarem em mim a paixão pelos animais, pela inocência como encaram cada gesto, cada afeto e cada brincadeira, pelas lições de vida.

Ao Professor Miguel Carreira, obrigada por ter aceite orientar-me. Obrigada pelos ensinamentos, paixão e dedicação transmitidos. Obrigada pela posição marcante que assumiu ao longo destes seis anos, por me ter protegido, guiado e ensinado. Obrigada pelo ombro amigo quando mais precisei. Obrigada por ser o modelo do que quero ser quando “for grande”, pelo gosto pela profissão, pelo amor e respeito pelos animais, pelo coração gigante. Sinto que não há “Obrigada” que faça jus à minha gratidão.

Obrigada ao Professor Telmo Nunes pela paciência, disponibilidade e sorriso constante no rosto, fazendo-me ver em cada minuto que tudo tem um lado bom, que tudo brilha quando assim o decidimos. Obrigada ao Professor Jorge Correia pela serenidade, pela calma e pela pronta disponibilidade em me ajudar, quando mais precisei. Obrigada à Dra. Marisa Ferreira pela simpatia, pela disponibilidade imediata (mesmo estando longe), enviando-me livros e artigos. Um “Obrigada” especial à Professora Salomé Cabral, da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, pela ajuda preciosa na parte estatística do trabalho.

À Dra. Ana Murta pelos ensinamentos, por acreditar em mim, mesmo quando eu própria duvidava. Ao Dr. Rodrigo Bom, pela boa disposição, pelos mimos nos momentos mais difíceis, pelos abraços e palavras amigas, e, pelas receitas partilhadas. A ambos, obrigada por possibilitarem a realização deste trabalho. Obrigada à Dra. Carla Monteiro, à Dra. Alexandra Basso, à Dra. Ana Reinho, à Dra. Mariana Pereira, ao Dr. Ricardo Marques, ao Dr. Gonçalo Vicente, à Dra. Clara Lima, à Dra. Joana Gomes, Dra. Joana Pontes, Dra. Ana

Filipe e Dra. Joana Almeida. Por sempre me ensinarem com paciência, pela dedicação à profissão e por serem modelos do que pretendo ser.

À Sandra, porque hoje te chamo de amiga! À Rita, ao Pedro, ao Luís, à Sofia, à Irina, à Carla Silva, à Carla Pardal, à Patrícia, à Joana, pela paciência, mesmo quando fazia asneiras, pelas parvoíces para contrariar o sono, e pelo apoio constante. Obrigada à D. Lena, ao Sr. Álvaro e aos restantes elementos do HE-FMV pela forma acolhedora como me receberam e sempre ajudaram, pela paciência essencialmente.

Aos meus colegas de estágio. Pela família única, divertida e unida que formámos. Ficam todos no meu coração! Um “Obrigada” especial à Ana Ferreira, ao Gonçalo e ao Baião, porque amigos são os que ficam quando chega a tempestade. Ao Tiago, à Joana, à Bárbara, à Guigui, à Rita L, à Catarina, ao Silveira, ao Valdo, à Ana R. e à Lara, porque a vossa alegria, o vosso sucesso, a vossa felicidade, é como se fossem meus. Sejam felizes amigos!

Aos amigos que fiz durante o curso. Nuno, pelas palavras sábias, pela amizade que sei que perdurará. Joana, pelo carinho, pelo amor de pessoa que és, por seres tão meiga com a vida. Maria, pela sabedoria, pela sensatez, pelo apoio constante. Rita, pelas risadas que me causas, pela alegria, pela pureza que pões em tudo. Marta, pela honestidade, pela amizade e pelas palavras sábias.

Aos amigos de infância, em especial ao Pedro, ao Vedor, ao Victor, ao Miguel e ao Adelino, porque tenho a sorte de ter como amigos das melhores pessoas que existem neste mundo. E, mesmo sabendo que a rotina frenética nos impede de comunicar diariamente, sei que passe o tempo que passar, o sentimento será sempre o mesmo.

À Carole, ao Tomás, ao Laurent, à Kaz, à Vicky, à Miriam, à Magdalena e à Giulia, à Jenny e Claire, à Marie, Jérôme e Henry, à Monika e em especial ao Fábio, por me apoiarem na minha aventura, por me ajudarem a crescer como estudante, mas essencialmente como ser humano.

Às minhas meninas e aos respetivos proprietários por terem autorizado a participação neste trabalho. Fica um beijinho muito especial à família da “Xaninha”, pela decisão mais difícil das suas vidas.

Finalmente, à minha família, porque são o meu pilar, em todos os momentos.

# QUANTIFICAÇÃO DOS VALORES DE LACTATO SÉRICO EM CADELAS E GATAS MASTECTOMIZADAS. O SEU VALOR DE PROGNÓSTICO NO FENÓMENO DA CICATRIZAÇÃO

## Resumo

Durante o processo de cicatrização ocorre a produção de lactato sérico que estimula a síntese de colagénio e a angiogénese. Em Medicina Veterinária são poucos os estudos no cão e no gato sobre a utilização do lactato como indicador de prognóstico da saúde do doente.

Utilizou-se uma amostra de 14 indivíduos(n=14), do género feminino, divididos em 2 grupos de acordo com a espécie: Grupo A- *Canis familiaris*(n=7) e Grupo B- *Felis catus*(n=7), submetidos a cirurgia do tipo mastectomia. O estudo objetivou avaliar o potencial uso dos valores de lactato na fase pré-cirúrgica, como fator indicador de prognóstico da cicatrização. Quatro tempos de avaliação global das doentes foram considerados: T0(pré-cirúrgico), T1(48 horas pós cirurgia), T2(5ºdia pós cirurgia) e T3(10º dia pós cirurgia). Realizaram-se colheitas de sangue venoso periférico, em T0 e T3, para medição dos níveis de lactato, e entre T1,T2 e T3, as doentes foram avaliadas para a cicatrização, utilizando uma escala adaptada para o efeito. Os resultados obtidos permitiram criar um intervalo de valores de referência para os gatos, e concluir que não existem diferenças significativas entre as espécies. Foi possível determinar uma relação estatisticamente significativa entre os valores de lactato e entre a cicatrização dos tecidos ( $p < 0,05$ ).

**Palavras-chave:** Cão; Gato, Mastectomia; Cicatrização; Lactato sérico; Prognóstico.





# QUANTIFICATION OF SERUM LACTATE VALUES IN MASTECTOMIZED FEMALE DOGS AND CATS. ITS PROGNOSTIC VALUE IN THE WOUND HEALING PHENOMENON

## Abstract

The production of serum lactate occurs during the wound healing process, which stimulates the synthesis of collagen and angiogenesis. In Veterinary Medicine there are very few studies in either dogs or cats about the use of lactate as a prognostic indicator of the patient's health.

A sample of 14 individuals (n=14) was used, female gender, divided into 2 groups according to the species: Group A- *Canis familiaris* (n=7) and Group B- *Felis catus* (n=7), subjected to a mastectomy type of surgery. The study objectified to evaluate the potential use of lactate values in the pre-surgical phase, as a prognostic indicator of wound healing. Four times of global evaluation of the patients were considered: T0 (pre-surgical), T1 (48 hours after surgery), T2 (5<sup>th</sup> day after surgery) and T3 (10<sup>th</sup> day after surgery). Peripheral venous blood samples were collected, in T0 and T3, for lactate levels measurement, and between T1, T2 and T3, the patients were evaluated for wound healing, using an adapted to the purpose scale. The results helped create an interval of reference values to cats, and conclude that there are no significant differences between species. It was possible to create a statistically significant relation between lactate values and between tissue healing ( $p < 0,05$ ).

**Key-words:** Dog; Cat; Mastectomy; Wound healing; Serum lactate; Prognosis.



## Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo .....	v
Abstract .....	vii
Índice.....	ix
Índice de Figuras .....	xiii
Índice de Gráficos.....	xv
Índice de Tabelas .....	xvii
Abreviaturas e Siglas.....	xix
Índice de Símbolos .....	xxi
I. Relatório de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular .....	1
1. Introdução .....	1
2. Atividades desenvolvidas na área clínica .....	1
2.1. Medicina Interna.....	2
2.2. Cirurgia .....	3
2.3. Imagiologia.....	3
2.4. Internamento .....	4
II. Revisão teórica.....	5
1. A pele.....	5
1.1. Propriedades e funções da pele .....	5
1.2. Desenvolvimento embrionário da pele .....	5
1.3. Anatomia e fisiologia da pele.....	7
1.3.1. Epiderme .....	8
1.3.1.1. Queratinócitos .....	9
1.3.1.2. Células de Langerhans.....	9
1.3.1.3. Melanócitos .....	9
1.3.1.4. Células de Merkel.....	10
1.3.1.5. Camada basal ou <i>stratum basale</i> .....	10
1.3.1.6. Camada espinhosa, <i>stratum spinosum</i> ou <i>stratum malpighii</i> .....	10
1.3.1.7. Camada granulosa ou <i>stratum granulosum</i> .....	11

1.3.1.8.	Camada lúcida ou <i>stratum lucidum</i> .....	11
1.3.1.9.	Camada córnea ou <i>stratum corneum</i> .....	11
1.3.2.	Membrana basal ou junção dermo-epidérmica.....	11
1.3.3.	Derme ou córion.....	12
1.3.4.	Hipoderme ou <i>subcutis</i> .....	12
1.3.5.	Estruturas anexas da pele.....	12
1.3.6.	Circulação cutânea sanguínea, linfática e nervos.....	13
1.4.	Considerações cirúrgicas da pele.....	14
2.	A biologia da cicatrização da pele .....	15
2.1.	História da cicatrização da pele.....	15
2.2.	Mecanismos do processo de cicatrização .....	15
2.2.1.	Fases do processo de cicatrização .....	15
2.2.1.1.	Hemostase e coagulação .....	16
2.2.1.2.	Fase inflamatória .....	17
2.2.1.3.	Fase proliferativa ou de reparação .....	18
a)	Angiogénese.....	19
b)	Fibroplasia .....	19
c)	Epitelização .....	20
d)	Retração ou contratura da ferida .....	20
2.2.1.4.	Fase de remodelação e maturação .....	21
2.2.1.5.	Força de tensão da ferida.....	21
2.3.	Diferenças no processo de cicatrização entre espécies .....	22
2.4.	Classificação das feridas.....	22
2.4.1.	Etiologia .....	22
2.4.2.	Grau de contaminação das feridas.....	22
2.4.3.	Comprometimento dos tecidos.....	22
2.4.4.	Feridas agudas .....	23
2.4.5.	Feridas crónicas.....	23
2.5.	Tipos de cicatrização.....	23
2.5.1.	Cicatrização por primeira intenção .....	23

2.5.2.	Cicatrização por segunda intenção .....	24
2.5.3.	Cicatrização por terceira intenção .....	24
2.6.	Fatores que afetam o processo de cicatrização .....	25
2.6.1.	Fatores locais.....	26
2.6.1.1.	Perfusão dos tecidos e o papel do oxigênio .....	26
2.6.1.2.	Temperatura.....	26
2.6.1.3.	Viabilidade dos tecidos e acumulação de fluido na ferida .....	26
2.6.1.4.	Infeção das feridas .....	27
2.6.1.5.	Fatores mecânicos .....	27
2.6.2.	Fatores sistêmicos endógenos.....	27
2.6.2.1.	Hipoproteinémia .....	27
2.6.2.2.	Urémia.....	27
2.6.2.3.	Imunodeficiências primárias e condições que afetam a função imunitária.....	27
2.6.3.	Fatores sistêmicos exógenos .....	28
2.6.3.1.	Idade .....	28
2.6.3.2.	Nutrição.....	28
2.6.3.3.	Radioterapia .....	28
2.7.	O lactato e o processo de cicatrização .....	28
3.	O lactato e a evolução da Medicina.....	29
3.1.	História do lactato .....	29
3.2.	Produção e metabolismo do lactato .....	30
3.3.	Metabolismo e homeostasia do lactato .....	32
3.4.	Enantiómeros do lactato.....	34
3.5.	Valores referência em Medicina Veterinária .....	34
3.6.	Colheita de amostras biológicas para medição do lactato .....	35
3.7.	Hiperlactatémia e acidose láctica .....	36
3.8.	Situações de hipoperfusão/hipóxia “oculta” .....	38
3.9.	O valor prognóstico do lactato.....	38
3.10.	Analísadores portáteis na medição do lactato sérico .....	41
3.11.	Gasimetria sanguínea analisada com o perfil analítico CG4+ .....	42

III.	Desenvolvimento Experimental .....	43
1.	Objetivos .....	43
2.	Material e Métodos .....	43
2.1.	Amostra .....	43
2.2.	Desenho experimental .....	43
2.3.	Procedimento cirúrgico e recolha de dados .....	44
2.4.	Análise Estatística .....	46
3.	Resultados .....	47
3.1.	Caracterização da amostra do estudo .....	47
3.1.1.	Caracterização dos parâmetros avaliados na amostra .....	49
3.1.1.1.	Características amostrais dos parâmetros analisados no i-STAT® .....	49
3.1.1.2.	Características amostrais dos parâmetros avaliados no processo de cicatrização .....	52
3.1.2.	Estatística inferencial .....	54
3.1.2.1.	Lactato pré-cirúrgico (T0) .....	55
3.1.2.2.	Lactato no 10º dia após cirurgia (T3) .....	57
3.1.2.3.	Comparação entre lactato em T0 e lactato em T3 na amostra .....	59
3.1.2.4.	Comparação entre lactato em T0 e lactato em T3 nos grupos A e B .....	60
IV.	Discussão de resultados .....	61
V.	Conclusão e perspetivas futuras .....	67
VI.	Bibliografia .....	69
VII.	Anexos .....	81
	Anexo I .....	81
	Anexo II .....	88
	Anexo III .....	89
	Anexo IV .....	91

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> - Anatomia da pele dos animais domésticos. (Adaptado de Miller <i>et al.</i> , 2013). .....	8
<b>Figura 2</b> - Camadas que constituem a epiderme. (Adaptado de Proksch <i>et al.</i> , 2009) .....	10
<b>Figura 3</b> - Circulação cutânea no cão e no gato. (Adaptado de Pavletic, 2003).....	14
<b>Figura 4</b> - Eventos que ocorrem nos diferentes tipos de cicatrização. (Adaptado de Ackermann, 2012) .....	25
<b>Figura 5</b> - Glicólise, Ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa.(Adaptado de Karagiannis <i>et al.</i> , 2006). .....	31
<b>Figura 6</b> - Diagrama esquemático dos principais responsáveis pelo consumo de lactato. (Adaptado de Allen & Holm, 2008).....	33
<b>Figura 7</b> - <i>Boxplot</i> dos valores da variável lactato, na amostra.....	49
<b>Figura 8</b> - <i>Boxplots</i> dos valores dos restantes parâmetros obtidos pelo CG4+.....	51
<b>Figura 9</b> - Avaliação fotográfica realizada em duas doentes, às 48 horas e ao 5º dia após cirurgia (Imagens originais).....	52
<b>Figura 10</b> - Avaliação fotográfica realizada em duas doentes, ao 10º dia após cirurgia (Imagens originais). .....	52
<b>Figura 11</b> - <i>Boxplot</i> dos valores da variável lactato em T0 nas diferentes espécies. ....	55
<b>Figura 12</b> - <i>Boxplot</i> dos valores da variável lactato em T0, nos diferentes tipos de mastectomia realizados. ....	56
<b>Figura 13</b> - Matriz de correlação entre os níveis de lactato em T0 e o total em T1,T2 e T3. ....	57
<b>Figura 14</b> - <i>Boxplot</i> dos valores da variável lactato em T3 nas diferentes espécies. ....	58
<b>Figura 15</b> - <i>Boxplot</i> dos valores da variável lactato em T3, nos diferentes tipos de mastectomia realizados. ....	58
<b>Figura 16</b> - Matriz de correlação entre os níveis de lactato em T3 e o total em T1,T2 e T3. ....	59
<b>Figura 17</b> - Comparação entre os valores de lactato em T0 e em T3. ....	60
<b>Figura 18</b> - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Edema. ....	91
<b>Figura 19</b> - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Eritema. ....	91
<b>Figura 20</b> - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Hematoma.....	91
<b>Figura 21</b> - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Deiscência de sutura. ....	92
<b>Figura 22</b> - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Corrimento.....	92
<b>Figura 23</b> - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Alergia ao adesivo. ....	92





## Índice de Gráficos

<b>Gráfico 1</b> – Distribuição percentual das horas de estágio pelas diversas áreas clínicas. ....	2
<b>Gráfico 2</b> – Número de horas dedicado a cada área clínica. ....	2
<b>Gráfico 3</b> - Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados, divididos pelas áreas de Patologia Médica, Patologia Cirúrgica e Medicina Preventiva. ....	81
<b>Gráfico 4</b> - Frequências relativas (%) da espécie dos doentes, na totalidade das áreas. ....	81
<b>Gráfico 5</b> - Frequências relativas (%) das diferentes espécies na área de Patologia Médica. ....	82
<b>Gráfico 6</b> - Frequências relativas (%) dos casos acompanhados nas várias áreas de Patologia Médica. ....	82
<b>Gráfico 7</b> - Frequências relativas (%) dos casos acompanhados nas várias áreas de Patologia Médica, por espécie. ....	83
<b>Gráfico 8</b> - Frequências relativas (%) referentes aos atos médicos realizados na área de Medicina Preventiva. ....	83
<b>Gráfico 9</b> - Frequências relativas (%) dos atos médicos realizados na área de Medicina Preventiva, por espécie. ....	83
<b>Gráfico 10</b> - Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Patologia Cirúrgica. ....	84
<b>Gráfico 11</b> - Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Patologia Cirúrgica, por espécie. ....	84
<b>Gráfico 12</b> - Frequências relativas (%) das espécies acompanhadas nas consultas de Ortopedia e Traumatologia. ....	85
<b>Gráfico 13</b> - Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas de Ortopedia e Traumatologia. ....	85
<b>Gráfico 14</b> - Frequências relativas (%) dos exames complementares realizados na área de Medicina Laboratorial. ....	86
<b>Gráfico 15</b> - Frequências relativas (%) os exames complementares realizados na área de Medicina Laboratorial, por espécie. ....	86
<b>Gráfico 16</b> - Frequências relativas (%) da casuística acompanhada na área de Imagiologia. ....	87
<b>Gráfico 17</b> - Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Imagiologia, por espécie. ....	87



## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Principais produtores e consumidores de lactato em condições normais. (Adaptado de Allen & Holm, 2008).....	32
<b>Tabela 2</b> - Interpretação dos níveis séricos de lactato. (Adaptado de Lagutchik <i>et al.</i> , 1996; Hughes <i>et al.</i> , 1999; Karagiannis <i>et al.</i> , 2006). ....	35
<b>Tabela 3</b> - Principais causas de acidose láctica tipo A em Medicina Veterinária. (Adaptado de Mathews, 2006b). ....	36
<b>Tabela 4</b> - Principais causas de acidose metabólica tipo B em Medicina Veterinária. (Adaptado de Mathews, 2006b). ....	37
<b>Tabela 5</b> - Escala de avaliação da linha de sutura. (Adaptado de Sylvestre, Wilson, & Hare, 2002; Papazoglou <i>et al.</i> , 2010) .....	44
<b>Tabela 6</b> - Parâmetros avaliados pelo CG4+.....	45
<b>Tabela 7</b> - Caracterização da amostra que compõe o estudo.....	48
<b>Tabela 8</b> - Características amostrais da variável lactato, na amostra. ....	49
<b>Tabela 9</b> - Características amostrais dos parâmetros obtidos pelo CG4+, em T0.....	49
<b>Tabela 10</b> - Características amostrais dos parâmetros obtidos pelo CG4+, em T3.....	50
<b>Tabela 11</b> - Correlação entre os níveis de lactato e os parâmetros obtidos no CG4+.....	50
<b>Tabela 12</b> - Características amostrais dos parâmetros avaliados na escala de avaliação da linha de sutura. ....	53
<b>Tabela 13</b> - Comparação entre os diferentes tempos, dos parâmetros avaliados.....	53
<b>Tabela 14</b> - Correlação entre os níveis de lactato e os parâmetros de avaliação da linha de sutura. ....	54
<b>Tabela 15</b> - Estimativa dos intervalos de confiança a 95% para os parâmetros fornecidos pelo CG4+. ....	54
<b>Tabela 16</b> - Descrição das doenças de base existentes e das médias de lactato em T0.....	56
<b>Tabela 17</b> - Resultados da pontuação atribuída aos parâmetros utilizados na avaliação da linha de sutura, em cada doente.....	89



## Abreviaturas e Siglas

<b>a.C.</b>	Antes de Cristo
<b>Acetil-CoA</b>	Acetil Coenzima-A
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADP</b>	Adenosina difosfato
<b>AP-t</b>	Ativador do plasminogénio tecidual
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>BE<sub>ecf</sub></b>	Excesso de base no fluido extracelular
<b>CEBEA</b>	Comissão de Ética e Bem-estar Animal
<b>CMVAA</b>	Centro de Medicina Veterinária Anjos de Assis
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>DVG</b>	Síndrome da dilatação volvo gástrica
<b>EGF</b>	Fator de crescimento epidérmico ( <i>epidermal growth factor</i> )
<b>FAD/FADH<sub>2</sub></b>	Dinucleótido de flavina e adenina
<b>FGF</b>	Fator de crescimento fibroblástico ( <i>fibroblast growth factor</i> )
<b>FIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Felina ( <i>feline immunodeficiency virus</i> )
<b>FMV</b>	Faculdade de Medicina Veterinária
<b>H<sup>+</sup></b>	Ião hidrogénio
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Água
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrogénio
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Bicarbonato
<b>Hct</b>	Hematócrito
<b>HE-FMV</b>	Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária
<b>HOX</b>	Genes <i>homeobox</i>
<b>IFN</b>	Interferão
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IM</b>	Via de administração intramuscular
<b>IMHA</b>	Anemia hemolítica imunomediada ( <i>immune mediated hemolytic anemia</i> )
<b>IV</b>	Via de administração intravenosa
<b>K</b>	Queratina
<b>KGF</b>	Fator de crescimento do queratinócito ( <i>keratinocyte growth factor</i> )
<b>Lact</b>	Lactato

<b>LDH</b>	Lactato desidrogenase
<b>LR</b>	Solução Lactato de Ringer
<b>LT</b>	Leucotrieno
<b>MEC</b>	Matriz extracelular
<b>MIMV</b>	Mestrado Integrado em Medicina Veterinária
<b>MMP</b>	Metaloproteinases de matriz ( <i>matrix metalloproteinases</i> )
<b>NaCl</b>	Cloreto de sódio
<b>NAD<sup>+</sup>/NADH</b>	Dinucleótido de nicotinamida e adenina (forma oxidada e forma reduzida)
<b>NO</b>	Óxido nítrico
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigénio
<b>OVH</b>	Ovariohisterectomia
<b>PAAF</b>	Punção aspirativa por agulha fina
<b>PAM</b>	Pulso arterial médio
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistémica
<b>P<sub>CO2</sub></b>	Pressão parcial de dióxido de carbono
<b>PDGF</b>	Fator de crescimento derivado de plaquetas ( <i>platelet derived growth factor</i> )
<b>PG</b>	Prostaglandina
<b>pH</b>	Potencial de hidrogénio iónico
<b>P<sub>O2</sub></b>	Pressão parcial de oxigénio
<b>rho (ρ)</b>	Coeficiente de correlação de postos de <i>Spearman</i>
<b>SC</b>	Via de administração subcutânea
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>S<sub>O2</sub></b>	Percentagem de hemoglobina saturada com oxigénio
<b>SRIS</b>	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica
<b>TAC</b>	Tomografia Axial Computorizada
<b>T<sub>CO2</sub></b>	Dióxido de carbono total
<b>TGF-α</b>	Fator de crescimento transformador α ( <i>transforming growth factor α</i> )
<b>TGF-β</b>	Fator de crescimento transformador β ( <i>transforming growth factor β</i> )
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral ( <i>tumor necrosis factor</i> )
<b>TRC</b>	Tempo de repleção capilar
<b>TXA<sub>2</sub></b>	Tromboxano A <sub>2</sub>
<b>U.I.</b>	Unidades internacionais
<b>ULisboa</b>	Universidade de Lisboa
<b>uPA</b>	Ativador de plasminogénio tipo uroquinase
<b>VEGF</b>	Fator de crescimento endotelial vascular ( <i>vascular endothelial growth factor</i> )

## Índice de Símbolos

%	Porcentagem
=	Igual
<	Inferior
>	Superior
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
±	Desvio padrão
$\bar{x}$	Média de valores
°C	Graus Celsius
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$	Lactato
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$	Ácido láctico
cm	Centímetro
g/dL	Gramas por decilitro
kg	Quilograma (unidade de peso)
L	Litro (unidade de volume)
m <sup>2</sup>	Metro quadrado
mg	Miligrama (unidade de medida)
mg/dL	Miligramas por decilitro
ml	Mililitro (unidade de medida)
ml/h	Mililitro por hora
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio (unidade de pressão)
mmol/L	Milimoles por litro
μm	Micrómetro





## **I. Relatório de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular**

---

### **1. Introdução**

A presente dissertação, subordinada ao tema “Quantificação dos valores de lactato sérico em cadelas e gatas mastectomizadas. O seu valor de prognóstico no fenómeno da Cicatrização” foi elaborada no âmbito do estágio curricular do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-ULisboa). A escolha do tema deveu-se não só ao particular interesse da autora pela área da Cirurgia, em particular pela cirurgia Plástica e Reconstructiva, onde o assunto da cicatrização tecidual é um constituinte base; mas também pela escassez de estudos em Medicina Veterinária relacionados com esta área, extrapolando-se na grande maioria das vezes o que é conhecido na Medicina Humana.

O estágio curricular foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HE-FMV), durante um período de 6 meses (setembro de 2013 a fevereiro de 2014) sob orientação do Professor Doutor Miguel Carreira, abrangendo as áreas de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia e Exóticos.

### **2. Atividades desenvolvidas na área clínica**

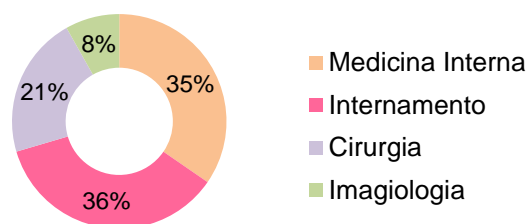
O estágio decorrido no HE-FMV foi distribuído, através de escalas mensais, entre as principais áreas clínicas de Medicina Interna, Cirurgia, Imagiologia e Internamento. Paralelamente são ainda disponibilizados serviços no HE-FMV mais especializados, como a quimioterapia, o banco de sangue e consultas de especialidade (animais exóticos, cardiologia, comportamento animal, dermatologia, endocrinologia, neurologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia e traumatologia).

Os turnos rotativos de 8 horas compreendiam o período da manhã (das 8 horas às 16 horas) ou o período da tarde (das 13 horas às 21 horas), excetuando os turnos de Internamento que tinham a duração de 24 horas. A carga horária total foi de 1272 horas (excluindo tempo adicional não previsto no horário mensal). A análise descritiva relativamente à casuística acompanhada durante o período de estágio encontra-se referida em anexo (Anexo I).

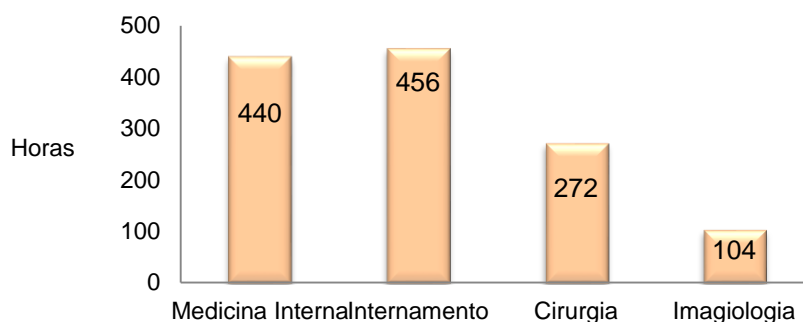
As áreas de Medicina Interna e de Internamento foram onde passei mais tempo, com 440 horas e 456 horas, respetivamente. Todo o meu trabalho foi supervisionado e acompanhado por professores, médicos veterinários, enfermeiros e auxiliares, sendo fomentada a interação e o auxílio aos alunos do 3º, 4º e 5º anos do MIMV que se encontravam no Hospital, no âmbito de aulas práticas.

Nos gráficos 1 e 2 é possível verificar a distribuição percentual das horas do estágio pelas áreas clínicas, bem como o número de horas dedicado a cada uma das mesmas, respetivamente.

**Gráfico 1** – Distribuição percentual das horas de estágio pelas diversas áreas clínicas.



**Gráfico 2** – Número de horas dedicado a cada área clínica.



### 2.1. Medicina Interna

A área de Medicina Interna permitiu o contato direto com uma vasta casuística, acompanhando de perto as consultas de primeira ou segunda opinião, bem como as consultas de especialidade. Permitiu aprimorar a comunicação com os proprietários dos doentes, essencial para recolha de informações na construção da história clínica e compreensão do caso. Foram minhas funções iniciar e conduzir a consulta, recolher a história pregressa e realizar o exame físico ao doente. Posteriormente, todos os casos clínicos eram apresentados ao médico veterinário, discutindo-se o plano de diagnóstico e a terapêutica a instituir. Neste âmbito, foi possível realizar atos como: preparação e administração de vacinas, preparação e administração de fármacos para administração parenteral, colocação de *microchip*, colheitas de sangue para análises (punção nas veias cefálica, jugular, safena e femoral), cateterizações periféricas e colocação dos doentes em fluidoterapia ou em infusões a ritmo constante, realização de microhematócritos, análises de sedimento urinário, punções aspirativas com agulha fina (PAAF), esfregaços e observação do material proveniente das PAAF's, colheita e coloração de material obtido pelo método da zaragatoa (pavilhão auricular e canal auditivo externo), medições de glicémias, realização de testes rápidos de diagnóstico, citologias cutâneas, teste de fluoresceína. Foi também possível acompanhar, e por vezes realizar, procedimentos mais invasivos como drenagem de otopneumatomas, algaliação de machos e fêmeas das espécies canídeo e felídeo, colocação de tubos esofágicos e de drenos torácicos, realização de toracocentese e cistocentese e realização de pensos simples e ortopédicos (Robert-Jones).

As consultas nesta área foram divididas em Patologia Médica e Medicina Preventiva (vacinação, desparasitação e identificação eletrónica).

No decorrer do estágio foi ainda possível assistir a casos de urgência, em que era minha função realizar triagens, auxiliar o médico veterinário no estabelecimento de uma via aberta periférica venosa e respiratória, administração de fármacos e de fluídos, e desenvolver a aprendizagem sobre a técnica de reanimação cerebrocardiopulmonar.

## **2.2. Cirurgia**

Nos meses de setembro e fevereiro, as atividades de estágio decorreram na área de cirurgia dos animais de companhia. Foram minhas funções a receção e pesagem dos doentes, bem como a observação das respetivas análises sanguíneas. Na sala de preparação, os estagiários estavam encarregues da cateterização venosa do doente, bem como dos cálculos, preparação e administração de toda a terapêutica pré-cirúrgica, do indutor anestésico, entubação endotraqueal e preparação do campo operatório (tricotomia, limpeza e assépsia). Durante as cirurgias foi desempenhado o papel de circulante, anestesista, ajudante de cirurgião e cirurgião, tendo havido a oportunidade de participação em procedimentos como exérese de nódulos cutâneos, suturas de pele, destarização, orquiectomia de gatos e cães e ovariohisterectomia (OVH) de gatas e cadelas, sob a supervisão do cirurgião. No papel de anestesista, a monitorização do doente era uma constante, compreendendo o período desde a indução anestésica até ao recobro no internamento. No final de cada cirurgia, era função dos estagiários completar a ficha de internamento do doente, bem como preencher a ficha pós-operatória focando os cuidados ao doente consoante o tipo de intervenção cirúrgica, assim como o plano terapêutico a instituir. O acompanhamento cirúrgico de alguns doentes foi possível, avaliando a sua recuperação, cicatrização da linha de sutura, mudança e limpeza dos pensos de pele e remoção dos pontos de sutura.

## **2.3. Imagiologia**

As rotações no serviço de imagiologia encontravam-se divididas em 3 áreas principais: radiologia, ecografia e tomografia axial computadorizada (TAC).

Na radiologia, foi possível assistir à realização de estudos radiográficos simples ou de contraste, como trânsitos baritados e mielografias. Nesta área foi possível colocar em prática a aprendizagem adquirida sobre o posicionamento dos doentes para obtenção de diferentes planos radiográficos, bem como da colimação do feixe primário. A análise e interpretação das radiografias eram realizadas, com o apoio dos médicos veterinários do serviço.

Na ecografia, foi possível auxiliar na preparação, posicionamento e contenção do doente. Assisti a procedimentos ecoguiados, como colheita de urina por cistocentese, PAAF's, e biópsias. Foi também possível iniciar o exame ecográfico sempre com a ajuda da médica

veterinária do serviço. Perante todos os casos clínicos e as imagens obtidas tendo em conta a história progressiva, eram discutidos os diagnósticos mais prováveis.

Na área da TAC, as atividades desenvolvidas passaram pela indução da anestesia, posicionamento correto do doente, monitorização do mesmo durante o exame e acompanhamento no recobro. Os resultados eram, posteriormente, discutidos com o médico veterinário responsável pelo serviço.

#### **2.4. Internamento**

As rotações na área de Internamento correspondiam a turnos de 24 horas, proporcionando um acompanhamento contínuo e precioso, principalmente em situações mais críticas. O estagiário de Internamento era responsável por proporcionar acima de tudo, cuidados básicos de higiene e bem-estar ao doente, realizando passeios frequentes, certificando-se que os doentes internados estavam minimamente confortáveis tendo em conta as limitações de cada caso. No início de cada turno eram apresentados os casos clínicos, colocando a par a nova equipa (médico veterinário, enfermeiros e auxiliares, estagiário e possíveis alunos do 3º, 4º e 5º anos do MIMV).

A monitorização de cada doente era efetuada 3 vezes por dia, registando-se as frequências cardíaca e respiratória, avaliação da coloração das mucosas, pulso, tempo de repleção capilar (TRC) e temperatura. A preparação e administração de toda a terapêutica, a alimentação dos doentes, bem como a fisioterapia necessária em alguns casos, eram algumas tarefas esperadas do estagiário. Era ainda responsável pela medição de glicémias e de pressão sanguínea, volumes de produção de urina, colheita de amostras biológicas, limpeza e desinfeção de feridas, pensos, enemas, algaliação, cateterização venosa, substituição da fluidoterapia.

Durante todos os turnos de internamento, existiu uma relação de proximidade com os enfermeiros, auxiliares e com o médico responsável, proporcionando o à vontade para esclarecimento de qualquer dúvida, ou pedir ajuda quando necessário. Tendo em conta o grande volume de trabalho nesta área, consegui desenvolver capacidades de gestão e organização do trabalho, planificando e antecipando os períodos de maior carga, tornando-me autónoma.

Ao abrigo do Programa Europeu de Intercâmbio ERASMUS, foi também realizado um estágio no VRCC *Veterinary Referrals* em Laindon, Inglaterra, com a duração de 3 meses, entre março de 2014 e junho de 2014, sob orientação do Dr. Laurent Findji, que me permitiu o contacto com a realidade médico-veterinária noutro país, sendo a atividade desenvolvida na área do tratamento de doentes oncológicos através da radioterapia e cirurgia Plástica e Reconstructiva.

## II. Revisão teórica

---

### 1. A pele

#### 1.1. Propriedades e funções da pele

A pele, ou tegumento, é um órgão que reúne uma complexidade bastante própria no que respeita à sua constituição, sendo o maior órgão do corpo e representando uma barreira anatômica e fisiológica entre o organismo e o meio ambiente (Miller, Griffin, & Campbell, 2013). Desempenha funções vitais no organismo, assumindo-se como a primeira linha de defesa perante perigos de ordem física, química e biológica (Menon, 2002; Proksch *et al.*, 2009; Miller *et al.*, 2013). Assegura a proteção contra a radiação ultravioleta e radicais livres, previne a desidratação, participa na termorregulação (Kolarsick, Kolarsick, & Goodwin, 2011), desempenha funções imunológicas, possibilita a produção de vitamina D, garante o armazenamento de eletrólitos, água, vitaminas, gordura, hidratos de carbono e proteínas; e, sendo um recetor sensorial, zela no indivíduo pela sua integridade, permitindo experimentar o calor, o frio, a dor, o prurido, o toque e a pressão (Pavletic, 2003, 2010b; Miller *et al.*, 2013). A pele possui sinergismo com os órgãos internos, refletindo assim, alguns processos patológicos com origens diferentes. Deste modo, a pele é um órgão com reação própria, mas é também um indicador de saúde geral e de desequilíbrios homeostáticos que ocorram no organismo (Miller *et al.*, 2013).

O chamado sistema tegumentar é formado pela pele e suas estruturas anexas (pelos, unhas, glândulas sebáceas e sudoríparas) (Junqueira & Carneiro, 2008; Kolarsick *et al.*, 2011), representando no animal jovem 24% do seu peso corporal e no animal adulto apenas 12% (Pavletic, 2003; Miller *et al.*, 2013). No Humano, a pele representa 16% do peso corporal, numa área total de 1.8 m<sup>2</sup> (Bensouilah & Buck, 2006).

#### 1.2. Desenvolvimento embrionário da pele

A complexidade da pele justifica-se pela numerosa população celular que a constitui, ao longo das suas diferentes camadas (Menon, 2002): 1) epiderme (camada externa composta por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado); 2) derme (tecido conjuntivo composto essencialmente por fibras de colagénio, fibras reticulares, fibras elásticas e elementos celulares rodeados por uma matriz extracelular (MEC) de glicosaminoglicanos) e 3) estruturas anexas (figura 1) (Menon, 2002; Junqueira & Carneiro, 2008; Pavletic, 2010b; Miller *et al.*, 2013).

A derme assenta numa camada ou estrato, constituída por adipócitos separados por septos de colagénio que contêm feixes neurovasculares (James, Berger, & Elston, 2011), e que alguns autores denominam de hipoderme ou *subcutis* (James *et al.*, 2011; Kolarsick *et al.*, 2011). Contudo, autores como Menon (2002) e Junqueira & Carneiro (2008) não consideram

esta camada como parte integrante da pele, justificando que apenas serve de união com os órgãos subjacentes.

A pele apresenta uma elevada dinâmica e está em constante renovação, de modo que as células pertencentes às camadas mais externas sofrem descamação e são substituídas pelas células das camadas mais internas, as quais se vão movendo em direção à superfície (Bensouilah & Buck, 2006).

A morfogênese deste órgão conta com a contribuição da endoderme, da crista neural e da ectoderme, sendo regulada por genes *homeobox* (HOX). Os genes HOX são uma família de genes que codifica a informação basal para o correto desenvolvimento embrionário, assumindo extrema importância no desenvolvimento da estrutura da pele, do sistema de pigmentação e do epitélio estratificado durante a embriogênese (Miller *et al.*, 2013). Os genes HOX codificam uma sequência de 60 aminoácidos que se ligam ao ácido desoxirribonucleico (ADN) e regulam a transcrição, sendo por isso muito importantes no desenvolvimento e especialização dos tecidos (Sadler, 2012; Miller *et al.*, 2013).

A pele que reveste o embrião tem uma origem dupla, sendo que a porção epitelial derivada da ectoderme vai originar a epiderme; e a porção conjuntiva derivada da mesoderme, origina a derme (Junqueira & Carneiro, 2008; Sadler, 2012).

Inicialmente, o embrião encontra-se revestido por uma pele composta apenas por uma camada de células epiteliais cúbicas provenientes da ectoderme; enquanto a derme contém células mesenquimatosas soltas numa espécie de substância ou matriz intersticial (Sadler, 2012; Miller *et al.*, 2013). Progressivamente, a camada de ectoderme desenvolve-se, originando duas camadas novas: a camada basal ou *stratum germinativum*, e a periderme (Sadler, 2012). Com a proliferação subsequente das células na camada basal, forma-se uma terceira zona denominada de zona intermédia, culminando este processo numa estrutura semelhante à do indivíduo adulto (Miller *et al.*, 2013) no qual são perfeitamente distintos os diferentes estratos que compõem a epiderme (Sadler, 2012). Os melanócitos (com origem na crista neural) e as células de Langerhans (com origem na medula óssea) tornam-se identificáveis apenas no período de maturação da ectoderme (Miller *et al.*, 2013).

O desenvolvimento da derme é caracterizado por um aumento da sua espessura e do número de fibras de colagénio, pela diminuição da substância amorfa e ainda pela diferenciação das células precursoras mesenquimatosas em fibroblastos, verificando-se que é nesta fase que os histiócitos, as células de *Schwann* e os melanócitos da derme se tornam visíveis (Miller *et al.*, 2013).

A pele que reveste o feto contém uma maior percentagem de colagénio tipo III quando comparada com a pele do adulto, na qual predomina o colagénio tipo I. Na segunda metade da gestação começam também a desenvolver-se os adipócitos que compõem a *subcutis* ou hipoderme (Miller *et al.*, 2013). A proliferação das células basais e a sua invaginação para a

derme origina os folículos pilosos e as glândulas anexas, cujas células são contínuas com os estratos da epiderme (Junqueira & Carneiro, 2008).

No desenvolvimento e maturação do folículo piloso formam-se 3 saliências: a mais profunda que irá originar a ligação para o músculo eretor do pelo; a média que se diferencia em glândula sebácea, e a superior que se diferencia em glândula sudorípara. Os primeiros pelos que aparecem no feto são as vibrissas e pelos tácteis que se desenvolvem com localização no mento, sobrancelhas e lábio superior. O aparecimento dos pelos no restante corpo do animal faz-se no sentido crâniocaudal, sendo que no momento do nascimento a maioria dos folículos pilosos no cão é primário. Os pelos secundários nascem caudalmente aos primeiros, durante as primeiras 12 a 28 semanas de vida (Miller *et al.*, 2013)

No que diz respeito à circulação sanguínea cutânea no feto, os vasos sanguíneos desenvolvem-se inicialmente como capilares. Miller *et al.* (2013) sugerem que as células mesenquimatosas da pele se organizam *in situ*, originando o que se assemelha a tubos compostos por uma camada de células endoteliais. No final da angiogénese, a circulação cutânea total apresenta um volume considerável e pode afetar os valores de pressão sanguínea (Pavletic, 2003).

### **1.3. Anatomia e fisiologia da pele**

Em cada orifício, a pele tem continuidade com a membrana mucosa local (digestiva, respiratória, ocular e urogenital). A pele e os pelos que a compõem apresentam uma variação tanto em quantidade como em qualidade dentro das espécies, raças e indivíduos singulares, ocorrendo também variações dentro das regiões corporais, sendo que fatores como a idade e o género do indivíduo também contribuem para essa heterogeneidade (Miller *et al.*, 2013).

A espessura da pele varia ao longo do corpo, estando diretamente relacionada com a espessura da derme, pelo que é mais espessa na região dorsal do corpo e face lateral dos membros, e menos nas regiões ventral e medial (Pavletic, 2010b; Hargis & Ginn, 2012). A espessura média da pele no gato é de 0,4 a 2,0 milímetros (mm), enquanto no cão é de 0,5 a 5,0 mm (Pavletic, 2003; Miller *et al.*, 2013).

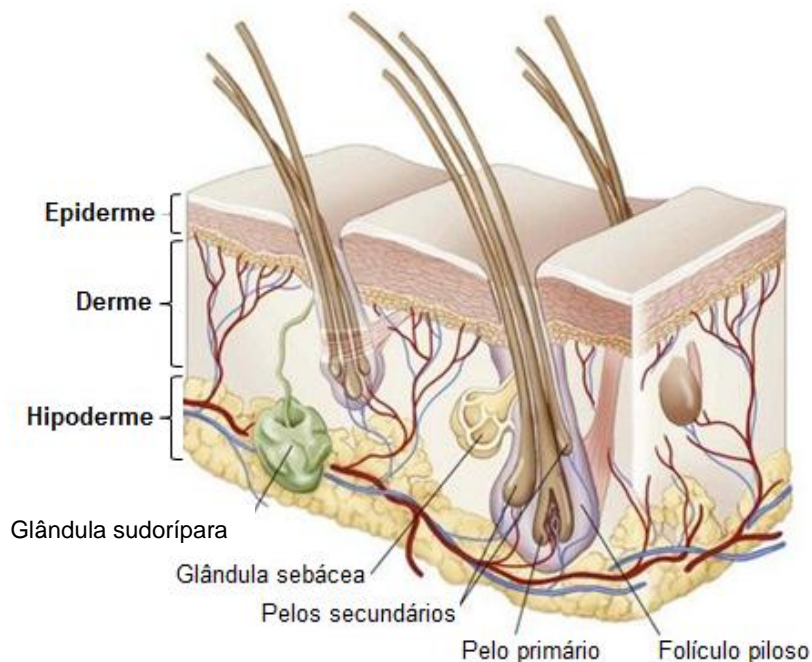
A superfície da pele dos mamíferos é normalmente ácida, com um potencial de hidrogénio iónico (pH) cutâneo no cão que varia entre 4,84 – 9,95, e no gato entre 5,6 – 7,4 (Pavletic, 2010b). Este carácter ácido auxilia na proteção da pele contra a invasão por microrganismos, podendo variar entre espécies e dentro da própria espécie, através de fatores como a raça, idade, sexo, região anatómica, dieta, grau de excitação e de exercício, contacto com produtos tópicos, ou mesmo devido à presença de doenças como a diabetes *mellitus*, urémia, doenças hepáticas, entre outras (Miller *et al.*, 2013).

Embora ainda não seja totalmente conhecido, o metabolismo da pele utiliza enzimas que participam na glicólise e no ciclo de Krebs, utilizando a glicose, que é preferencialmente



metabolizada em lactato (Lact), ao invés de totalmente oxidada em dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) (Miller *et al.*, 2013).

**Figura 1** - Anatomia da pele dos animais domésticos. (Adaptado de Miller *et al.*, 2013).



### 1.3.1. Epiderme

A epiderme é a camada mais externa e fina da pele (0,1-0,5 mm), sendo também desprovida de vascularização sanguínea (Paterson, 2008; MacPhail, 2013a). Serve como barreira física e química entre o interior do corpo do animal e o ambiente externo (Bensouilah & Buck, 2006). É composta por 4 populações celulares distintas, em percentagens bastante díspares: queratinócitos (85%), células de Langerhans (3 a 8%), melanócitos (5%) e células de Merkel (2%) (Menon, 2002; Junqueira & Carneiro, 2008; Paterson, 2008; Miller *et al.*, 2013). Por norma, é mais espessa nas zonas onde o pelo é menos abundante, atingindo a sua espessura máxima ao nível das almofadas digitais e da trufa, onde pode chegar a medir 1,5 mm de espessura (Pavletic, 2003; Junqueira & Carneiro, 2008; MacPhail, 2013a; Miller *et al.*, 2013). A epiderme pode ser dividida em camadas ou estratos, de acordo com a morfologia e posição dos queratinócitos, as células mais numerosas na sua constituição (Kolarsick *et al.*, 2011; Miller *et al.*, 2013). Assim, e numa ordem do interior para o exterior, divide-se: 1) camada basal ou *stratum basale*; 2) camada espinhosa, *stratum spinosum* ou *stratum malpighii*; 3) camada granulosa ou *stratum granulosum*; 4) camada lúcida ou *stratum lucidum*, e 5) camada córnea ou *stratum corneum* (figura 2) (Bensouilah & Buck, 2006; Junqueira & Carneiro, 2008; James *et al.*, 2011; Miller *et al.*, 2013). A camada basal e a espinhosa são comumente denominadas de *stratum*

*germinativum* (Pavletic, 2003), uma vez que a atividade mitótica em ambas é responsável pela proliferação das células epidérmicas (Pavletic, 2010b).

#### **1.3.1.1. Queratinócitos**

Os queratinócitos têm origem na ectoderme, e têm como função especializada a produção de queratina (K) (James *et al.*, 2011; Kolarsick *et al.*, 2011), uma proteína filamentosa complexa, que não só forma a camada córnea da epiderme, como também confere estrutura aos pelos e às unhas (James *et al.*, 2011). Além de acrescentar ao suporte estrutural conferido pelos queratinócitos, ainda desempenham um papel na imunidade da epiderme, através da capacidade fagocitária, do processamento de antígenos, da produção de citocinas como a interleucina (IL) 1, prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) e interferão (IFN), que estimulam ou inibem a resposta imunitária (Paterson, 2008).

#### **1.3.1.2. Células de Langerhans**

As células de Langerhans derivam da medula óssea, e estão envolvidas na resposta celular mediada por linfócitos T *helper*. São células dendríticas, mononucleadas, apresentadoras de antígeno, que começam a migração para as camadas suprabasais desde muito cedo no desenvolvimento embrionário. Não formam junções celulares com as células vizinhas, ao contrário dos queratinócitos. Na epiderme, as células de Langerhans encontram-se em maior abundância nas camadas espinhosa e granulosa, e em menor número na camada basal (Kolarsick *et al.*, 2011). Participam ainda na produção de citocinas, como a IL-1, e na atividade fagocítica (Paterson, 2008).

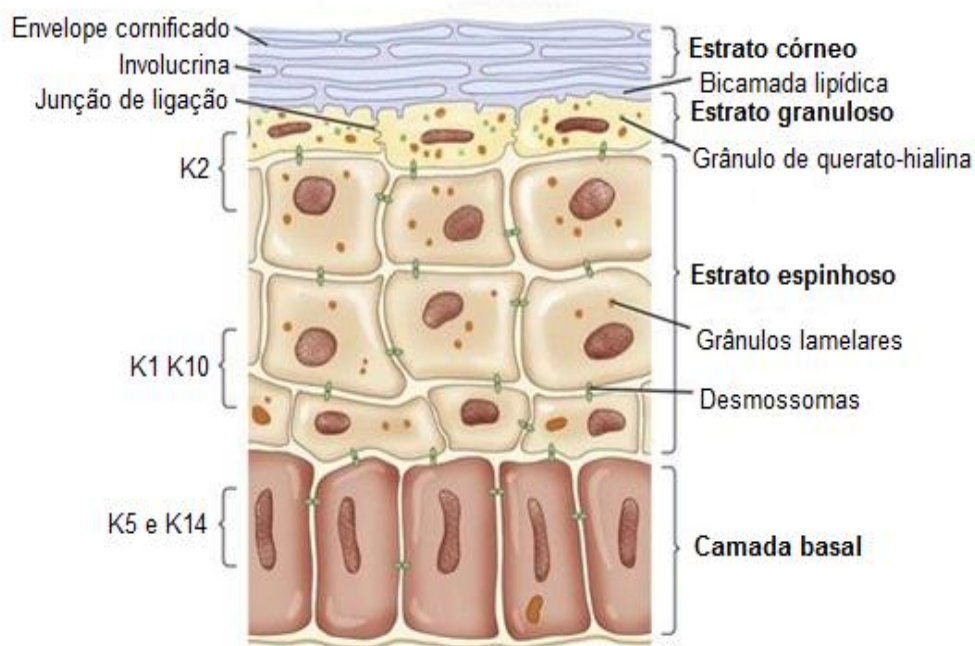
#### **1.3.1.3. Melanócitos**

Os melanócitos são células dendríticas, sintetizadoras de pigmento, com origem na crista neural e confinadas predominantemente na camada basal da epiderme (Chu, 2012), podendo também serem encontrados na bainha externa da raiz do pelo e nos ductos das glândulas sebáceas e sudoríparas. Cada melanócito comunica, através das suas projeções dendríticas, com 10 a 20 queratinócitos formando uma unidade funcional e estrutural denominada unidade de melanina epidérmica (Paterson, 2008). Através do aminoácido tirosina, cada melanócito produz eumelanina, de cor castanha ou preta, ou feomelanina, de cor avermelhada ou amarelada, nos melanossomas. O mecanismo bioquímico da produção de melanina depende da ação da enzima tirosinase (Miller *et al.*, 2013). As funções dos melanócitos são: produção de coloração protetora e atraente do ponto de vista sexual; barreira contra a radiação ionizante; limpeza dos radicais citotóxicos e, participação na resposta inflamatória através da produção de citocinas (Paterson, 2008; Kolarsick *et al.*, 2011; Miller *et al.*, 2013).

#### 1.3.1.4. Células de Merkel

As células de Merkel são células dendríticas, de forma ovalada, localizadas no estrato basal da epiderme que funcionam como mecanoreceptores (Paterson, 2008; Kolarsick *et al.*, 2011; Miller *et al.*, 2013). São predominantemente encontradas nos tilotríquios das almofadas digitais e no epitélio do folículo piloso (Paterson, 2008; Souza, Figuera, Kommers, & Barros, 2009). Desempenham ainda outras funções como: influência no fluxo sanguíneo cutâneo; coordenação na proliferação dos queratinócitos e controlo do ciclo do pelo, estimulando a população celular dos folículos pilosos (Paterson, 2008; Miller *et al.*, 2013).

**Figura 2** - Camadas que constituem a epiderme. (Adaptado de Proksch *et al.*, 2009)



#### 1.3.1.5. Camada basal ou *stratum basale*

O estrato basal da epiderme é constituído por uma única camada de células de forma cúbica ou colunares (Menon, 2002; Paterson, 2008; Kolarsick *et al.*, 2011), sendo a maior parte queratinócitos (Miller *et al.*, 2013), que permanecem ligados à membrana basal, nos hemidesmossomas, através de filamentos de queratina (K5 e K14) (Chu, 2012). Esta camada basal é o primeiro local de atividade mitótica das células que formam a epiderme, dando origem às células das camadas mais externas (Kolarsick *et al.*, 2011).

#### 1.3.1.6. Camada espinhosa, *stratum spinosum* ou *stratum malpighii*

Uma vez reproduzidas e maturadas, as células basais movem-se em direção às camadas externas, formando primeiramente a camada espinhosa (Bensouilah & Buck, 2006) constituída por uma a duas lâminas de células, sendo que as almofadas digitais, o plano nasal e as junções mucocutâneas são consideradas as exceções, pois a espessura aumenta para até 20 lâminas de células (Paterson, 2008; Miller *et al.*, 2013).

#### **1.3.1.7. Camada granulosa ou *stratum granulosum***

O estrato granuloso não está presente em todos os cortes histológicos de pele com pelos, sendo composto por uma ou duas lâminas de células achatadas. Na pele sem pelo, a espessura deste estrato varia entre 4 a 8 lâminas de células (Paterson, 2008; Miller *et al.*, 2013). As células que compõem este estrato perderam o seu núcleo, apresentam forma achatada e contêm grânulos de querato-hialina no seu citoplasma (Menon, 2002; Kolarsick *et al.*, 2011).

#### **1.3.1.8. Camada lúcida ou *stratum lucidum***

O estrato lúcido representa a transição do estrato granuloso para o estrato córneo, não é observável em epidermes de espessura fina (Bensouilah & Buck, 2006), é constituído por células queratinizadas, compactas e mortas (Miller *et al.*, 2013) e é apenas encontrado nas almofadas digitais e no plano nasal (Paterson, 2008). Segundo Bragulla (2004), o estrato lúcido não é mais que um artefacto de refração de células córneas jovens.

#### **1.3.1.9. Camada córnea ou *stratum corneum***

O estrato córneo é a camada mais externa da pele, estando em constante renovação (Miller *et al.*, 2013) e em equilíbrio com a proliferação das células basais (Kolarsick *et al.*, 2011). É formado por várias camadas de células queratinizadas e anucleadas, denominadas de corneócitos, que providenciam proteção mecânica à epiderme (Proksch *et al.*, 2009; Kolarsick *et al.*, 2011). Este estrato apresenta variações de espessura nos animais domésticos, sendo que nos gatos o intervalo é de 3-35 µm, enquanto nos cães é de 5-1500 µm (Miller *et al.*, 2013). O tempo de transição de uma célula desde o estrato basal para o estrato córneo é de aproximadamente 22 dias (Paterson, 2008).

#### **1.3.2. Membrana basal ou junção dermo-epidérmica**

A interface entre a epiderme e a derme faz-se através de uma zona porosa, que permite a troca de células e de fluídos, e que liga estas duas camadas (James *et al.*, 2011). As funções da membrana basal são: ligação da epiderme à derme; manutenção de uma epiderme funcional e proliferativa; manutenção da arquitetura tecidual; auxílio na cicatrização e regulação da nutrição entre o epitélio e o tecido conjuntivo (Paterson, 2008). Estruturalmente, a membrana basal pode ser dividida em 4 componentes, sendo a ordem da epiderme em direção à derme: 1) membrana plasmática de células basais com os hemidesmossomas e filamentos de ancoragem; 2) lâmina lúcida ou lâmina rara; 3) lâmina densa ou lâmina basal (composta por colagénio tipo IV), e 4) sublâmina densa, que contém fibras de ancoragem e microfibras (Paterson, 2008; Souza *et al.*, 2009; Miller *et al.*, 2013). O colagénio tipo IV é o principal constituinte da lâmina basal, enquanto o colagénio tipo VII é o maior componente das fibras de ancoragem (James *et al.*, 2011).

### **1.3.3. Derme ou córion**

A derme é a região vascularizada e de maior espessura que nutre a epiderme, fornecendo-lhe a sustentação necessária (MacPhail, 2013a). É composta por fibras insolúveis (colagénio e elastina) e por polímeros solúveis, como os proteoglicanos e ácido hialurónico (Paterson, 2008; Miller *et al.*, 2013). Noventa por cento das fibras da derme são compostas por colagénio (Pavletic, 2003). De entre as fibras de colagénio destacam-se as de tipo I (87%), III (10%) e V (3%) (Souza *et al.*, 2009). Outras células, como fibroblastos, macrófagos, plasmócitos e mastócitos, podem ser encontradas na derme (Pavletic, 2010b; MacPhail, 2013a). A derme contém ainda vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervos e músculos eretores do pelo (Paterson, 2008), bem como folículos pilosos e estruturas glandulares provenientes da ectoderme (Pavletic, 2003).

O número de fibras elásticas, bem como a disposição das fibras de colagénio na derme definem a elasticidade ou flexibilidade da pele, sendo as zonas de pele mais flexíveis no cão localizadas no flanco, axilas e zona dorsal no pescoço, e no gato na região dorsal do pescoço, acrescentando a zona escapular e zona proximal e lateral dos membros torácicos. A cauda, pavilhões auriculares e almofadas digitais são as zonas com menor elasticidade em ambas as espécies (Pavletic, 2003, 2010b; Miller *et al.*, 2013).

### **1.3.4. Hipoderme ou *subcutis***

A hipoderme, *subcutis* ou tecido subcutâneo, é composta por tecido conjuntivo laxo e tecido adiposo, que promovem a união da pele com as estruturas subadjacentes permitindo, assim, o deslizamento de um tecido sobre o outro (Junqueira & Carneiro, 2008; Pavletic, 2010b). Tem origem mesenquimatosa (Miller *et al.*, 2013), variando a sua espessura com as diferentes regiões do corpo, sendo menos espessa nos lábios, pavilhão auricular externo, ânus e escroto (Pavletic, 2003, 2010b), pelo que, nestas regiões, a derme está em contacto mais direto com a musculatura e fáscia (Miller *et al.*, 2013). Desempenha funções de reservatório energético, termorregulação e insulação, suporte e proteção, e ainda mantém os contornos da superfície corporal (Paterson, 2008; Miller *et al.*, 2013).

A vascularização cutânea direta atravessa esta camada, nutrindo as camadas suprajacentes (Pavletic, 1991).

### **1.3.5. Estruturas anexas da pele**

Entendem-se por estruturas anexas da pele os folículos pilosos e as glândulas sudoríparas e sebáceas com origem na ectoderme. Durante o desenvolvimento embrionário, estas estruturas deslocam-se na derme e na hipoderme. Outras glândulas com origem ectodérmica são as glândulas mamárias, da base da cauda, as anais e as perineais (Pavletic, 2003).

### **1.3.6. Circulação cutânea sanguínea, linfática e nervos**

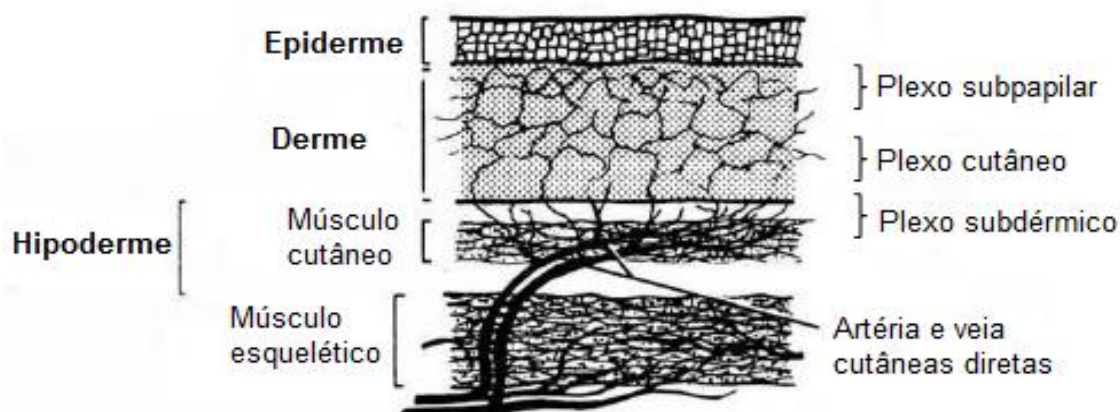
A rede de capilares em todo o corpo dos vertebrados desenvolve-se da mesoderme esplâncnica do embrião (Pavletic, 1991, 2003, 2010b). A pele do cão e do gato é formada por 3 plexos vasculares interligados entre si: 1) o plexo profundo, subdérmico ou subcutâneo; 2) o plexo médio ou cutâneo, e 3) o plexo superficial ou subpapilar (figura 3) (Hargis & Ginn, 2012). Algumas variações em regiões do corpo, como os pavilhões auriculares, almofadas digitais, mamilos e em junções mucocutâneas, como os lábios, narinas, pálpebras, prepúcio, vulva e ânus são registadas (Pavletic, 1991, 2003; MacPhail, 2013a).

A principal rede vascular da pele é o plexo subdérmico, que emite ramos para a derme, formando o plexo cutâneo, sendo este último responsável pela irrigação das glândulas sebáceas. O plexo subpapilar é formado por ramos ascendentes do plexo cutâneo, situando-se nas papilas dérmicas da derme, e os capilares do plexo subpapilar são responsáveis pela nutrição da epiderme (Pavletic, 1991, 2003, 2010b; MacPhail, 2013a).

A artéria aorta origina os ramos segmentares, os quais se ramificam em artérias perfurantes que alimentam a rede de capilares cutâneos. No Humano e no suíno, as artérias perfurantes terminam nas artérias musculocutâneas, que correm numa direção perpendicular à pele. No cão e no gato, a irrigação da pele é feita através de artérias cutâneas diretas, uma vez que as artérias musculocutâneas são inexistentes. Devido a esta diferença, a pele do cão e do gato apresenta uma mobilidade superior à de outras espécies (Pavletic, 2003, 2010b).

No que respeita aos vasos linfáticos, estes têm origem na rede de capilares que assenta na derme superficial e rodeia as estruturas anexas (Miller *et al.*, 2013), drenando para o plexo linfático subcutâneo (Bragulla, Budras, Mülling, Reese, & König, 2004; Hargis & Ginn, 2012). As fibras nervosas cutâneas desempenham funções sensoriais, controlam o tónus vasomotor e regulam as atividades secretoras das glândulas. Os nervos cutâneos estão em contato íntimo com os vasos da derme, mastócitos, fibroblastos, queratinócitos e células de Langerhans, desempenhando por isso funções cruciais na modulação da resposta inflamatória, proliferativa e reparação tecidual (Miller *et al.*, 2013).

**Figura 3** - Circulação cutânea no cão e no gato. (Adaptado de Pavletic, 2003).



#### 1.4. Considerações cirúrgicas da pele

Para uma ferida cicatrizar é necessário que as suas superfícies epiteliais, endoteliais e mesoteliais estejam justapostas. A viabilidade dos componentes epiteliais das estruturas anexas da pele é importante no repovoamento celular da superfície dérmica exposta, assim como a preservação da microcirculação cutânea (fulcral para a sobrevivência da pele). O plexo subdérmico deve ser preservado, bem como as arteríolas e vénulas cutâneas diretas, através da utilização de material cirúrgico atraumático. De igual modo, deve evitar-se a manipulação cirúrgica de pele que foi recentemente traumatizada, até que a circulação esteja restaurada na sua totalidade (Pavletic, 2003).

## **2. A biologia da cicatrização da pele**

### **2.1. História da cicatrização da pele**

A história da cicatrização é tão antiga quanto a história da Humanidade (Shah, 2011). A primeira evidência documentada referente a uma ferida, data de há aproximadamente 5 milhões de anos, num ancestral homem-macaco, *Australopithecus africanus* (Franz, Steed, & Robson, 2007), enquanto um dos manuscritos médicos mais antigos e conhecidos do Homem remonta a 2200 a.C. (Shah, 2011).

### **2.2. Mecanismos do processo de cicatrização**

Um estímulo lesional à pele pode afetar a integridade da epiderme, da derme, do tecido conjuntivo e da microcirculação, resultando inevitavelmente numa ferida (Schreml, Szeimies, Prantl, *et al.*, 2010), originando uma perda de continuidade na estrutura (Young & McNaught, 2011), e, por vezes, da função do órgão que se torna afetado (Velnar, Bailey, & Smrkolj, 2009). Quanto à sua etiologia, as feridas podem ser intencionais (como as feridas cirúrgicas), acidentais (como em situações de trauma) (Hosgood, 2003; Velnar *et al.*, 2009) ou por doença (Fahie & Shettko, 2007; Young & McNaught, 2011). Independentemente da etiologia da ferida, o objetivo do corpo é, em cada caso, conseguir uma cicatrização rápida no tempo, prevenindo a formação de uma cicatriz excessiva – quelóide (principalmente nos cavalos) (Saarto, Hielm-Björkman, Hette, Kuusela, & Brandão, 2010); e quando controlada, obter uma aparência cosmética razoável (Mayo, 2012). O processo de cicatrização procura restaurar a normal função e a integridade estrutural dos tecidos, depois do estímulo lesional (Cornell, 2012). Este processo pode ser descrito como evoluindo numa série de etapas ou fases (diferentes consoante o autor), que se caracterizam por serem muito dinâmicas (Hosgood, 2003). O reconhecimento destas fases com base nas características macroscópicas permite ao clínico fazer uma associação entre os eventos microscópicos e bioquímicos, direcionando-o para o maneio apropriado da lesão (Hosgood, 2009).

#### **2.2.1. Fases do processo de cicatrização**

Os eventos de cada fase deste processo devem acontecer de forma precisa e regulada, pois o aparecimento de interrupções, ou prolongamentos, podem originar atrasos, induzindo mesmo em certos casos, a não cicatrização de uma ferida crónica (Guo & Dipietro, 2010; Schreml, Szeimies, Karrer, *et al.*, 2010). Na generalidade consideram-se 4 fases que se sobrepõem: 1) fase de hemostase e coagulação; 2) fase inflamatória; 3) fase proliferativa, e 4) fase de remodelação e maturação (Hosgood, 2003; Rivera & Spencer, 2007; Velnar *et al.*, 2009; Cornell, 2012). O processo de cicatrização é determinado por eventos que interagem a nível molecular, celular e na MEC (Schreml, Szeimies, Prantl, *et al.*, 2010), sendo o elemento oxigénio (O<sub>2</sub>) essencial em todas as etapas do processo (Rodriguez, Felix, Woodley, & Shim, 2008).



### 2.2.1.1. Hemostase e coagulação

A fase da hemostase ocorre imediatamente após a lesão, e pode ser dividida em 5 eventos diferentes: 1) vasospasmo; 2) formação do tampão de plaquetas; 3) ativação da cascata de coagulação que origina o desenvolvimento de um coágulo de fibrina insolúvel; 4) retração do coágulo e, por fim, 5) a dissolução do mesmo (Porth & Gaspard, 2010; Ackermann, 2012). O principal objetivo deste mecanismo é prevenir a perda excessiva de sangue, protegendo o sistema vascular (Velnar *et al.*, 2009). O vasospasmo é iniciado pela lesão no endotélio e regulado por mecanismos locais e humorais, resultando na constrição do vaso e, conseqüentemente, na redução do fluxo sanguíneo (Fahie & Shettko, 2007; Porth & Gaspard, 2010). As plaquetas, também denominadas de trombócitos, são as células que desempenham o papel principal após uma lesão, já que a sua exposição à MEC, que permite o contacto com o colagénio, a fibronectina e outras proteínas de adesão da matriz, resultará na ativação das próprias plaquetas (Diegelmann & Evans, 2004). Uma vez ativadas, as plaquetas aderem à parede vascular, através do exterior da sua membrana que contém glicoproteínas que se ligam ao fibrinogénio, à fibronectina, à trombospondina e ao fator VIII de von Willebrand. Depois de aderirem às fibras de colagénio, as plaquetas libertam dos seus grânulos citoplasmáticos mediadores inflamatórios (serotonina, adenosina difosfato (ADP), tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)) (Li, Chen, & Kirsner, 2007), fatores de crescimento, como: o fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor*- PDGF); fator de crescimento transformador  $\alpha$  (*transforming growth factor*  $\alpha$  – TGF- $\alpha$ ); fator de crescimento transformador  $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$  – TGF- $\beta$ ); fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor* – EGF); fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF); fator de crescimento fibroblástico (*fibroblast growth factor* – FGF) e, o fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor* – TNF) (Werner & Grose, 2003; Barrientos, Stojadinovic, Golinko, Brem, & Tomic-Canic, 2008). Estes fatores de crescimento têm como função atrair outras células necessárias ao processo de cicatrização (Cornell, 2012). A cascata da coagulação é iniciada através de duas vias, a extrínseca e a intrínseca, e tem como objetivo a formação do coágulo. Na via intrínseca, o processo é mais lento e iniciado após a exposição do tecido subendotelial ao sangue que ativa o fator XII (fator de Hageman), resultando na ativação do fator X. Por sua vez, o fator X transforma a protrombina em trombina, resultando na conversão de fibrinogénio em fibrina (Pérez-Gómez & Bover, 2007). Através da via extrínseca da cascata da coagulação, a exposição dos fatores tecidulares ao sangue circulante ativa o fator VII, que resulta diretamente na ativação da trombina. A ativação das plaquetas pela trombina, TXA<sub>2</sub> ou ADP é que forma o tampão plaquetário (Young & McNaught, 2011). Quase imediatamente, os vasos sanguíneos sofrem uma vasoconstrição reflexa de modo a minimizar a perda de sangue, mediada pela libertação local de bradiquinina, serotonina, catecolaminas, endotelina, e ainda pelo TXA<sub>2</sub>. A vasoconstrição tem uma curta duração de 5-10 minutos

(tempo necessário para a formação do tampão de plaquetas) (Hosgood, 2006, 2009), ocorrendo de seguida vasodilatação, que é mediada pela histamina libertada pelos mastócitos locais, a qual vai permitir aumentar a permeabilidade vascular e facilitar a entrada de células inflamatórias para o espaço extracelular que rodeia a ferida, explicando assim a aparência avermelhada, edemaciada e quente das feridas (Hosgood, 2003; Young & McNaught, 2011). As prostaglandinas provenientes da via araquidónica, as cininas da cascata de coagulação, e os fatores de complemento, também contribuem para a vasodilatação (Hosgood, 2009). Depois de formado, o coágulo sofre retração. A dissolução do coágulo acontece pouco depois da sua formação, possibilitando que o fluxo sanguíneo seja reajustado, de modo a ocorrer a reparação dos tecidos. O processo pelo qual ocorre a dissolução do coágulo denomina-se de fibrinólise, e resulta de uma sequência que envolve ativadores (ativador de plasminogénio tecidual (AP-t), ativador de plasminogénio uroquinase (uPA), trombina, fibrina e fator XII) e inibidores (antiplasmina- $\alpha_2$ ). O plasminogénio encontra-se no sangue na sua forma inativada, sendo convertido em plasmina por ativadores do plasminogénio, formado no endotélio vascular, fígado e rins. A plasmina digere a fibrina do coágulo, bem como vários fatores de coagulação como o fibrinogénio, o fator V, o fator VIII, a protrombina e o fator XII. De modo a prevenir que a fibrinólise ocorra em toda a circulação sanguínea, a plasmina é rapidamente inativada por inibidores (Porth & Gaspard, 2010).

#### **2.2.1.2. Fase inflamatória**

Uma vez controlada a hemorragia, inicia-se a migração de células inflamatórias para a ferida promovendo a fase inflamatória (Guo & Dipietro, 2010), que é caracterizada por eventos de ordem humoral e celular, e que tem como objetivo estabelecer uma barreira imune contra os microrganismos que possam invadir a ferida (Velnar *et al.*, 2009). A inflamação é iniciada com a ativação do sistema complemento, o que, e em conjunto com a estimulação de múltiplos fatores, como TGF- $\beta$ , PG, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (*tumor necrosis factor*  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ) e IL, ativam grande quantidade de neutrófilos (Cornell, 2012). Os neutrófilos são o primeiro tipo celular a chegar à ferida, atingindo um pico às 24-48 horas, e predominando nos primeiros 3 dias (Hosgood, 2009). Os mediadores existentes na MEC provisória promovem a marginação, adesão e extravasão de neutrófilos para a ferida. A conversão descrita de fibrinogénio para fibrina vai libertar fibrinopeptídeos, que são potentes quimioatrativos para os neutrófilos. De igual modo, as proteinases libertadas pelos neutrófilos, à medida que degradam tecido necrótico atraem mais neutrófilos, cuja função é a de fagocitar bactérias e detritos extracelulares, limpando assim a ferida (Diegelmann & Evans, 2004). O neutrófilo liberta radicais livres de O<sub>2</sub>, incluindo óxido nítrico (NO), que é um importante mediador da vasodilatação, além de aumentar a permeabilidade vascular no início da fase inflamatória (Hosgood, 2009; Pavletic, 2010a). Importa referir que os neutrófilos podem estar presentes em feridas estéreis, e que não são essenciais para a cicatrização. O pus comumente

encontrado nas feridas é o resultado da combinação do fluido, neutrófilos e tecido desnaturado, sendo que a presença de corrimento proveniente do lúmen é vital para o processo de cicatrização. Os monócitos e os neutrófilos migram para a ferida na mesma proporção em que são encontrados no sangue, mas uma vez que os neutrófilos apresentam um tempo de vida curto, são mais abundantes no início da inflamação, enquanto os monócitos predominam em lesões antigas, atingindo o pico na sua concentração às 48-72 horas (Hosgood, 2006). Inicialmente, os monócitos têm a sua migração estimulada por PDGF, por fragmentos de colagénio, pela elastina, pela fibronectina, pela trombina ativa e pelo TGF- $\beta$ , transformando-se em macrófagos, os quais libertam fatores de crescimento, sendo responsáveis por fagocitar os neutrófilos que entraram em apoptose durante o processo de cicatrização (Li *et al.*, 2007). Os macrófagos são considerados a célula reguladora mais importante na fase inflamatória, pois são atraídos para a ferida e continuam as suas funções mesmo em condições de anaerobiose ou de pH ácido (Velnar *et al.*, 2009). É sua função fagocitar os detritos celulares, as células apoptóticas e bactérias, e ao libertarem citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) incentivam a migração celular, a produção e proliferação da matriz, produzindo também moléculas quimiotáticas que atraem fibroblastos (de extrema importância na fase proliferativa) (Mayo, 2012). Os macrófagos produzem um variado grupo de fatores como FGF, EGF, PDGF, TGF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ , TNF, IL, e metaloproteinases da matriz (*matrix metalloproteinases-MMP*), cujo objetivo é degradarem a MEC (Hosgood, 2006). O último tipo celular a chegar à ferida são os linfócitos, atraídos 72 horas após a lesão, através da ação de IL-1, componentes do complemento e imunoglobulina G (IgG) (Velnar *et al.*, 2009).

Os sinais característicos da fase inflamatória são o rubor, o eritema, o edema, o aumento da temperatura e a presença de dor no local da lesão, resultando da vasodilatação, da saída de fluido e da obstrução dos vasos linfáticos (Dyson, 1997). As células inflamatórias ativadas consomem O<sub>2</sub> numa taxa elevada, o que combinado com um aporte sanguíneo comprometido, promove o desenvolvimento de hipóxia local. O Lact, desenvolvido na ferida devido à hipóxia, estimula a síntese de colagénio e a angiogénese (Cornell, 2012).

A fase inflamatória tem início após a lesão, e uma duração de cerca de 5 dias (Pavletic, 2010a).

### **2.2.1.3. Fase proliferativa ou de reparação**

Uma vez terminado o estímulo lesional, a fase de hemostase realizada com sucesso, a resposta inflamatória equilibrada e a ferida limpa de detritos, inicia-se a fase proliferativa do processo de cicatrização, com o objetivo de reparar o defeito no tecido (Young & McNaught, 2011). A transição da fase inflamatória para a fase proliferativa é caracterizada pela invasão de fibroblastos, acumulação progressiva de colagénio na ferida, e ainda pela formação de novas estruturas endoteliais no interior da mesma (Hosgood, 2009). Durante a fase

proliferativa ocorrem os processos de angiogénese, a fibroplasia, a epitelização e a retração da ferida, correspondendo a um período de tempo entre os 5 e os 20 dias após o estímulo lesional (Pavletic, 2010a). Macroscopicamente, esta fase é caracterizada pela formação abundante de tecido de granulação, que em combinação com os novos capilares e fibroblastos, justifica o aspeto avermelhado vivo da ferida (Velnar *et al.*, 2009). O tecido de granulação protege a ferida, providenciando uma barreira contra infeções e preparando a ferida para a epitelização. Este tecido também apresenta macrófagos que desbridam a ferida e que fornecem citocinas necessárias para a estimulação da atividade dos fibroblastos e da angiogénese (Schreml, Szeimies, Prantl, *et al.*, 2010). Os fibroblastos segregam citocinas e são responsáveis pela produção da nova MEC, que vai substituir a matriz provisória formada pelo coágulo (Dyson, 1997).

#### **a) Angiogénese**

O crescimento de novos capilares sanguíneos, ou angiogénese, é um complexo evento que ocorre a partir de vasos sanguíneos pré-existentes nas margens da ferida (Li *et al.*, 2007). Também esta etapa é dependente de  $O_2$ , e como resposta à hipóxia, esta ramificação acontece devido à libertação de fatores de crescimento, incluindo VEGF que é secretado predominantemente pelos macrófagos, fibroblastos, plaquetas e células endoteliais. Os novos vasos formados são visíveis a partir do quarto dia após a lesão (Cornell, 2012). Inicialmente, o centro da ferida é relativamente desprovido de vascularização, assentando a sua alimentação no processo de difusão osmótica conhecido como embebição, a partir dos vasos sanguíneos não lesionados. À medida que o processo progride, forma-se uma rede de capilares, inicialmente frágeis e permeáveis, contribuindo para a cor vermelho sólido da ferida e para o edema que possa surgir (Young & McNaught, 2011). Com o passar do tempo alguns dos novos vasos entram em apoptose, e a cor da ferida torna-se mais pálida. Níveis elevados de ácido láctico e os níveis baixos de  $O_2$  podem funcionar como estimuladores da angiogénese, através dos seus efeitos na produção de mediadores (Hosgood, 2006).

#### **b) Fibroplasia**

A fibroplasia é um processo de proliferação de fibroblastos, onde se verifica a sua migração para o coágulo de fibrina formado, e a produção de colagénio e outras proteínas da matriz que contribuem para a formação do tecido de granulação (Li *et al.*, 2007). Após o estímulo lesional, os fibroblastos proliferam devido à ação dos fatores de crescimento libertados pelo coágulo hemostático (predominantemente TGF- $\beta$ , PDGF e FGF), migrando, posteriormente para a ferida através da ligação dos seus recetores de integrina com a fibrina (Pavletic, 2010a). Ao terceiro dia, a ferida encontra-se rica em fibroblastos, que segregam uma grande quantidade de fibronectina estimulados pelo TGF- $\beta$ , formando uma MEC frouxa. Estas células também são responsáveis por sintetizar e depositar colagénio, elastina e proteoglicanos, amadurecendo o tecido conjuntivo (Young & McNaught, 2011). A MEC

provisória vai sendo progressivamente substituída por uma matriz rica em colagénio. Na pele normal o colagénio tipo III representa apenas 10-20% do colagénio total, enquanto o colagénio tipo I, cerca de 80-90%. No início do processo de cicatrização predomina o colagénio tipo III, o qual vai sendo substituído gradualmente por colagénio tipo I produzido pelos fibroblastos (Hosgood, 2009). O colagénio é uma proteína de elevado peso molecular, composta por glicina, prolina, hidroxiprolina, lisina e hidroxilisina, sendo que a sua síntese é dependente de O<sub>2</sub> (Tazima, De Andrade Vicente, & Moriya, 2008). O colagénio é responsável pela força de tensão na ferida em cicatrização, e uma quantidade elevada de colagénio tipo I, traduzir-se-á numa ferida mais madura (Dyson, 1997). A enzima colagenase é responsável pelo controlo da deposição do colagénio, sendo por seu lado controlada por citocinas libertadas por células inflamatórias, endoteliais, fibroblastos e queratinócitos na ferida (Pavletic, 2010a).

### **c) Epitelização**

A epitelização tem como objetivo cobrir a superfície da ferida com epitélio, baseando-se na diferenciação, proliferação e migração de queratinócitos da epiderme (Schreml, Szeimies, Prantl, *et al.*, 2010). Imediatamente após o estímulo lesional, 24 a 36 horas, as células da epiderme sofrem alterações fenotípicas como a contração dos tonofilamentos intracelulares, o desaparecimento da maioria dos desmossomas que ligam as células, e a formação de filamentos citoplasmáticos de actina que permitem o movimento celular (Tazima *et al.*, 2008). Os recetores de integrina presentes nas células epidérmicas permitem a interação destas com as proteínas da MEC, incluindo a fibronectina e a vitronectina (Hosgood, 2006, 2009). Os estímulos para a proliferação e migração das células epidérmicas incluem EGF, TGF- $\alpha$  e o fator de crescimento do queratinócito (*keratinocyte growth factor* – KGF) produzido pelas células epiteliais, fibroblastos e macrófagos. Após a epitelização, as células epidérmicas retornam ao seu fenótipo original e aderem firmemente à membrana basal (Pavletic, 2010a). A camada epitelial inicial é caracterizada pela sua fragilidade e pouca espessura, uma vez que é composta por uma única camada de células, sofrendo espessamento à medida que o processo de cicatrização avança (Guo & Dipietro, 2010). A pigmentação da ferida ocorre devido à mitose e migração de melanócitos presentes na pele adjacente à ferida, no sentido da epiderme em regeneração, sendo possível que a proliferação máxima de melanócitos apenas seja notada no decorrer de vários meses (Hosgood, 2006, 2009).

### **d) Retração ou contratura da ferida**

A retração da ferida traduz-se na redução do tamanho da ferida, e corresponde a alterações na força de tensão da mesma, juntamente com um movimento centrípeto de toda a espessura dos tecidos adjacentes (Tazima *et al.*, 2008). A retração da ferida é visível entre o quinto e nono dias após a lesão (Hosgood, 2006), atingindo o pico às duas semanas, sendo

que o grau de retração acompanha a profundidade da ferida (Li *et al.*, 2007). Os mediadores predominantes deste processo são os miofibroblastos, devido à sua capacidade de extensão e contração. Durante a formação do tecido de granulação, os fibroblastos são gradualmente modulados em miofibroblastos, devido à estimulação por fatores de crescimento (Dyson, 1997). O processo de retração envolve uma interação complexa entre células, a MEC e mediadores como TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 e PDGF (Schreml, Szeimies, Prantl, *et al.*, 2010). O tecido adjacente à ferida estica, e a ferida assume uma aparência estrelada. A retração continua até que as margens se encontrem, de modo a ocorrer um efeito de resposta de retroalimentação negativa que resulta no encerramento do processo. Alternativamente ocorre a finalização deste processo se a tensão do tecido envolvente igualar ou exceder a força de retração da ferida. Verifica-se sempre uma diminuição do número de miofibroblastos à medida que a epiderme se reestrutura (Hosgood, 2006).

#### **2.2.1.4. Fase de remodelação e maturação**

A fase final do processo de reparação é dedicada à remodelação e fortalecimento do colagénio, e clinicamente apresenta-se como a fase de maior importância (Cornell, 2012). Resume-se num balanço entre a síntese e a degradação, uma vez que o colagénio e outras proteínas depositadas na ferida tornam-se extremamente bem estruturados (Young & McNaught, 2011), podendo este processo demorar 1, 2 ou mais anos a concluir (Ackermann, 2012). As enzimas MMP são colagenases específicas produzidas pelos neutrófilos, macrófagos e fibroblastos, e são responsáveis pela degradação do colagénio (Velnar *et al.*, 2009).

Com a progressão da cicatrização, a população de fibroblastos e de macrófagos diminui devido a apoptose; o crescimento dos novos capilares cessa, diminuindo o aporte de fluxo sanguíneo à ferida e a atividade metabólica no local da ferida torna-se reduzida. O resultado final é uma cicatriz madura, com poucas células e vasos sanguíneos, e uma força de tensão considerável (Pavletic, 2010a).

#### **2.2.1.5. Força de tensão da ferida**

Nos primeiros 3 a 5 dias após a lesão, a ferida ganha força diminuta devido ao tampão de fibrina. O ganho mais rápido de força no processo de cicatrização ocorre entre os dias 7 e 14, correspondendo à acumulação de colagénio na ferida (Hosgood, 2009).

As feridas nunca apresentam a mesma força que o tecido intacto, atingindo 50% da força original no final de um período de 3 meses, e apenas 80% daí em diante (Rivera & Spencer, 2007; Cornell, 2012). Com a maturação da cicatriz, o nível de vascularização decresce, e com este a coloração da ferida, passado de vermelho a rosa, e deste a cinzento com o decorrer do tempo (Young & McNaught, 2011).

### **2.3. Diferenças no processo de cicatrização entre espécies**

Em Medicina Veterinária existem já alguns estudos que apontam diferenças existentes no processo de cicatrização, em diferentes espécies (Bohling, Henderson, Swaim, Kincaid, & Wright, 2004, 2006; Cornell, 2012). As feridas na região distal dos membros posteriores do cavalo apresentam predisposição para a formação de tecido de cicatrização em excesso, denominadas de feridas hipertróficas, resultado de uma proliferação exuberante de fibroblastos e colagénio (Ackermann, 2012). Relativamente aos pequenos animais, concluiu-se que na cicatrização por segunda intenção, a formação de tecido de granulação é um processo mais lento em gato, quando comparado com o cão (4,5 dias no cão e 6,3 dias no gato). O tempo necessário para o tecido de granulação cobrir completamente a ferida foi de 7,5 dias no cão e 19 dias no gato (Bohling *et al.*, 2006; Pavletic, 2010a). No cão, o tecido de granulação aparentemente é originado na ferida, enquanto no gato é formado a partir dos bordos da ferida, avançando progressivamente num sentido centrípeto. Num sentido geral e relativamente ao gato, a formação do tecido de granulação, a retração cicatricial e a migração das células epiteliais, ocorrem mais tardiamente do que no cão (Bohling *et al.*, 2004).

### **2.4. Classificação das feridas**

Embora não consensual, as feridas podem ser classificadas de acordo com diversos critérios (Pope, 2009), como a sua etiologia, o grau de contaminação e o comprometimento dos tecidos (Tazima *et al.*, 2008). Indubitavelmente, o tempo de evolução é um fator de extrema importância no manejo da lesão e reparação da ferida (Pavletic, 2010a).

#### **2.4.1. Etiologia**

Relativamente à etiologia da ferida, algumas das classificações possíveis são: incisão cirúrgica, laceração, abrasão, contusão, avulsão, queimaduras (Hosgood, 2009).

#### **2.4.2. Grau de contaminação das feridas**

De acordo com o grau de contaminação, as feridas são classificadas em 3 grupos: 1) limpas (cirurgias ortopédicas, em que o risco de infeção é baixo, cerca de 1 a 5%); 2) limpas-contaminadas (cirurgia abdominal e pulmonar, em que o risco de infeção é de cerca de 10%) e 3) contaminadas (abscessos, cirurgia intestinal, em que o risco de infeção pode atingir os 20 a 30%) (Tazima *et al.*, 2008; Velnar *et al.*, 2009).

#### **2.4.3. Comprometimento dos tecidos**

Existem 4 estágios relativamente ao comprometimento dos tecidos envolvidos: 1) Estágio I (em que apenas a epiderme se encontra comprometida, sem haver perda de tecido); 2) Estágio II (existe perda de tecido, com comprometimento da epiderme, da derme ou de ambas); 3) Estágio III (há total comprometimento da pele, associado a necrose do tecido subcutâneo, não atingindo a fáscia muscular), e 4) Estágio IV (em que há uma destruição

extensa de tecido, ocorrendo lesão óssea, muscular ou necrose dos tecidos) (Tazima *et al.*, 2008; Pope, 2009).

#### **2.4.4. Feridas agudas**

As feridas denominadas de agudas têm uma boa capacidade de reparação, seguindo-se um processo organizado de cicatrização, atingindo uma restauração tanto funcional como anatômica. O processo de cicatrização varia normalmente de 5 a 10 dias, podendo mesmo estender-se a 30 dias (Velnar *et al.*, 2009).

#### **2.4.5. Feridas crônicas**

As feridas crônicas resultam da falha no progresso normal do processo de cicatrização, entrando assim num estado de inflamação patológica, que se traduz num atraso do processo de cicatrização, podendo existir prolongamento de uma ou mais fases (Menke, Ward, Witten, Bonchev, & Diegelmann, 2007). Vários fatores podem ter influência no processo de cicatrização como é o caso da infecção, hipóxia dos tecidos, necrose, presença de exsudado e níveis elevados de citocinas inflamatórias, levando a um estado de não cicatrização (Velnar *et al.*, 2009).

### **2.5. Tipos de cicatrização**

O sucesso do processo de cicatrização depende do bom desempenho, no momento exato, de diversos processos, tipos celulares, mediadores moleculares e elementos estruturais (Velnar *et al.*, 2009). Existem 3 formas pelas quais uma ferida pode cicatrizar, dependendo da quantidade de tecido lesado ou danificado, e da presença ou ausência de infecção, sendo elas: primeira intenção, segunda intenção e terceira intenção (Tazima *et al.*, 2008).

#### **2.5.1. Cicatrização por primeira intenção**

Denomina-se de cicatrização por primeira intenção, primária ou união primária, a que ocorre numa ferida limpa, não infetada e bem vascularizada, e que é encerrada pela aproximação dos seus bordos através de suturas, colocação de agrafos ou de enxertos, sem que haja perda de tecido, ou quando esta seja mínima (Hendrickson, 2007; Tazima *et al.*, 2008; Velnar *et al.*, 2009). Num espaço de 24 horas, os neutrófilos migram para os bordos da incisão, movendo-se no sentido do coágulo de fibrina, sofrendo a epiderme um espessamento como resultado da atividade mitótica das células basais (Kumar, Abbas, & Fausto, 2005). A hemorragia originada, as proteínas plasmáticas e os detritos celulares são fagocitados e removidos pelos macrófagos, novos vasos sanguíneos originam-se no sentido da lesão, e a matriz extracelular é sintetizada de modo a preencher o espaço existente entre os bordos da incisão (Ackermann, 2012). Ao quinto dia, o espaço da incisão já está completamente preenchido com tecido de granulação, a neovascularização é máxima e as fibras de colagénio tornam-se mais abundantes.



A epiderme começa a recuperar a sua espessura, e ocorre diferenciação das células com queratinização da superfície (Pavletic, 2010a). Durante a segunda semana, a acumulação de colagénio e a proliferação dos fibroblastos, mantêm-se. O edema vai diminuindo, acompanhado pela regressão dos vasos sanguíneos (Kumar *et al.*, 2005). Este tipo de cicatrização culmina numa epiderme intacta, com poucos vestígios da ferida, à exceção de uma ligeira fibrose ao nível da derme, e da perda das estruturas anexas da pele no local (folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas). A força de tensão do local cicatrizado é semelhante à dos tecidos adjacentes. Este é o tipo de cicatrização ambicionado pelos cirurgiões pois é o mais rápido, e o mais apelativo cosmeticamente (Ackermann, 2012).

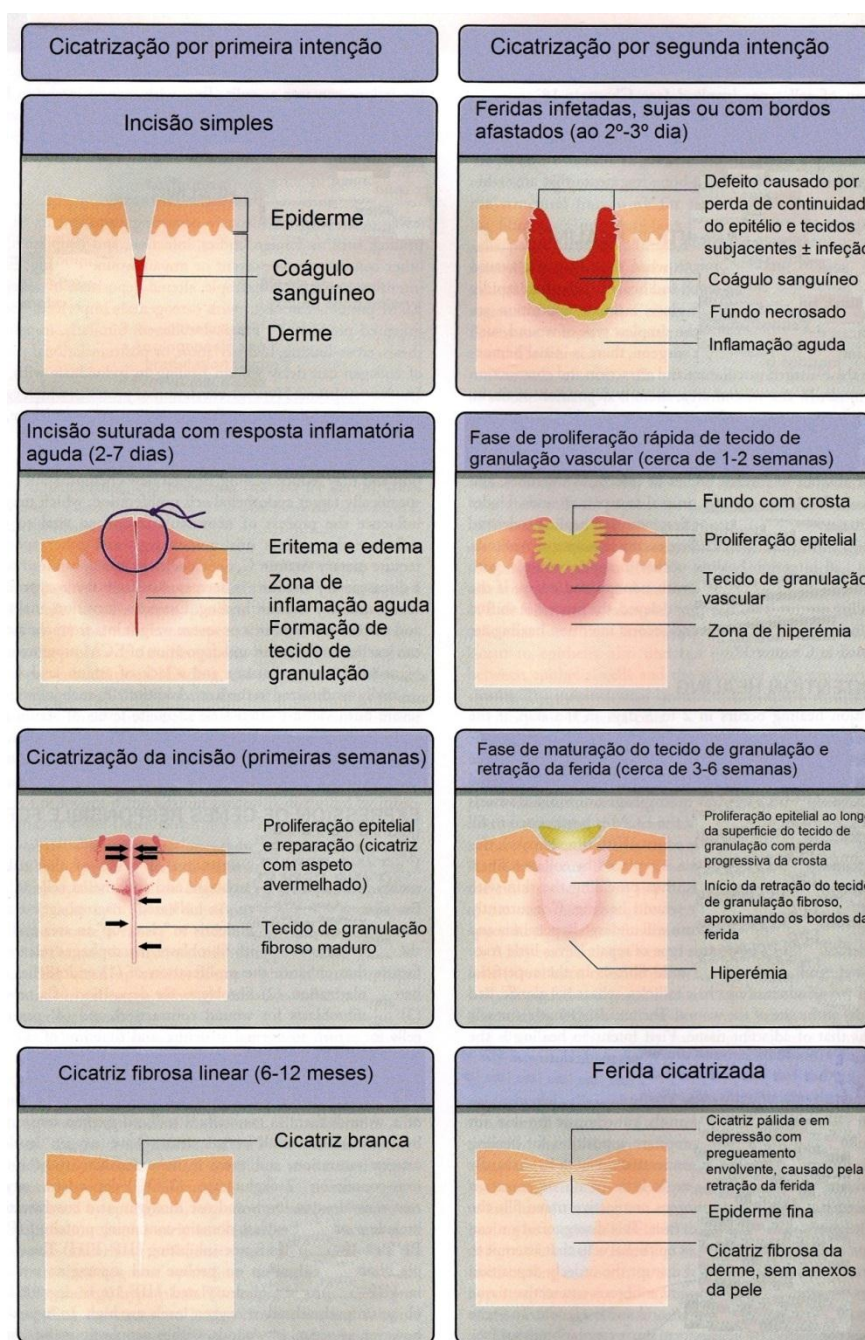
### **2.5.2. Cicatrização por segunda intenção**

A cicatrização por segunda intenção, secundária ou espontânea, ocorre em situações de feridas deixadas abertas, sem intervenção cirúrgica, onde existe um afastamento dos bordos da ferida permitindo a sua epitelização e retração pela ação dos miofibroblastos (Tazima *et al.*, 2008). Este tipo de cicatrização é indicado em situações de feridas infetadas ou gravemente contaminadas, com uma extensa perda de tecido ou com tecido necrosado (Hendrickson, 2007). Neste tipo de feridas, o defeito tecidular é grande e contém mais fibrina, detritos necróticos e exsudado, os quais precisam ser removidos, pelo que a reação inflamatória é mais intensa. Forma-se uma grande quantidade de tecido de granulação, cujo objetivo é o de preencher o defeito, ocorrendo depois a retração da cicatriz (Kumar *et al.*, 2005). A força de tensão do tecido de granulação é diminuída, e pode, por isso, ocorrer a reabertura da ferida. (Ackermann, 2012). Quando comparado com a cicatrização por primeira intenção, este processo demora mais tempo, e origina a formação de maior quantidade de tecido de granulação e fibroso (figura 4) (Velnar *et al.*, 2009).

### **2.5.3. Cicatrização por terceira intenção**

A cicatrização por terceira intenção, terciária ou encerramento primário tardio, é utilizada no manejo de feridas que estão extensamente edemaciadas ou quando há presença de infeção ou contaminação que impede uma cicatrização primária, mas que aparentemente se encontram limpas e bem vascularizadas depois de 4-5 dias em observação aberta (Sáenz & Serrano, 2003; Hendrickson, 2007; Tazima *et al.*, 2008). A ferida é deixada a cicatrizar por segunda intenção, de modo a que o processo inflamatório reduza a concentração bacteriana, permitindo o seu encerramento de forma segura. A força de tensão desenvolve-se como se se tratasse de uma cicatrização por primeira intenção (Pavletic, 2010a).

**Figura 4 -** Eventos que ocorrem nos diferentes tipos de cicatrização. (Adaptado de Ackermann, 2012)



## 2.6. Fatores que afetam o processo de cicatrização

Diversos são os fatores que levam ao comprometimento do processo de cicatrização, sendo possível a sua classificação em fatores locais ou fatores sistêmicos (endógenos ou exógenos) (Kumar *et al.*, 2005). Os fatores locais são aqueles que influenciam diretamente as características da ferida, enquanto os sistêmicos são os que dizem respeito à saúde geral do indivíduo, afetando a sua capacidade de cicatrização. Alguns destes fatores estão relacionados (Guo & Dipietro, 2010). Foram lançadas 11 linhas orientadoras de modo a auxiliar na avaliação do processo de cicatrização, diminuindo os fatores que o possam afetar (Franz *et al.*, 2008). Os fatores locais de maior importância são: a perfusão dos tecidos e

sua viabilidade, presença de hematoma ou seroma, infecção e fatores mecânicos. Os fatores de ordem sistêmica dizem respeito à imunologia, oncologia e doenças do foro sistêmico (Cornell, 2012).

### **2.6.1. Fatores locais**

#### **2.6.1.1. Perfusão dos tecidos e o papel do oxigênio**

Todas as feridas são hipóxicas em certo ponto (já que o suprimento sanguíneo é afetado), o que facilita a epitelização. O  $O_2$  é fundamental para todas as fases e eventos do processo de cicatrização, incluindo na resistência a infecções, na fibroplasia e deposição de colágeno e angiogênese (Rodriguez *et al.*, 2008; Young & McNaught, 2011). Este elemento chega à ferida através da corrente sanguínea, tornando assim o processo de cicatrização extremamente sensível à perfusão e aos níveis de  $O_2$  sanguíneo, fazendo com que a pressão parcial de  $O_2$  seja um parâmetro fulcral neste processo. Se as condições de hipóxia perdurarem, a cicatrização ficará comprometida devido a interrupção vascular, bem como pela vasoconstrição induzida pelo sistema simpático (Hopf & Rollins, 2007; Schreml, Szeimies, Prantl, *et al.*, 2010). A perfusão dos tecidos pode ainda ser inadequada devido a fatores sistêmicos, incluindo choque e hipotensão, hipovolêmia, dor e diabetes *mellitus*. A correção destas causas, que originam isquemia dos tecidos, diminui o risco de infecção local e aumenta o potencial de cicatrização (Cornell, 2012).

A suplementação de  $O_2$  em Medicina Humana tem demonstrado diminuições na taxa de infecções (Rodriguez *et al.*, 2008).

#### **2.6.1.2. Temperatura**

Durante o procedimento cirúrgico, os doentes desenvolvem vasodilatação causada pelos agentes anestésicos e perda de calor corporal. Apesar da vasodilatação existente, a perfusão é assegurada pela administração de fluidoterapia (Cornell, 2012). A temperatura da sala também é importante, estando descrito que temperaturas mais baixas (20°C a 12°C) diminuem a força da ferida em 20%. A hipóxia arterial relacionada com a anestesia ocorre nas primeiras horas após a cirurgia, enquanto a hipóxia tardia acontece nos primeiros 2-3 dias pós-operatório (Gottrup, 2004). A proteção da ferida ou da sutura, com recurso a pensos, é benéfica pois mantém o ambiente quente promovendo os processos de reparação (Hosgood, 2003).

#### **2.6.1.3. Viabilidade dos tecidos e acumulação de fluido na ferida**

O sucesso da cicatrização está diretamente relacionado com a viabilidade dos tecidos. Assim, o tecido necrótico, a presença de corpos estranhos e de contaminação bacteriana são fatores inibidores da cicatrização. De igual modo a formação de hematomas e de seromas também atrasa a cicatrização. De modo a prevenir o aparecimento de hematomas, a hemostase local deve ser mantida através do uso de eletrocautério, reconhecimento da

predisposição do doente para hemorragias e aplicação de técnicas de sutura que minimizem os espaços mortos. O seroma deve ser evitado com a minimização de espaços mortos, e com recurso a drenos, quando necessário (Cornell, 2012).

#### **2.6.1.4. Infecção das feridas**

Uma vez iniciada a lesão na pele, os microrganismos presentes na superfície desta ganham acesso aos tecidos subjacentes. As bactérias produzem colagenases que degradam o colagénio, as quais em conjunto com as colagenases produzidas pelos granulócitos e pelos macrófagos, vão diminuir a força da ferida. Além disso modificam o pH da ferida, o que pode afetar os mediadores locais de cicatrização (Pavletic, 2003). O papel da perfusão adequada aos tecidos é fundamental na administração de antibióticos profiláticos, assim como o assegurar a normotermia, euglicémia e oxigenação do doente durante a cirurgia, já que assim se diminui o risco de infeção local. A preparação do doente constitui um ponto fulcral, sendo que a tricotomia e limpeza do local a incisionar devem ser sempre asseguradas (Young & McNaught, 2011; Cornell, 2012).

#### **2.6.1.5. Fatores mecânicos**

De modo a evitar que fatores de ordem mecânica tenham impacto no ambiente de cicatrização, é indicado que as feridas cicatrizem por primeira intenção. A proteção da ferida, através da aplicação de pensos, é muito importante pois mantém o ambiente húmido, absorvendo o exsudado em excesso e ajudando à cicatrização (Pavletic, 2010a; Cornell, 2012).

### **2.6.2. Fatores sistémicos endógenos**

#### **2.6.2.1. Hipoproteinémia**

Níveis de proteínas inferiores a 2 g/dL diminuem a quantidade de tecido fibroso depositado na ferida, mas não atrasam o início da fibroplasia (Pavletic, 2003).

#### **2.6.2.2. Urémia**

A urémia altera o sistema enzimático, as vias bioquímicas e o metabolismo celular, afetando o processo de cicatrização. Diminui ainda a taxa de formação do tecido de granulação e a divisão das células epiteliais. Em casos de urémia aguda, a força da ferida encontra-se diminuída, devido à síntese de colagénio de menor qualidade ou devido à degradação de colagénio aumentada (Hosgood, 2003).

#### **2.6.2.3. Imunodeficiências primárias e condições que afetam a função imunitária**

Algumas doenças e imunodeficiências afetam o processo de cicatrização em diversos aspetos. Sabe-se, por exemplo, que o vírus da imunodeficiência felina (*feline immunodeficiency virus infection* – FIV), o hiperadrenocorticismismo e a diabetes *mellitus*,

juntamente com a imunossupressão secundária à administração de glucocorticóides, ou os medicamentos quimioterápicos, são condições que comprometem o processo normal de cicatrização (Cornell, 2012).

### **2.6.3. Fatores sistêmicos exógenos**

#### **2.6.3.1. Idade**

Apesar dos estudos em Humanos e em animais (incluindo cães) demonstrarem diferenças nas características de cicatrização entre indivíduos velhos, quando comparados com animais jovens, o impacto clínico destas alterações é questionável, sendo provavelmente dependente de algum processo de doença concomitante (Guo & Dipietro, 2010; Cornell, 2012).

#### **2.6.3.2. Nutrição**

Uma deficiência nutricional pode comprometer a cicatrização, na medida em que deprime o sistema imunitário e diminui a qualidade e a síntese do tecido de reparação. As carências de proteínas e de vitamina C são as mais importantes, pois afetam diretamente a síntese de colagénio (Cornell, 2012). Elevadas doses de vitamina E atrasam a cicatrização e a produção de colagénio, enquanto grandes quantidades de vitamina A aumentam as reações inflamatórias (Hosgood, 2003).

#### **2.6.3.3. Radioterapia**

A radiação causa efeitos nefastos, independentemente da dose. Na pele, os fibroblastos são destruídos, pelo que a síntese de colagénio fica comprometida. Também os novos capilares tentam revascularizar a pele isquêmica, mas devido ao aporte sanguíneo deficiente o processo reparativo não se conclui (Hosgood, 2003).

### **2.7. O lactato e o processo de cicatrização**

A produção de Lact em combinação com o  $O_2$  é extremamente importante no processo de cicatrização. Em combinação com os fatores de crescimento, estimula a proliferação dos fibroblastos e a angiogénese (Gottrup, 2002, 2004; Hopf & Rollins, 2007). A hipóxia tecidual estimula o VEGF e a transcrição de genes necessários à síntese de colagénio. Contudo, a angiogénese e a deposição de colagénio são diminuídos, e aumentam quando os níveis de  $O_2$  na ferida também aumentam. O Lact, por outro lado, acumula-se nas feridas independentemente da concentração de  $O_2$  da mesma, estimulando o VEGF e a deposição de colagénio. A sua origem no processo de cicatrização provém de 3 causas: 1) os fibroblastos aumentam as suas enzimas glicolíticas, produzindo mais Lact em hipóxia; 2) as células em multiplicação libertam mais Lact do que em situações de hipóxia, e, 3) é um bioproduto da explosão oxidativa dos leucócitos (Trabold *et al.*, 2003).

### 3. O lactato e a evolução da Medicina

O Lact é um parâmetro que tem sido intensamente investigado ao longo dos anos, e a sua medição em Medicina Humana começa a provar ser uma ferramenta de extrema importância no diagnóstico, monitorização, prognóstico e até tratamento de um vasto leque de situações clínicas (Valenza *et al.*, 2005; Bolton, 2007). De forma fácil, rápida e económica, a medição do Lact sérico tem sido cada vez mais estudada, com tentativas de aplicabilidade também na Medicina Veterinária. Foram realizados alguns estudos até à data, em variadas espécies, sendo que as conclusões relatadas (embora diminutas) apontam para a medição deste parâmetro auxiliar na avaliação da gravidade da doença (Lagutchik, Ogilvie, Hackett, & Wingfield, 1998; Stevenson, Kidney, Duke, Snead, Mainar-Jaime, *et al.*, 2007), e, concomitantemente, no prognóstico face à avaliação da resposta do doente à terapêutica instituída. (Hagman, Reezigt, Bergström Ledin, & Karlstam, 2009).

#### 3.1. História do lactato

O Lact foi identificado em 1780 por Carl Wilhelm Scheele, um químico sueco, que através do isolamento de um resíduo de cor acastanhada a partir de soro de leite coalhado, lhe atribuiu o nome (Ewaschuk, Naylor, & Zello, 2005; Blomkalns, 2006; Botteon, 2012). Foram necessários 70 anos até que o físico-químico alemão Joseph Scherer demonstrasse a presença de Lact no sangue humano. Em 1858, Carl Folwarczny demonstrou a presença de Lact no sangue de pacientes com vida. Araki e Zillessen, em 1891, observaram que quando o fluxo de oxigénio era interrompido nos músculos de mamíferos e aves, formava-se ácido láctico, e que o mesmo aumentava (Bakker, Nijsten, & Jansen, 2013). A medição do Lact foi descrita pela primeira vez em 1886 por Gaglio, denotando a importante relação entre a oxigenação dos tecidos e a produção do Lact (Bakker & de Lima, 2004).

Durante a maior parte do século XX, o Lact era considerado como sendo apenas um produto final da glicólise em situações de hipóxia e, também como um fator chave na acidose resultante da destruição tecidular (Hughes, 2004). Em 1927 foi sugerida pela primeira vez a relação existente entre o aumento do Lact sérico e a oxigenação dos tecidos em animais em choque (Meakins & Long, 1927), começando a partir de 1970 a ser valorizado, considerando-se como um importante componente do metabolismo energético, para além de ser fulcral na cicatrização dos tecidos e na angiogénese (Botteon, 2012).

É importante salientar que ácido láctico e Lact não são sinónimos, como comum e erradamente são interpretados. O ácido láctico, com a fórmula química de  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ , é um ácido forte que a pH fisiológico é totalmente ionizado em Lact, com a fórmula química  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ , e em iões de hidrogénio ( $\text{H}^+$ ) (Mathews, 2006b ; Campos, 2009).

### 3.2. Produção e metabolismo do lactato

A glucose ocupa a posição central no metabolismo de plantas, animais e outros microrganismos. É relativamente rica em potencial energético, sendo também um precursor versátil capaz de originar uma grande variedade de intermediários metabólicos. Existem 4 possíveis vias para o metabolismo da glucose: 1) síntese de polissacarídeos destinados ao espaço extracelular; 2) armazenamento nas células, sob a forma de polissacarídeos ou sucrose; 3) oxidação a piruvato através da via da glicólise, gerando adenosina-trifosfato (ATP) e intermediários metabólicos; e 4) oxidação pela via das pentoses (Nelson & Cox, 2013). A energia necessária às células para a realização dos processos metabólicos, essencialmente sob a forma de ATP, é gerada por 3 processos: a glicólise ou via de Embden-Meyerhof; o ciclo de Krebs ou ciclo do ácido cítrico, e a fosforilação oxidativa (Hughes, 2004; Acierno & Mitchell, 2007).

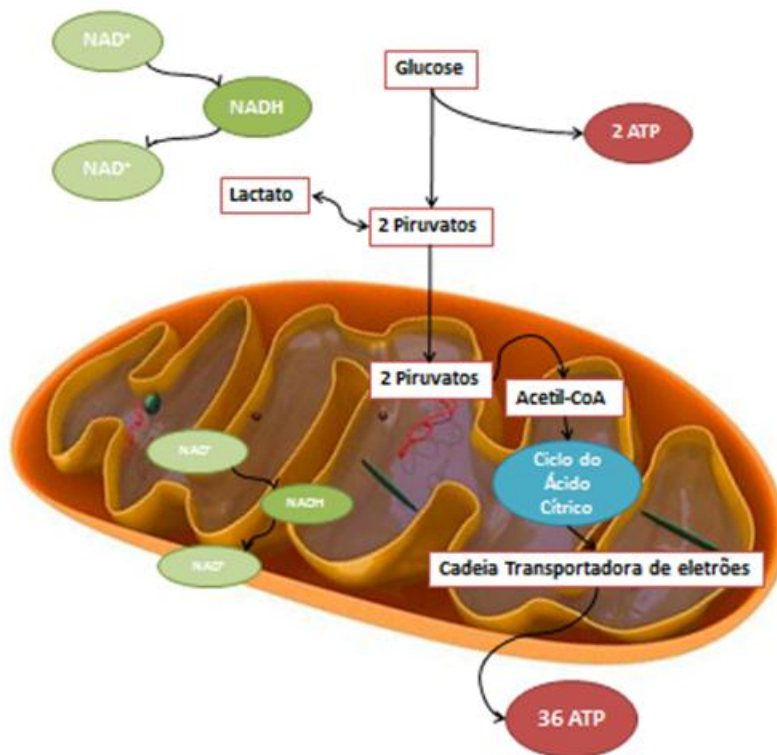
A glicólise é a primeira fase no metabolismo da glucose, ocorrendo no citoplasma das células e não necessitando de  $O_2$  (condições de anaerobiose) (Allen & Holm, 2008). A glicólise compreende 3 fases, num total de 10 passos (Berg & Tymoczko, 2004). Todas as células detêm capacidade glicolítica, apesar de esta ser mais acentuada nas células do músculo cardíaco, do músculo-esquelético e do sistema nervoso central (SNC) (Guyton & Hall, 2003; Pang & Boysen, 2007). Por cada molécula de glucose, originam-se duas moléculas de piruvato, ocorrendo também a redução da nicotinamida adenina dinucleotídeo ( $NAD^+$ ) a  $NADH$ , bem como a produção de 2 moles de ATP (Acierno & Mitchell, 2007; Bolton, 2007).

O destino do piruvato pode variar em organismos, ou mesmo em tecidos diferentes. Em condições de aerobiose, o piruvato é transportado para o interior da mitocôndria onde na matriz, sofre descarboxilação oxidativa pelo complexo piruvato desidrogenase, formando acetil coenzima-A (acetil CoA), que posteriormente entra no ciclo do ácido cítrico (Berg & Tymoczko, 2004). Através de reações de descarboxilação e de oxidação vai originar  $CO_2$ , ATP e moléculas energéticas carregadoras de elétrões ( $NADH$  e dinucleótido de flavina e adenina ( $FADH_2$ ), ambos na forma reduzida) as quais vão entrar na cadeia de fosforilação oxidativa para originar ATP e água ( $H_2O$ ), uma vez que em aerobiose o oxigênio vai funcionar como aceitador final de elétrões (Karagiannis, Reniker, Kerl, & Mann, 2006). Fazendo um balanço da glicólise em condições de aerobiose, uma molécula de glucose origina 38 moles de ATP (2 moles geradas na glicólise, e 36 moles geradas no ciclo do ácido cítrico e na fosforilação oxidativa) (figura 5) (Karagiannis *et al.*, 2006; Allen & Holm, 2008; Nelson & Cox, 2013). Perante situações de anaerobiose, o piruvato é reduzido a Lact através da via da fermentação do ácido láctico, numa reação que oxida o  $NADH$  a  $NAD^+$ , através da enzima lactato desidrogenase (LDH); ou fermentado em etanol na fermentação alcoólica. Alguns tecidos ou células, como os eritrócitos, não possuem mitocôndrias, e conseqüentemente não conseguem oxidar o piruvato a  $CO_2$ , produzindo Lact a partir da



glucose, mesmo em condições de aerobiose (Phypers & Pierce, 2006; Nelson & Cox, 2013). O  $\text{NAD}^+$  reentra na glicólise, enquanto o Lact sai das células e integra a circulação com o objetivo de ser transportado até órgãos com uma boa oxigenação, onde pode ser metabolizado novamente em piruvato, ou alternativamente, utilizado para outras reações celulares. Nos rins, coração e fígado, o Lact pode ser convertido em piruvato, sendo posteriormente transportado para a mitocôndria para produzir ATP. No fígado e rins, o Lact pode ser convertido diretamente em glucose, através da neoglucogênese (Guyton & Hall, 2003), que posteriormente é armazenada sob a forma de glicogênio, ou então libertada na corrente sanguínea permitindo a sua utilização por outras células, ou órgãos. Denomina-se por ciclo de Cori quando ocorre a produção do Lact por um tecido, e a sua conversão a glucose por outro (Lagutchik, Ogilvie, Wingfield, & Hackett, 1996).

**Figura 5-** Glicólise, Ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa. (Adaptado de Karagiannis *et al.*, 2006).



Os tecidos são forçados a utilizar a glicólise como principal via de obtenção de energia, durante os períodos de hipóxia, sendo esta menos eficiente (pois gera 2 moles de ATP), mas ocorrendo de forma mais rápida que o metabolismo aeróbio (Karagiannis *et al.*, 2006; Pang & Boysen, 2007). Quando ocorre a redução do  $\text{NAD}^+$  em  $\text{NADH}$  durante a produção do piruvato, existe uma tendência para acumulação de  $\text{H}^+$  que em situações normais de metabolismo aeróbio seriam consumidos na fosforilação oxidativa. Quando as concentrações de piruvato,  $\text{NADH}$  e  $\text{H}^+$  aumentam, o processo glicolítico tende a diminuir



por um mecanismo de retroalimentação negativo, com o objetivo de diminuir a acumulação de  $H^+$  (Bolton, 2007; Allen & Holm, 2008). A ativação da enzima LDH promove então a conversão de piruvato a Lact, regenerando o  $NAD^+$ . Esta reação permite que a glicólise e a produção de energia continuem, no citoplasma (Phypers & Pierce, 2006). Em situações de hipóxia celular, a conversão do piruvato em Lact ocorre de forma mais ou menos contínua, aumentando a concentração de Lact e a relação lactato/piruvato, promovendo a deslocação deste para a corrente sanguínea. Se as condições de anaerobiose se mantiverem, os tecidos que eram capazes de reciclar o Lact através da via do piruvato ou do ciclo de cori, deixam de o ser (Lagutchik *et al.*, 1996).

O ácido láctico e o Lact existem em equilíbrio na solução, embora a formação do Lact tenda a libertar  $H^+$  levando a uma acidificação do meio, devido à sobrecarga dos mecanismos de balanço (Allen & Holm, 2008). Quando ocorre o restabelecimento das condições de aerobiose, o Lact e os  $H^+$  poderão ser utilizados no ciclo de Cori, ou então sofrerem oxidação, resultando em  $CO_2$  e  $H_2O$  (Lagutchik *et al.*, 1996; Luft, 2001).

### 3.3. Metabolismo e homeostasia do lactato

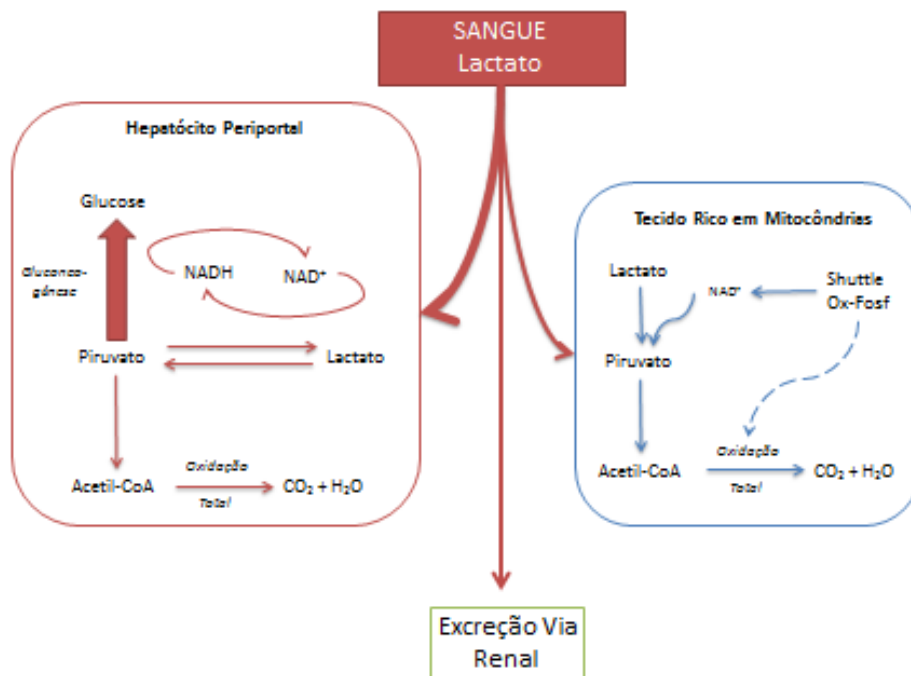
O Lact é produzido em condições normais em baixas concentrações, devido ao metabolismo aeróbio. No Homem, o Lact tem uma produção diária de aproximadamente 0,8 mmol/L/kg/h que corresponde a uma concentração sanguínea num intervalo de 0,5 a 1 mmol/L, para o balanço entre a sua produção e o seu consumo (James, Luchette, Mccarter, & Fischer, 1999; Blomkalns, 2006; Pang & Boysen, 2007). Relativamente aos doentes de Medicina Veterinária, os poucos estudos existentes ainda não permitiram concluir um intervalo de referência no que respeita à produção diária de Lact, apontando-se valores médios em animais adultos saudáveis inferiores a 2 mmol/L, podendo chegar até 2,5 mmol/L (Pang & Boysen, 2007; Hagman *et al.*, 2009). O equilíbrio entre os órgãos produtores e os consumidores de Lact origina a homeostasia do mesmo no organismo (tabela 1) (Phypers & Pierce, 2006; Allen & Holm, 2008).

**Tabela 1** - Principais produtores e consumidores de lactato em condições normais. (Adaptado de Allen & Holm, 2008).

Produtores	Consumidores
Pele	Fígado
Eritrócitos	Córtex renal
Cérebro	Coração
Músculo esquelético	
Leucócitos	
Medula renal	

Em condições fisiológicas, o Lact é produzido principalmente pela pele (25%), músculo (25%), cérebro (20%) e eritrócitos (20%) (Marik & Bellomo, 2013). O fígado e os rins são os órgãos responsáveis pelo consumo em maior escala de Lact, metabolizando 50-70% e 20-30% respectivamente, do Lact produzido (figura 6) (Allen & Holm, 2008). No rim, onde é livremente filtrado no glomérulo, apenas menos de 2% é excretado na urina (Pang & Boysen, 2007). A perfusão, a oxigenação e o pH interferem no processamento do Lact, condicionando a sua metabolização (Gladden, 2004). Exemplos clínicos onde a metabolização do Lact está comprometida são: insuficiência hepática crónica, insuficiência hepática aguda (hepatite aguda, insuficiência hepática fulminante), insuficiência renal aguda e crónica, entre outras (Pang & Boysen, 2007; Allen & Holm, 2008). Em situações de choque, o papel do fígado como consumidor de Lact pode ficar comprometido, tornando-se num produtor do mesmo. Do mesmo modo, uma hipoperfusão renal grave leva a uma suspensão do consumo renal de Lact, passando a haver produção do mesmo (Hughes, Rozanski, Shofer, Laster, & Drobotz, 1999; Pang & Boysen, 2007).

**Figura 6** - Diagrama esquemático dos principais responsáveis pelo consumo de lactato. (Adaptado de Allen & Holm, 2008).



### 3.4. Enantiómeros do lactato

O Lact pode ser encontrado na forma de 2 estereoisómeros, mais propriamente 2 enantiómeros: L-lactato e D-lactato. A forma L-lactato é a produzida por todas as células dos mamíferos, denotando grande significado clínico (Ewaschuk *et al.*, 2005). A forma D-lactato é produzida através do metabolismo da glucose, dos hidratos de carbono, das gorduras e das proteínas (Ewaschuk *et al.*, 2005; Allen & Holm, 2008), pelas bactérias gastrointestinais existentes no rúmen, no ceco e/ou cólon (Pang & Boysen, 2007). Esta forma não é bem metabolizada pelos mamíferos, sendo excretada maioritariamente pela urina e não apresentando grande significado (Luft, 2001). A acumulação do enantiómero D-lactato pode conduzir também a hiperlactatémia e consequente acidose em ruminantes, ou pode estar associada à síndrome de intestino curto ou a enterectomias comuns no Homem. Em ruminantes surge quando ocorre elevado consumo de gramíneas, ocorrendo um sobrecrescimento bacteriano que conduz ao aumento do metabolismo da glucose e de hidratos de carbono pelos mesmos (Ewaschuk *et al.*, 2005).

### 3.5. Valores referência em Medicina Veterinária

A produção diária de Lact não está descrita para doentes de Medicina Veterinária, sendo apenas conhecidos alguns valores médios para certas espécies (Pang & Boysen, 2007; Allen & Holm, 2008). Sabe-se que existem, de facto, diferenças nos níveis de Lact em animais saudáveis (McMichael, Lees, Hennessey, Sanders, & Boggess, 2005), que fazem variar os valores de referência com a espécie, a faixa etária, o stress experimentado e o método analítico utilizado (Pang & Boysen, 2007).

Em pequenos animais saudáveis, o Lact sérico tende a apresentar valores entre 0,4 e 2,0 mmol/L, podendo oscilar até 2,5 mmol/L. (Lagutchik *et al.*, 1998; Stevenson, Kidney, Duke, Snead, Mainar-Jaime, *et al.*, 2007; Hagman *et al.*, 2009). Em cães adultos saudáveis, os valores considerados normais são <2 mmol/L, independentemente do local de colheita. Concentrações de Lact entre 2,5 e 4,9 mmol/L são consideradas como elevações ligeiras; concentrações entre 5 e 7 mmol/L são consideradas como moderadas e estão normalmente associadas a condições de acidose; enquanto concentrações acima de 7 mmol/L são consideradas como graves (tabela 2) (Lagutchik *et al.*, 1996; Karagiannis *et al.*, 2006). Relativamente a recém-nascidos, e em particular a cachorros, as concentrações deste parâmetro tendem a ser numa ordem de grandeza mais elevada (McMichael *et al.*, 2005). Em gatos considerados saudáveis, o valor apontado como normal para o Lact corresponde a valores <1,5 mmol/L, podendo atingir 2,0 mmol/L. É de notar a sensibilidade ao stress frequentemente observada por esta espécie (Christopher & O'Neill, 2000; Mathews, 2006b).

**Tabela 2** - Interpretação dos níveis séricos de lactato. (Adaptado de Lagutchik *et al.*, 1996; Hughes *et al.*, 1999; Karagiannis *et al.*, 2006).

Concentração do lactato	Significado
< 2,5 mmol/L	Normal
2,5 – 4,9 mmol/L	Hiperlactatémia ligeira
5 – 7 mmol/L	Hiperlactatémia moderada
>7 mmol/L	Hiperlactatémia grave

### 3.6. Colheita de amostras biológicas para medição do lactato

Aquando a colheita da amostra sanguínea para análise do Lact sérico, alguns cuidados devem ser tomados de forma a minimizar as oscilações de valores que se possam obter.

A amostra de sangue pode ser colhida por punção venosa (veia jugular, veia cefálica e veia safena) ou por punção arterial (artéria radial). Alguns estudos foram já efetuados de modo a averiguar a existência de diferenças nos níveis de Lact consoante os locais de colheita (Gallagher, Rodriguez, & Touger, 1997; Hughes *et al.*, 1999; Ferasin & Nguyenba, 2008), as quais não se mostraram clinicamente significativas (Hughes *et al.*, 1999; Pang & Boysen, 2007). Contudo, na teoria, o sangue arterial reflete a eficácia da oxigenação pulmonar e das trocas gasosas, enquanto o sangue venoso avalia a dinâmica metabólica (Gallagher *et al.*, 1997; Pang & Boysen, 2007). No momento da colheita do sangue venoso, a aplicação do garrote deve ser mínima no tempo, pois cria uma estase venosa aumentando os valores de Lact, muito embora com pouco significado clínico (Hughes *et al.*, 1999; Acierno, Johnson, Eddleman, & Mitchell, 2008). Também o fator stress originado na contenção dos animais aquando a colheita do sangue, ou o simples facto de ser um ambiente diferente do normal, faz elevar os níveis de Lact significativamente, devido à actividade hormonal (catecolaminas), sendo que a espécie felina é mais suscetível (Christopher & O'Neill, 2000; Rand, Kinnaird, Baglioni, Blackshaw, & Priest, 2002; Redavid, Sharp, Mitchell, & Beckel, 2012). Os eritrócitos como não possuem mitocôndrias, são produtores de Lact, sendo que essa produção continua mesmo após a colheita de sangue. Assim, é de extrema importância que se proceda à análise das amostras imediatamente após a colheita, até um máximo de 5 minutos (Scott, LeGrys, & Schindler, 2014). Também a temperatura ambiente influencia os valores de Lact, e uma vez que a glicólise continua após a colheita, poderá conduzir a um aumento de Lact em 4 mmol/L se a amostra for conservada por um período de tempo superior a 30 minutos à temperatura ambiente (30°C); e a um aumento de 0,1 mmol/L a uma temperatura de 4°C (gelo) pelo mesmo período de tempo (Hughes *et al.*, 1999). A administração de fluidoterapia com Lact (solução de lactato de Ringer – LR) é outra variável a ter em consideração, uma vez que possui tanto o isómero D-lactato como L-lactato na sua constituição, em diferentes concentrações. Embora este tipo de fluidoterapia

possa aumentar os valores de Lact, este surge como um falso positivo de importância menor (Karagiannis *et al.*, 2006; Pang & Boysen, 2007).

### 3.7. Hiperlactatémia e acidose láctica

No Homem, denomina-se de hiperlactatémia quando existe um aumento na concentração de Lact a nível sanguíneo ( $>1$  mmol/L), com ou sem concomitante acidose metabólica; e de acidose láctica uma elevação persistente da concentração de Lact sérico ( $\geq 5$  mmol/L) acompanhada pela diminuição do pH sanguíneo ( $\text{pH} < 7,35$ ) e de alterações eletrolíticas (Pang & Boysen, 2007; Allen & Holm, 2008). O facto de ocorrer acumulação de Lact, demonstra que existe uma diferença entre a produção e o seu consumo, podendo dever-se a produção em excesso, utilização insuficiente ou por uma combinação de ambas as situações (Karagiannis *et al.*, 2006; Mathews, 2006b; Nichol *et al.*, 2010). Geralmente, a acidose láctica ocorre como resultado de uma hipoperfusão e hipóxia tecidulares, frequentes em situações de choque, anemia grave, stress respiratório e estados hipermetabólicos. A administração de fármacos, presença de toxinas, defeitos mitocondriais e estados de septicémia podem também resultar em acidose láctica (Luft, 2001; Allen & Holm, 2008). Em síntese, quando a via aeróbia fica comprometida, potencializando a via anaeróbia, a produção de Lact é também promovida podendo originar acidose metabólica (Luft, 2001). A acidose láctica pode ser classificada segundo a sua causa, em duas categorias: tipo A) em que estão presentes sinais clínicos associados com hipoperfusão e conseqüente redução na entrega de  $\text{O}_2$  aos tecidos, mas com normal funcionamento mitocondrial; e tipo B) que pode não estar relacionado com hipoperfusão. A acidose láctica tipo A é a forma predominante nos doentes de Medicina Veterinária (tabela 3) (Mathews, 2006b).

**Tabela 3** - Principais causas de acidose láctica tipo A em Medicina Veterinária. (Adaptado de Mathews, 2006b).

<b>Tipo A (hipóxia tecidual)</b>
Choque (hipovolémico, cardiogénico, séptico)
Exercício
Tremores
Convulsões
Hipoperfusão sistémica ou regional
Toxicidade por monóxido de carbono
Anemia grave ( $\leq 10\%$ )
Hipoxémia grave ( $\downarrow \text{PaO}_2$ )

A hipóxia pode surgir como resultado de hipoperfusão, associada à diminuição do débito cardíaco; de hipovolémia, proveniente da diminuição de O<sub>2</sub> arterial em situações de anemia grave/ou falha na oxigenação (hipoxémia); ou ainda devido à diminuição da capacidade dos tecidos mobilizarem o O<sub>2</sub>, como em casos de edema intersticial (Stevenson, Kidney, Duke, Snead, Mainar-Jaime, *et al.*, 2007).

A acidose láctica do tipo B ocorre mais frequentemente em situações de fornecimento adequado de O<sub>2</sub> e pressão arterial sistêmica (PAS) normal, tendo como causas principais disfunções mitocondriais, alterações metabólicas e fármacos ou toxinas (tabela 4) (Luft, 2001; Allen & Holm, 2008).

**Tabela 4** - Principais causas de acidose láctica tipo B em Medicina Veterinária. (Adaptado de Mathews, 2006b).

<b>Tipo B</b> (Inadequada utilização de O <sub>2</sub> )		
<b>B1</b> (Doenças concomitantes)	<b>B2</b> (Fármacos/Toxinas)	<b>B3</b> (Defeitos metabólicos congênitos)
Insuficiência hepática	Etilenoglicol	Alterações mitocondriais hereditárias
Diabetes <i>mellitus</i>	Propilenoglicol	Miopatia mitocondrial
Septicemia	Epinefrina	Alterações mitocondriais adquiridas
Insuficiência renal	Acetaminofeno	Hiperventilação, hipoglicemia
Neoplasia	Monóxido de carbono	
SRIS	Insulina	
Deficiência em tiamina	Morfina	

A acidose metabólica do tipo B apresenta 3 subdivisões que não estão totalmente compreendidas, sendo a sua identificação difícil na maioria das vezes dado a complexidade dos agentes envolvidos (Luft, 2001). A subcategoria B1) é constituída por processos que conduzem a falhas na eliminação do Lact, resultando na sua acumulação. A classificação B2) diz respeito a fármacos ou toxinas que interferem no processo de fosforilação oxidativa. Por fim, a subcategoria B3) relaciona-se com defeitos na mitocôndria, adquiridos ou de ordem hereditária, que impedem a utilização do piruvato pelo ciclo de Krebs, comprometendo o mecanismo aeróbio (Allen & Holm, 2008). É possível que ocorra acidose láctica como situação mista, ou seja, sendo a causa uma combinação de dois ou mais fatores do tipo A ou B (Pang & Boysen, 2007).

A hiperlactatemia e a acidose láctica surgem quando a produção de Lact excede o seu consumo, ou quando existe algum desequilíbrio na sua homeostasia, sendo que a hiperlactatemia pode ocorrer sem acidose láctica, mas o contrário não é correto, pois a acidose láctica é sempre acompanhada de hiperlactatemia (Pang & Boysen, 2007; Acierno *et al.*, 2008).

### 3.8. Situações de hipoperfusão/hipóxia “oculta”

Quando existe uma situação de hiperlactatemia sem evidências óbvias de desequilíbrio hemodinâmico, denomina-se de hipoperfusão/hipóxia “oculta” (Bolton, 2007). A hipoperfusão aguda é caracterizada por um desequilíbrio entre o consumo e o transporte de O<sub>2</sub> aos tecidos, e quanto mais grave é a hipóxia, maior é o número de complicações que surge, e a percentagem de mortalidade. Os marcadores clássicos da estabilidade hemodinâmica são as características cutâneas, frequência cardíaca, pressão arterial e a diurese, os quais em condições normais (havendo portanto estabilidade hemodinâmica) o valor Lact pode ser um bom marcador da presença de hipóxia oculta (Vioque *et al.*, 2012). Os sinais clínicos evidentes de hipoperfusão são: taquicardia, taquipneia, TRC<2 segundos, mucosas pálidas, pulso fraco, pulso médio arterial (PAM) ≤60 mmHg, PaO<sub>2</sub>=30-40 mmHg, hematócrito (Htc) <15 % , oligúria com produção de urina inferior a 20 ml/h, extremidades frias, entre outros, e que ao surgirem indicam risco emergente/iminente. As manifestações clínicas de choque, seja qual for a sua origem, podem não estar presentes no momento em que se inicia o comprometimento da perfusão tecidual. Apesar da hipotensão ser considerada uma condição essencial de choque hipovolêmico, a inadequada perfusão de órgãos pode ocorrer, e a hipotensão não estar presente (Bolton, 2007).

O valor do Lact auxilia na estratificação do risco dos diferentes animais, sendo um marcador em situações críticas, refletindo a hipoperfusão tecidual verdadeira ou inaparente (Allen & Holm, 2008). Porém, devido ao metabolismo do Lact e à influência que doenças agudas têm no metabolismo da glucose, conclui-se que níveis elevados de Lact refletem mais do que hipóxia tecidual (Bakker *et al.*, 2013).

### 3.9. O valor prognóstico do lactato

Desde 1964, que em Medicina Humana o recurso à medição dos níveis de Lact é utilizado como fator indicador em pacientes críticos. Numerosos estudos foram já realizados de modo a comprovar a relação existente entre os níveis de Lact e o prognóstico aplicado ao doente (Valenza *et al.*, 2005). Em certos estudos, foi realizada uma única medição de Lact, fazendo-se considerações sobre a evolução em termos de sobrevivência e respetivo prognóstico. Noutros estudos, duas ou mais medições foram realizadas de modo a acompanhar a evolução do paciente, avaliando o grau de morbidade /mortalidade do mesmo. Os níveis de Lact são comumente utilizados para estratificar o risco e adequar a ressuscitação em pacientes da unidade de cuidados intensivos (Puskarich *et al.*, 2012; Park *et al.*, 2014), nas emergências hospitalares (Shapiro *et al.*, 2005; Bakker & Jansen, 2007;), em pacientes traumatizados (Lavery *et al.*, 2000; Régnier *et al.*, 2012), e ainda como indicadores do nível de mortalidade (Husain, Martin, Mullenix, Steele, & Elliott, 2003; Trzeciak *et al.*, 2007; Nichol *et al.*, 2010) ou falência orgânica (Cicarelli, Vieira, Ely, & Benseñor, 2007; Vioque *et al.*, 2012). A utilização deste parâmetro tem sido também

estudada em ambiente pré-hospitalar, de modo a facilitar a triagem dos doentes (Jansen *et al.*, 2008; Vandromme, Griffin, Weinberg, Rue III, & Kerby, 2010).

Em Medicina Veterinária, os primeiros estudos sobre o Lact foram realizados em equinos com cólicas (Lagutchik *et al.*, 1996). Relativamente aos pequenos animais poucos estudos são conhecidos, e escassas são as conclusões no que respeita ao Lact como indicador de prognóstico. Os estudos conhecidos incidem na maioria das vezes apenas em cães (Lagutchik, Ogilvie, Hackett, & Wingfield, 1998; de Papp, Drobatz, & Hughes, 1999; Stevenson, Kidney, Duke, Snead, Mainar-Jaime, *et al.*, 2007; Belettini *et al.*, 2008; Ferasin & Nguyenba, 2008; Sullivan, Campbell, Klopp, & Rao, 2009; Groppetti *et al.*, 2010; Schoeman, Kitshoff, Plessis, & Thompson, 2011), e alguns procuram apenas estabelecer uma relação entre hiperlactatémia e hipóxia tecidual. Um estudo em animais de laboratório concluiu que em diferentes tempos, e posteriormente à exposição a períodos de reduzida inspiração de O<sub>2</sub>, os valores de Lact aumentam em todos os animais, de uma forma exponencial (Valenza *et al.*, 2005). O nível de hiperlactatémia, bem como a duração da mesma, podem ser utilizados como parâmetros indicadores de sobrevivência em animais críticos e politraumatizados. Em 1998, Lagutchik, Ogilvie, Hackett & Wingfield publicaram o seu estudo, no qual mediram os níveis de Lact em 109 cães doentes e em 20 cães clinicamente saudáveis, sendo que os doentes foram divididos em sobreviventes e não sobreviventes. Dos cães doentes, 95% apresentaram concentrações de Lact superiores ao valor normal para a espécie, e superiores ao valor médio dos animais clinicamente saudáveis. O valor médio de Lact dos cães não sobreviventes, incluindo nos quais se achou a melhor opção médica proceder à eutanásia, foi superior aos valores dos animais clinicamente normais, bem como dos sobreviventes (Lagutchik *et al.*, 1998). Em cães com síndrome da dilatação volvo gástrica (DVG) concluiu-se que animais que apresentavam valores de Lact superiores a 6,0 mmol/L tinham uma percentagem de sobrevivência de apenas 58%, contrariamente aos animais que apresentavam valores de Lact inferiores, onde a sobrevivência foi de 99% (de Papp *et al.*, 1999). Outros estudos em animais com DVG concluíram que o Lact pode ser utilizado na determinação do risco de necrose da parede gástrica (de Papp *et al.*, 1999; Green, Tonozzi, Kirby, & Rudloff, 2011), bem como no prognóstico de sobrevivência dos animais com esta condição (Zacher, Berg, Shaw, & Kudej, 2010; Green *et al.*, 2011). Um estudo em cães com babesiose grave ou complicada demonstrou que, apesar da existência de valores elevados de Lact antes da instituição da terapêutica ser sugestivo de mau prognóstico, as medições seriadas de Lact bem como a resposta ao tratamento, têm maior importância na previsão da sobrevivência (Nel, Lobetti, Keller, & Thompson, 2004). Cães com valores de Lact superiores a 4,4 mmol/L, às 24 horas após terapêutica adequada instituída, apresentaram mau prognóstico (Nel *et al.*, 2004; Jacobson & Lobetti, 2005). Outro estudo que utilizou as medições seriadas de Lact, teve como população alvo 173 cães diagnosticados com anemia hemolítica autoimune (*immune-mediated hemolytic anemia*-



IMHA) e submetidos a terapia de transfusão sanguínea. Nestes casos a hiperlactatemia pode ocorrer devido à anemia grave ou hipoperfusão sistêmica, levando à diminuição da entrega de O<sub>2</sub> aos tecidos. Doentes com valores de Lact mais elevado na primeira medição foram os que não sobreviveram, e as medições seriadas deste parâmetro permitiram apontar o prognóstico favorável à medida que os valores de Lact diminuíssem no tempo (Holahan, Brown, & Drobotz, 2010). Também em animais submetidos a anestesia foi medido o Lact sérico. Um dos estudos conclui, através de medições seriadas durante e após a cirurgia em 10 cães, que a utilização de agentes dissociativos na anestesia (associação tiletamina-zolazepam, xilazina e atropina) não eleva os valores de Lact. Afirmam ainda que durante a anestesia se observou diminuição dos níveis de Lact, em relação aos valores considerados normais (Belettini *et al.*, 2008). O outro estudo avalia os níveis de Lact em cães com doença intracraniana (meningioma, hidrocefalia e doença intervertebral do disco), submetidos a anestesia para exames de imagiologia, cirurgia ou ambos. Apenas os cães com meningioma obtiveram hiperlactatemia clinicamente sugestiva (Sullivan *et al.*, 2009). Na área da neonatologia, existe apenas um estudo que utiliza a medição do Lact umbilical de 133 cachorros, para efeitos de prognóstico da mortalidade canina às 48 horas de vida em conjunto com o índice de APGAR (Groppetti *et al.*, 2010). Outro estudo incide em cachorros com idades compreendidas entre os 4 e os 80 dias de idade, verificando-se que os cachorros obtiveram valores de Lact mais elevados do que cães adultos (McMichael *et al.*, 2005). Pouca é a literatura referente ao Lact em gatos, já que esta espécie se debate com frequência durante a colheita de sangue. Um estudo publicado avaliou a correlação de situações que causassem stress (ex.: venipunção, banho) com a hiperlactatemia em gatos saudáveis (Rand *et al.*, 2002). Outro estudo publicado avaliou os valores de referência para o Lact em gatos saudáveis (Redavid *et al.*, 2012), e outro ainda comparou os níveis de Lact em gatos diabéticos e hipertiroideos (Christopher & O'Neill, 2000).

Atualmente, não está perfeitamente claro se todas as conclusões podem ser utilizadas na prática clínica veterinária (Pang & Boysen, 2007; Allen & Holm, 2008).

O valor do Lact reflete globalmente toda a condição sistêmica do organismo, e para a sua avaliação não se deve colocar de parte elementos que auxiliem, como é o caso de alguns valores recolhidos aquando o exame físico. Em alguns casos, é aconselhável avaliar a gasimetria, de modo a identificar uma situação de mau aporte de O<sub>2</sub> ou má utilização do mesmo (Pang & Boysen, 2007; Allen & Holm, 2008). Sabe-se que trabalhando com valores de Lact provenientes de uma medição única ou múltipla, estes devem ser contextualizados no quadro clínico geral. Existem situações em que o valor do Lact se encontra aumentado sem qualquer relação com uma falha energética (Valenza *et al.*, 2005). A maior parte destes estudos foi realizada com medições em sangue venoso, permitindo medições futuras com maior segurança, de modo a identificar hipoperfusões subjacentes bem como avaliar

respostas a tratamentos de forma mais incisiva (de Papp *et al.*, 1999; Nel *et al.*, 2004; Hagman, Reezigt, Bergström Ledin, & Karlstam, 2009).

### **3.10. Analisadores portáteis na medição do lactato sérico**

Na área de Medicina Veterinária, a medição dos níveis séricos de Lact tem apresentado valor prognóstico em algumas condições, principalmente em estudos envolvendo cães (Lagutchik *et al.*, 1998; de Papp *et al.*, 1999; Nel *et al.*, 2004). A medição do Lact na prática clínica, desde muito cedo exigiu grandes quantidades de amostra biológica, juntando ao facto de ser necessário o seu envio para laboratórios especializados, o que se tornava inexecutável devido ao tempo necessário para se obterem resultados, bem como o efeito de latência observado nas amostras com alguma frequência (Acierno *et al.*, 2008). De modo a tornar o Lact num parâmetro significativo e possível de incluir no plano de diagnóstico, o clínico apresentava a necessidade de obter resultados num espaço de tempo imediato, e deste modo de testes que requeressem quantidades mínimas de amostra biológica e que ditassem os resultados num curto espaço de tempo (Acierno & Mitchell, 2007).

Com a evolução da Medicina Humana, foram desenvolvidos analisadores portáteis que permitem o teste de diagnóstico junto do paciente, revelando-se também adequados para o uso em Medicina Veterinária, pois permitem resultados de qualidade a um custo relativamente baixo (Verwaerde, Malet, Lagente, de La Farge, & Braun, 2002).

Os denominados analisadores portáteis apresentam vantagens como a simplicidade no seu manuseamento (Grosenbaugh, Gadawski, & Muir, 1998), necessidade de uma quantidade reduzida de amostra sanguínea para realização da análise, redução no tempo de obtenção de resultados, utilização de sangue arterial ou venoso, e a presença de um sistema de controlo de qualidade interna, onde por exemplo o sistema deteta e indica quando a quantidade de amostra é insuficiente ou quando existe algum tipo de erro no *hardware* (Ferasin, Dodkin, Amodio, Murray, & Papasouliotis, 2007; Kotanen & Guiseppi-Elie, 2013).

Na área da Medicina Veterinária foram realizados variados estudos provando a precisão, acuidade, fidelidade e confiança dos analisadores portáteis, quando comparados aos métodos de laboratório. Nos grandes animais, os resultados obtidos relativamente aos gases sanguíneos e eletrólitos analisados, sugerem a segurança na avaliação do estado geral de cavalos, bovinos e ovelhas (Peiró, Borges, Gonçalves, & Mendes, 2010). Relativamente à clínica de animais de companhia e à avaliação do Lact sérico em cães saudáveis, os analisadores portáteis provaram elevada fidelidade e rigor na medição de sangue total (Ferasin *et al.*, 2007; Stevenson, Kidney, Duke, Snead, & Jackson, 2007).

O analisador i-STAT® é um exemplo de analisador portátil, sendo bastante versátil e apresentando a capacidade de medição de um variado número de parâmetros hematológicos, que outrora necessitariam de análises laboratoriais dispendiosas ou de métodos bioquímicos manuais. O sistema i-STAT® é composto pelo analisador portátil e por

diversos cartuchos descartáveis (Sediame, Zerah-Lancner, D'Ortho, Adnot, & Harf, 1999). Em Medicina Humana este analisador, bem como o cartucho CG4+, obtiveram resultados de Lact sérico bastante precisos em intensidades diferentes de exercício físico (Dascombe, Reaburn, Sirotic, & Coutts, 2007). O analisador i-STAT® foi estudado em equinos, quando em repouso e em esforço máximo, demonstrando precisão e acuidade na leitura do Lact e dos restantes parâmetros (Silverman & Birks, 2010). Foi testada a eficácia em cães, gatos e cavalos, todos clinicamente saudáveis, concluindo-se que o uso deste analisador é indicado nestas espécies (Grosenbaugh *et al.*, 1998).

### **3.11. Gasimetria sanguínea analisada com o perfil analítico CG4+**

Os cartuchos CG4+ fazem medições diretas do pH, pressão parcial de oxigénio ( $P_{O_2}$ ) e da pressão parcial de dióxido de carbono ( $P_{CO_2}$ ). Estes valores são utilizados para estimar a percentagem de hemoglobina saturada com oxigénio ( $S_{O_2}$ ), bicarbonato ( $HCO_3^-$ ), de dióxido de carbono total ( $T_{CO_2}$ ) e de excesso de base no fluido extracelular ( $BE_{ecf}$ ) (Irizarry & Reiss, 2009).

Os gases sanguíneos são úteis na identificação de desequilíbrios ácido-base, resultado de problemas primários do foro respiratório ou metabólico, secundários ou compensatórios, ou se está presente um desequilíbrio com origem mista.

A  $P_{O_2}$  é definida como a tensão ou pressão do oxigénio dissolvido no sangue, enquanto a  $S_{O_2}$  representa a quantidade de oxiemoglobina como uma fração da quantidade total de hemoglobina disponível para se ligar ao oxigénio (Irizarry & Reiss, 2009). A  $P_{CO_2}$ , componente respiratório determinado pela ventilação alveolar, é a medida da tensão ou pressão de  $CO_2$  dissolvido no sangue, representando o balanço entre a produção celular e a sua remoção (Gray & Powell, 2012); enquanto o  $HCO_3^-$  é o componente não respiratório regulado pelos rins. Assume-se que ambas são variáveis independentes (Scott *et al.*, 2014). A acidose respiratória ou hipercapnia, ocorre quando existe um aumento na  $P_{CO_2}$  (pressão arterial de  $CO_2$  >43 mmHg no cão, >36 mmHg no gato) (Kerl, 2010). A diminuição do valor médio de  $T_{CO_2}$  é sugestiva de uma situação de alcalose respiratória, muito provavelmente existente devido à tentativa de compensação da acidose metabólica (Gough, 2007).

O  $BE_{ecf}$  é definido como a quantidade de ácido forte (mmol/L) necessária para titular o fluido extracelular a um pH de 7,4, se a  $P_{CO_2}$  for de 40 mmHg a 37°C

### III. Desenvolvimento Experimental

---

#### 1. Objetivos

Com o presente estudo pretendeu-se avaliar o potencial dos valores de Lact sérico na fase pré-cirúrgica, como um fator indicador de prognóstico do processo de cicatrização de tecidos manipulados cirurgicamente, em cadelas e gatas, submetidas a mastectomia (parcial ou total).

#### 2. Material e Métodos

##### 2.1. Amostra

O presente estudo foi efetuado numa amostra total de 14 indivíduos (n=14), divididos em 2 grupos de acordo com a espécie (Grupo A- *Canis familiaris*; Grupo B- *Felis catus*), do género feminino, e submetidos a cirurgia do tipo mastectomia no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HE-FMV ULisboa), e no Centro de Medicina Veterinária Anjos de Assis (CMVAA), no Barreiro.

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem-estar Animal (CEBEA) da FMV-ULisboa e do CMVAA, e, em simultâneo, pelos proprietários das doentes que assinaram um termo de autorização.

Consideraram-se os seguintes critérios de inclusão no estudo: todas as doentes apresentaram um exame físico objetivo e laboratorial apto para a realização de cirurgia do tipo mastectomia (total ou parcial); doentes com um intervalo de idades aproximado; doentes que não receberam fluidoterapia com suplementação de Lact nas 24 horas que antecederam a cirurgia.

##### 2.2. Desenho experimental

O desenho experimental considerou a avaliação global das doentes em 4 tempos: T0, T1, T2 e T3, respetivamente. Todas as doentes foram submetidas a uma colheita biológica de sangue pré-cirúrgico (T0) para quantificação do Lact sérico, e a nova medição ao 10º dia pós-cirúrgico (T3). A reavaliação pós-cirúrgica das doentes foi efetuada em 3 tempos diferentes: às 48 horas (T1), ao 5º dia (T2) e ao 10º dia (T3), durante os quais foi fotografada a região intervencionada. Todos os dados foram registados numa ficha desenhada para o devido efeito (Anexo II), de modo a facilitar e a sistematizar o procedimento. Foi também desenvolvida uma escala para avaliar o processo de cicatrização em cada um dos tempos considerados (tabela 5).

**Tabela 5** - Escala de avaliação da linha de sutura. (Adaptado de Sylvestre, Wilson, & Hare, 2002; Papazoglou *et al.*, 2010)

Parâmetro	Pontuação			
	0	1	2	3
<b>Edema</b> (mm) (bordos cirúrgicos mais espessos que a pele circundante)	Nenhum	0-2 mm	2-5 mm	> 5 mm
<b>Eritema</b> (mm) (Distância das margens da ferida cirúrgica)	Nenhum	0-2 mm	2-5 mm	> 5 mm
<b>Hematoma</b>	Nenhum	Ligeiro	Médio	Exuberante
<b>Deiscência</b> (% da linha da sutura)	Nenhum	0-20 %	20-50%	> 50 %
<b>Corrimento</b> proveniente do lúmen da ferida cirúrgica	Nenhum	Serosanguinolento	Purulento	
<b>Dor à manipulação</b>	Sem dor	Ligeira	Ligeiramente prostrado	Prostrado
<b>Alergia ao adesivo</b>	Sem alergia	Alergia ligeira	Alergia pronunciada	Alergia exuberante

### 2.3. Procedimento cirúrgico e recolha de dados

Todas as doentes foram sujeitas ao mesmo protocolo de terapêutica, anestesia e analgesia, consistindo em: amoxicilina com ácido clavulânico<sup>1</sup> (10 mg/kg/IM<sup>2</sup>), carprofeno<sup>3</sup> (4 mg/kg/SC<sup>4</sup>), buprenorfina<sup>5</sup> (0,02mg/kg/IM), lidocaína a 2%<sup>6</sup> intra-lesional e fentanil transdérmico<sup>7</sup>. A indução anestésica foi efetuada utilizando, no grupo A propofol<sup>8</sup> a 1% (4-6 mg/kg/IV<sup>9</sup>), e quetamina<sup>10</sup> em associação com dexmedetomidina<sup>11</sup> no grupo B.

Todos as doentes foram cateterizadas previamente (cateter de 20 Gauge<sup>12</sup> em canídeos e 22 Gauge em felídeos), para a administração de fluidoterapia com cristalóide NaCl 0,9%<sup>13</sup>, à taxa de manutenção de 5ml/kg/h; e submetidas a intubação endotraqueal (com aplicação prévia de lidocaína<sup>14</sup> topicamente de modo a abolir o reflexo laríngeo, no grupo B).

<sup>1</sup> Synulox®, Laboratórios Pfizer, Lda.

<sup>2</sup> IM, Intramuscular.

<sup>3</sup> Rimadyl®, Laboratórios Pfizer, Lda.

<sup>4</sup> SC, Subcutâneo.

<sup>5</sup> Bupaq 0,3mg/ml®, Richter Pharma AG.

<sup>6</sup> Anestésin®, Laboratório Serológico

<sup>7</sup> Durogesic®, Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

<sup>8</sup> Propofol Lipuro 10 mg/ml (1%)®, B. Braun, Lda.

<sup>9</sup> IV, Intravenoso.

<sup>10</sup> Imalgen 1000®, Laboratórios Merial, Lda.

<sup>11</sup> Dexdomitor®, Laboratórios Pfizer, Lda.

<sup>12</sup> Introcan®, B. Braun, Lda.

<sup>13</sup> Cloreto de sódio a 0,9%, B. Braun, Lda.

<sup>14</sup> Xilonibsa 10%®, Laboratório Inibsa, SA.

Após tricotomia regional e desinfeção do abdómen médioventral, as doentes foram colocadas em decúbito dorsal na mesa cirúrgica e conectadas ao sistema de administração de anestesia volátil (2% isoflurano<sup>15</sup>, vaporizado em 1L de 100% oxigénio/minuto), em circuito fechado, e uma vez anesteticamente estabilizadas iniciou-se a cirurgia. No final do procedimento cirúrgico, a ação da dexmedetomidina foi revertida através da administração de atipamezol<sup>16</sup> (10 U.I./<sup>17</sup>doente/IM).

O procedimento cirúrgico foi executado por 3 cirurgiões diferentes, contrariamente à recolha dos dados, que foi sempre realizada pelo mesmo operador.

Em cada doente foram realizadas duas colheitas de sangue (correspondentes a T0 e T3) de um volume de 0,3 ml, a nível da veia cefálica, com contenção mínima dos animais.

Imediatamente após a colheita procedeu-se à análise da amostra biológica, de forma similar em todos os casos, utilizando o aparelho i-STAT<sup>®</sup> da *Abbott*, com o perfil analítico CG4+ que mede a concentração da quantidade de substância L-lactato na fração plasmática do sangue (arterial, venoso ou capilar) na dimensão de mmol/L. A enzima lactato-oxidase, imobilizada no biossensor para o Lact, converte seletivamente o Lact em piruvato e peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), o qual ao ser libertado é oxidado no elétrodo de platina para produzir uma corrente que será proporcional à concentração do Lact na amostra em estudo. O intervalo de referência considerado para este parâmetro neste aparelho, é de 0,90-1,70 mmol/L ou 8,1-15,3 mg/dL.

Na tabela 6 encontra-se a gasimetria sanguínea possível de se avaliar pelo cartucho CG4+, bem como os respetivos valores de referência.

**Tabela 6** - Parâmetros avaliados pelo CG4+.

Parâmetro	Valores referência	Unidades
pH	7,31-7,41	-
P <sub>CO2</sub>	41-51	mmHg
P <sub>O2</sub>	35-50	mmHg
BE <sub>ecf</sub>	(- 2)-(+3)	mmol/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23-28	mmol/L
T <sub>CO2</sub>	24-29	mmol/L
S <sub>O2</sub>	80-90	%
Lactato	0,90-1,70	mmol/L

Em todas as doentes foi fotografada a linha de sutura em 3 tempos diferentes: T1, T2 e T3, atribuindo-se uma pontuação a cada um dos parâmetros considerados para a classificação

<sup>15</sup> IsoFlo®, Esteve Veterinária.

<sup>16</sup> Antisedan®, Laboratórios Pfizer, Lda.

<sup>17</sup> U.I., Unidades Internacionais (1 ml=100 U.I.)

da evolução do processo de cicatrização. A avaliação fotográfica da linha de sutura foi efetuada visualmente, numa prova cega realizada por um painel constituído por 3 Médicos Veterinários, e de modo independente.

#### **2.4. Análise Estatística**

Todos os dados obtidos foram registados e organizados no programa Microsoft Office Excel (Microsoft® Office 2010), e a sua análise estatística realizada *no software R*® na versão 3.0.1, e sua extensão *R Commander*.

A análise estatística dos dados iniciou-se com o cálculo das características amostrais (média, desvio padrão, máximo, mínimo e mediana) para a variável em estudo, Lact sérico, assim como para as restantes variáveis avaliadas pelo cartucho CG4+, e sua representação gráfica através de *boxplot*, nos instantes de tempo T0 e T3.

De seguida, a normalidade dos dados para cada variável foi testada usando-se o teste de *Shapiro-Wilk*, uma vez que a amostra era constituída por 14 indivíduos. Na comparação entre 2 grupos foi utilizado o teste t ou o teste de *Mann-Whitney-Wilcoxon*, de acordo com a verificação do pressuposto de normalidade ou não, respetivamente.

Para as variáveis analisadas no CGA+, e em cada um dos tempos considerado (T0 e T3), foi calculada a estimativa do intervalo de confiança. Quando a hipótese de normalidade foi verificada, a construção do intervalo foi feita com base na distribuição t; no caso em que essa hipótese foi rejeitada a estimativa do intervalo foi obtida a partir do método não paramétrico *Wilcoxon signed-rank test* (1 amostra) que não exige que os dados tenham uma distribuição normal.

No caso em que se comparam mais de 2 grupos foi usada a análise de variância com um fator (*One-way ANOVA*), ou o teste não paramétrico *Kruskal-Wallis* sempre que os pressupostos para utilização da análise de variância com um fator não foram verificados.

O coeficiente de correlação de postos de *Spearman* ( $\rho$ ) foi o utilizado para avaliar a associação existente entre determinadas variáveis quantitativas.

Nesta análise foi considerado o nível de significância de 5% (valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos) e o nível de confiança de 95%.

As variáveis estudadas não têm que apresentar uma correlação linear, desde que esta seja monotónica positiva (uma das variáveis aumenta quando a outra aumenta) ou monotónica negativa (uma das variáveis aumenta quando a outra decresce) (McDonald, 2014). No que diz respeito à interpretação dos resultados, foram considerados os seguintes tipos de correlação: 1) correlação fraca, valores de -0,35 a 0,35; 2) correlação moderada, com valores de -0,67 a -0,36, ou de 0,36 a 0,67; 3) correlação forte, com valores de -1 a -0,68, ou de 0,68 a 1 (Taylor, 1990).

### 3. Resultados

#### 3.1. Caracterização da amostra do estudo

No estudo apresentado, todos os indivíduos constituintes da amostra (n=14) foram submetidos ao mesmo protocolo experimental, o qual envolveu a sua avaliação global em 4 instantes de tempo.

A influência da idade, do peso ou da raça dos indivíduos, não foram variáveis estudadas, tendo a componente estatística incidido principalmente na interação entre o Lact sérico, os parâmetros analisados no perfil analítico CG4+ e a progressão do processo de cicatrização.

Das 14 doentes estudadas, 7 pertenciam à espécie canina (50%) e 7 pertenciam à espécie felina (50%), sendo que no total das fêmeas, 6 eram inteiras (42,86%) e 8 ovariectomizadas (57,14%).

A média e o desvio padrão de idade dos indivíduos avaliados foram de  $11,21 \pm 2,86$  anos, sendo o valor mínimo de 8 anos, e o máximo de 14 anos. Quanto ao peso, os valores variaram entre 3,2 kg e os 47,50 kg, com uma média de  $12,72 \pm 12,80$  kg.

A amostra foi caracterizada consoante a raça: o Caniche (7,14%), o *Golden Retriever* (7,14%) e o *American Bull Terrier* (7,14%) representaram as raças encontradas nos cães, a par das doentes sem raça definida (28,57%). Em gatos, a raça Europeu Comum representou 42,86%, com 6 doentes, e a Persa 7,14%.

Anteriormente ao procedimento cirúrgico, algumas doentes já se encontravam diagnosticadas para outras doenças de base como: doença cardíaca (7,14%), endócrina (7,14%), infecciosa (7,14%), doença oncológica (28,57%), oftalmológica (7,14%), doença do foro renal (14,29%) e gastroenterológico (7,14%), e outras sem qualquer doença diagnosticada (21,43%)

No que respeita ao procedimento cirúrgico, as mastectomias foram classificadas em bilateral (as duas cadeias mamárias removidas), parcial (apenas algumas mamas da cadeia mamária foram removidas) e unilateral (quando uma cadeia mamária foi removida). Do total, 3 doentes realizaram mastectomia bilateral (21,23%), 2 doentes realizaram parcial (14,29%) e 9 doentes unilateral (64,29%)

A tabela 7 apresenta a descrição detalhada de cada doente que participou no estudo.



**Tabela 7** – Caracterização da amostra que compõe o estudo.

<b>Animal</b>	<b>Grupo</b>	<b>Nome</b>	<b>Espécie</b>	<b>Raça</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>OVH</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Doença de Base</b>	<b>Tipo de Mastectomia</b>
1	A	"Negrita"	Canídeo	Caniche	11	Sim	7,10	Renal	Unilateral
2	A	"Anti"	Canídeo	Indeterminada	13	Sim	22,20	Oncológica	Unilateral
3	A	"Luna"	Canídeo	<i>Golden Retriever</i>	9	Não	23,60	Oncológica	Bilateral
4	A	"Nikitinha"	Canídeo	<i>American Bull Terrier</i>	9	Sim	47,50	Endócrina	Parcial
5	A	"Pinky"	Canídeo	Indeterminada	14	Não	13,20	Oftalmológica	Unilateral
6	A	"Rubia"	Canídeo	Indeterminada	11	Não	25,50	Oncológica	Unilateral
7	A	"Lola"	Canídeo	Indeterminada	14	Sim	8,95	Cardíaca	Unilateral
8	B	"Aisha"	Felídeo	Europeu Comum	9	Não	3,60	Oncológica	Parcial
9	B	"Che"	Felídeo	Europeu Comum	14	Sim	4,50	Infeciosa	Bilateral
10	B	"Xaninha"	Felídeo	Europeu Comum	13	Não	3,20	Nenhuma	Unilateral
11	B	"Zuca"	Felídeo	Europeu Comum	8	Sim	4,35	Renal	Unilateral
12	B	"Sasha"	Felídeo	Europeu Comum	14	Sim	4,15	Gastroenterológica	Unilateral
13	B	"Pã"	Felídeo	Europeu Comum	10	Não	4,02	Nenhuma	Bilateral
14	B	"Dídia"	Felídeo	Persa	12	Sim	6,27	Nenhuma	Unilateral

### 3.1.1. Caracterização dos parâmetros avaliados na amostra

#### 3.1.1.1. Características amostrais dos parâmetros analisados no i-STAT®

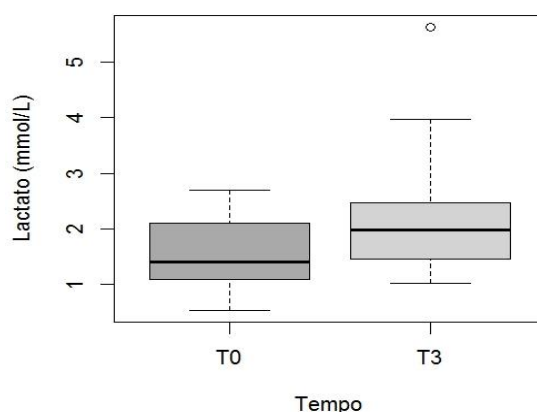
Na tabela 8 encontram-se descritas as características amostrais relativamente à variável em estudo, Lact sérico, na amostra, nos instantes de tempo T0 e T3.

**Tabela 8** - Características amostrais da variável lactato, na amostra.

Tempo	Lactato (mmol/L)					
	Média	Desvio padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	Referência
<b>T0</b>	1,52	0,64	2,70	0,53	1,41	0,90-1,70
<b>T3</b>	2,29	1,22	5,63	1,02	1,98	

Na figura 7 está representado o respetivo *boxplot*.

**Figura 7-** *Boxplot* dos valores da variável lactato, na amostra.



Nas tabelas 9 e 10 estão representadas as características amostrais para os restantes parâmetros obtidos através do perfil analítico em estudo (CG4+), em T0 e em T3, respetivamente.

**Tabela 9** – Características amostrais dos parâmetros obtidos pelo CG4+, em T0.

Parâmetro	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	Referência
pH	7,32	0,10	7,48	7,02	7,33	7,31-7,41
P <sub>CO2</sub>	42,49	16,07	95,70	33,70	36,20	41-51
P <sub>O2</sub>	41,51	9,23	68,00	32,00	40,50	35-50
BE <sub>ecf</sub>	-4,07	2,70	-1,00	-10,00	-4,00	(-2) – (+3)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21,47	2,33	25,10	17,10	21,45	23-28
T <sub>CO2</sub>	21,49	2,80	28,00	18,00	21,00	24-29
S <sub>O2</sub>	80,57	17,82	99,00	42,00	85,50	80-90

Os valores médios dos parâmetros  $BE_{\text{ecf}}$  ( $\bar{x} = -4,07$  mmol/L),  $HCO_3^-$  ( $\bar{x} = 21,47$  mmol/L) e  $T_{CO_2}$  ( $\bar{x} = 21,49$  mmol/L) encontram-se abaixo dos valores de referência, em T0.

**Tabela 10** – Características amostrais dos parâmetros obtidos pelo CG4+, em T3.

Parâmetro	Média	Desvio Padrão	Máximo	Mínimo	Mediana	Referência
pH	7,34	0,12	7,49	7,03	7,36	7,31-7,41
$P_{CO_2}$	41,40	12,43	80,20	30,60	37,90	41-51
$P_{O_2}$	38,84	11,66	71,00	23,00	39,10	35-50
$BE_{\text{ecf}}$	-2,00	4,49	4,00	-15,00	-0,50	(-2) – (+3)
$HCO_3^-$	21,96	3,59	29,30	14,30	21,20	23-28
$T_{CO_2}$	23,13	3,31	31,00	16,00	23,15	24-29
$S_{O_2}$	77,50	17,78	95,00	45,00	85,50	80-90

No que respeita aos resultados em T3, é possível aferir que os valores médios do  $HCO_3^-$  ( $\bar{x} = 21,96$  mmol/L), do  $T_{CO_2}$  ( $\bar{x} = 23,13$  mmol/L) e da  $S_{O_2}$  ( $\bar{x} = 77,50\%$ ) se encontram abaixo dos valores de referência.

O grau de associação entre os níveis de Lact e os restantes parâmetros, obtidos em T0 e em T3, foi calculado através do coeficiente de correlação de *Spearman*, e está representado na tabela 11.

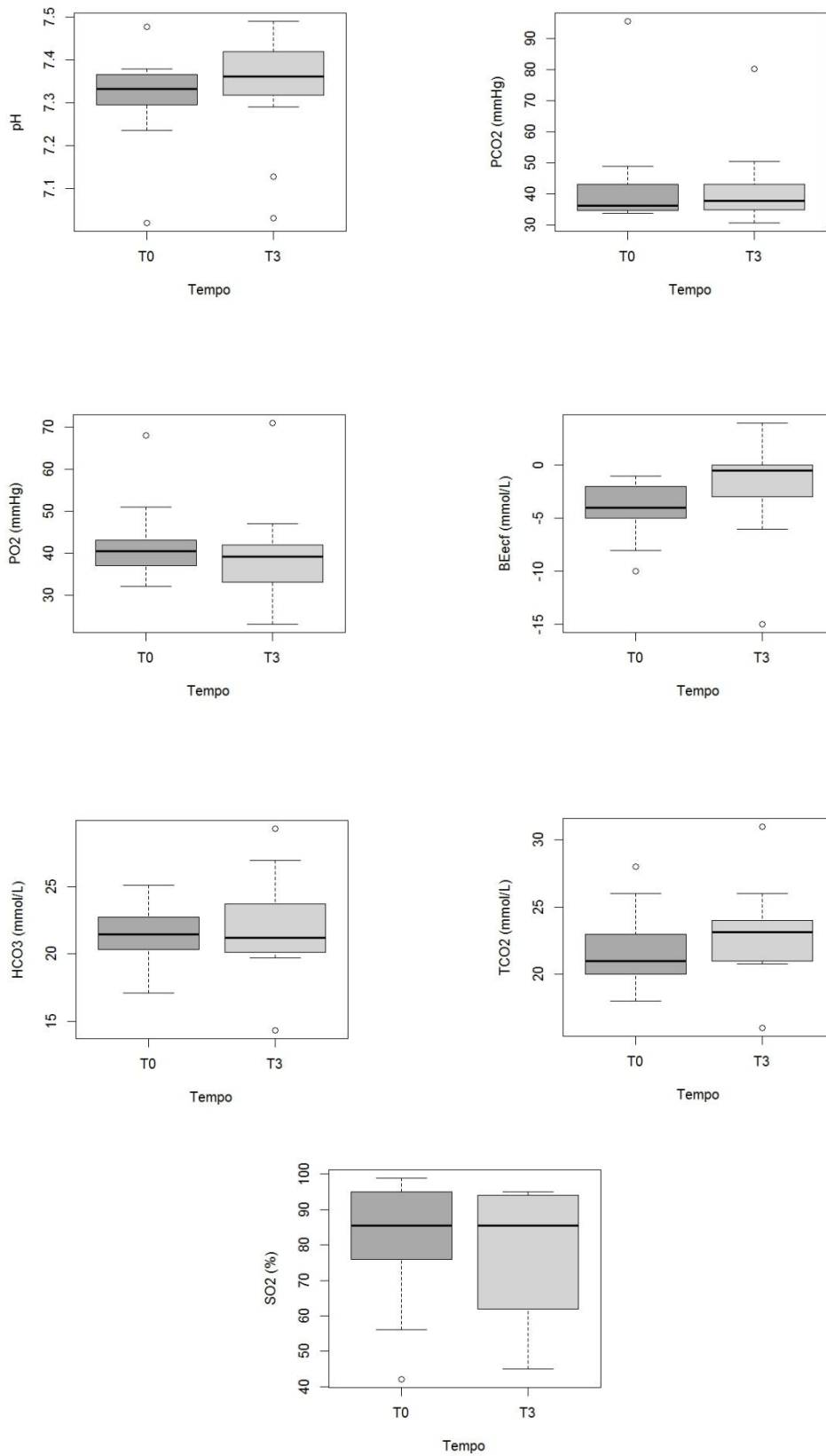
**Tabela 11** - Correlação entre os níveis de lactato e os parâmetros obtidos no CG4+.

Parâmetro	(rho) Lact T0 Parâmetro T0	Valor $p$	(rho) Lact T3 Parâmetro T3	Valor $p$
pH	0,257	0,374	0,143	0,627
$P_{CO_2}$ (mmHg)	-0,249	0,391	0,160	0,584
$P_{O_2}$ (mmHg)	0,170	0,562	-0,042	0,887
$BE_{\text{ecf}}$ (mmol/L)	-0,431	0,124	-0,243	0,402
$HCO_3^-$ (mmol/L)	-0,451	0,105	-0,209	0,473
$T_{CO_2}$ (mmol/L)	-0,252	0,385	-0,323	0,260
$S_{O_2}$ (%)	-0,196	0,502	-0,354	0,215

Através deste estudo, verifica-se que não existe nenhuma correlação estatisticamente significativa entre os restantes parâmetros obtidos pelo perfil analítico CG4+ e o parâmetro Lact (pois  $p > 0,05$  em todos os casos).

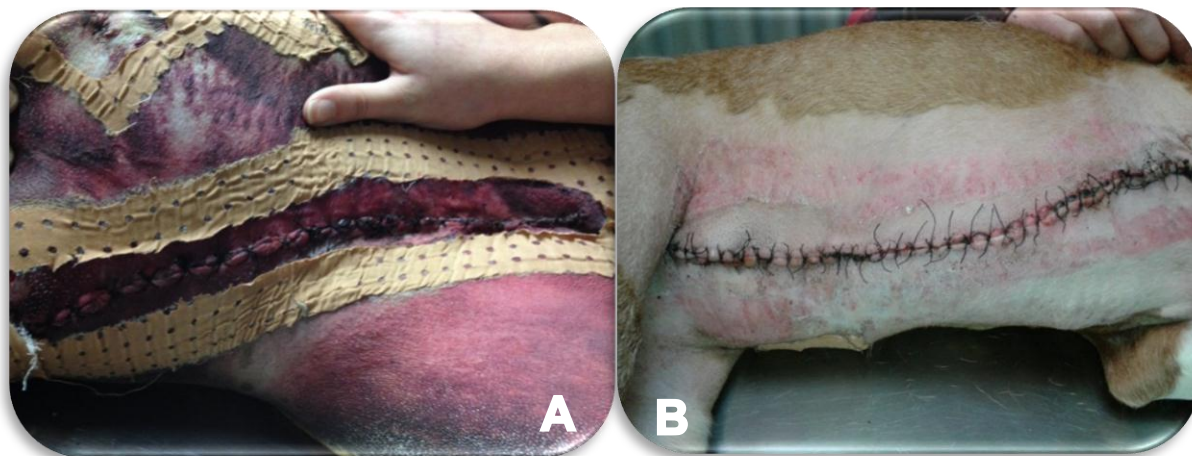
Na figura 8 estão representados os *boxplots* dos valores dos restantes parâmetros obtidos pela leitura do cartucho CG4+, em T0 e em T3.

**Figura 8-** *Boxplots* dos valores dos restantes parâmetros obtidos pelo CG4+.



### 3.1.1.2. Características amostrais dos parâmetros avaliados no processo de cicatrização

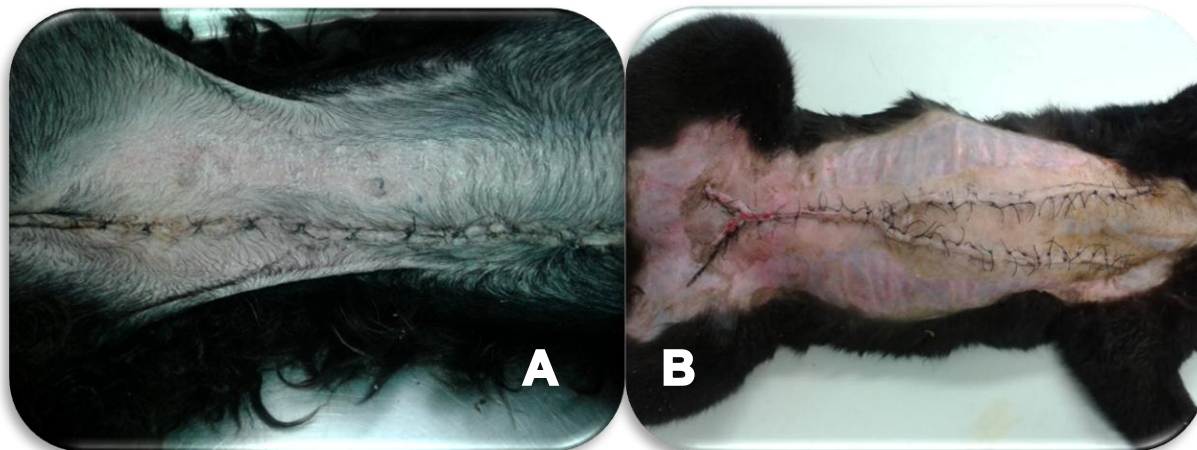
**Figura 9** - Avaliação fotográfica realizada em duas doentes, às 48 horas e ao 5º dia após cirurgia (Imagens originais).



Legenda: Imagem A) “Nikitinha” às 48 horas após a cirurgia. A pontuação atribuída a esta doente foi máxima (valor de 3) nos parâmetros Eritema, Hematoma e Alergia ao adesivo.

Imagem B) “Anti” ao 5º dia após a cirurgia. A pontuação atribuída a esta doente foi máxima (valor de 3) no parâmetro Alergia ao adesivo, e média (valor de 2) nos parâmetros Edema e Eritema.

**Figura 10** - Avaliação fotográfica realizada em duas doentes, ao 10º dia após cirurgia (Imagens originais).



Legenda: Imagem A) “Negrita” ao 10º dia após a cirurgia. A pontuação atribuída a esta doente foi mínima (valor de 0) nos parâmetros Hematoma, Deiscência, Corrimento e Dor à manipulação. Foi pontuada com 2 para a Alergia ao adesivo.

Imagem B) “Che” ao 10º dia após a cirurgia. A pontuação atribuída a esta doente foi mínima (valor de 0) nos parâmetros Deiscência e Corrimento. Foi pontuada com 2 para Eritema e Alergia ao adesivo.

A tabela 12 apresenta a média e o desvio padrão dos parâmetros utilizados na classificação da evolução do processo de cicatrização, em T1, T2 e T3.

**Tabela 12** - Características amostrais dos parâmetros avaliados na escala de avaliação da linha de sutura.

Parâmetro	T1		T2		T3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Edema	1,21	0,69	0,93	0,73	0,57	0,65
Eritema	1,86	0,66	1,29	0,82	0,86	0,77
Hematoma	1,21	0,80	0,79	0,70	0,43	0,65
Deiscência	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,27
Corrimento	0,64	0,50	0,71	0,61	0,14	0,36
Dor	0,86	0,66	0,43	0,51	0,07	0,27
Alergia	1,93	1,49	1,93	1,49	1,36	1,08
Total	7,71	4,08	6,07	4,14	3,50	3,16

Na tabela 13 encontram-se representados os valores  $p$  obtidos, através do teste *Exact Wilcoxon signed test* para amostras emparelhadas com a correção de *Bonferroni*, para a comparação entre os diferentes tempos dos parâmetros avaliados no processo de cicatrização. Sempre que  $p < 0,05$ , existe diferença estatisticamente significativa entre os tempos avaliados.

**Tabela 13** – Comparação entre os diferentes tempos, dos parâmetros avaliados.

Parâmetro	Valor $p^{(1)}$		
	T1 vs T2	T2 vs T3	T1 vs T3
Edema	0.7500	0.1107	0.0234 (*)
Eritema	0.0234 (*)	0.0937	0.0029 (*)
Hematoma	0.0937	0.1875	0.0058 (*)
Deiscência	NA	1	1
Corrimento	1.0000	0.0234 (*)	0.0469 (*)
Dor	0.0937	0.1875	0.0117 (*)
Alergia	NA	0.0234 (*)	0.0234 (*)
Total	0.0059 (*)	0.0015 (*)	0.0004 (*)

<sup>(1)</sup> Valor  $p$  corrigido (*Bonferroni*)

(\*) Valores  $p$  estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ )

O grau de associação entre os níveis de Lact, obtidos em T0 e T3, e os parâmetros utilizados para avaliar a linha de sutura (em T1, T2 e T3), foi analisado usando o teste de correlação de *Spearman*, e encontra-se representado na tabela 14.

**Tabela 14** - Correlação entre os níveis de lactato e os parâmetros de avaliação da linha de sutura.

Parâmetro	(rho) Lact T0 Parâmetro T1	Valor p	(rho) Lact T3 Parâmetro T3	Valor p
Edema	-0,318	0,267	-0,251	0,387
Eritema	0,361	0,205	-0,078	0,792
Hematoma	-0,113	0,701	-0,421	0,134
Deiscência	NA	NA	-0,172	0,556
Corrimento	0,277	0,337	-0,506	0,065
Dor	0,311	0,279	0,447	0,109
Alergia	0,277	0,337	-0,007	0,979
Total	0,042	0,886	-0,178	0,542

Através deste estudo, verifica-se que não existe nenhuma correlação estatisticamente significativa entre estes parâmetros e a variável Lact ( $p > 0,05$  em todos os casos).

### 3.1.2. Estatística inferencial

Na tabela 15 estão representadas as estimativas dos intervalos de confiança a 95% para os parâmetros obtidos no CG4+. As estimativas obtidas dos intervalos têm por base a distribuição t para uma amostra, sempre que a hipótese de normalidade (teste de Shapiro-Wilk) não seja rejeitada ( $p > 0,05$ ). No caso em que esta foi rejeitada ( $p < 0,05$ ) foi obtido a partir do método não paramétrico *Wilcoxon signed-rank test* (1 amostra).

**Tabela 15** - Estimativa dos intervalos de confiança a 95% para os parâmetros fornecidos pelo CG4+.

Parâmetros	Valores referência	IC 95% em T0		IC 95% em T3	
		Inferior	Superior	Inferior	Superior
pH	7,31-7,41	7,28	7,36 <sup>(1)</sup>	7,26	7,40 <sup>(1)</sup>
P <sub>CO2</sub> (mmHg)	41-51	34,75	44,05 <sup>(1)</sup>	35,01	44,00 <sup>(1)</sup>
P <sub>O2</sub> (mmHg)	35-50	36,50	45,50 <sup>(1)</sup>	32,50	43,45 <sup>(1)</sup>
BE <sub>ecf</sub> (mmol/L)	(- 2)-(+3)	-5,63	-2,51	-8,00	1,00 <sup>(1)</sup>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	23-28	20,13	22,81	19,89	24,04
T <sub>CO2</sub> (mmol/L)	24-29	19,87	23,10	21,21	25,04
S <sub>O2</sub> (%)	80-90	68,50	94,00 <sup>(1)</sup>	66,50	91,00 <sup>(1)</sup>
Lactato (mmol/L)	0,90-1,70	1,14	1,89	1,64	2,97 <sup>(1)</sup>

(1) Intervalo não paramétrico

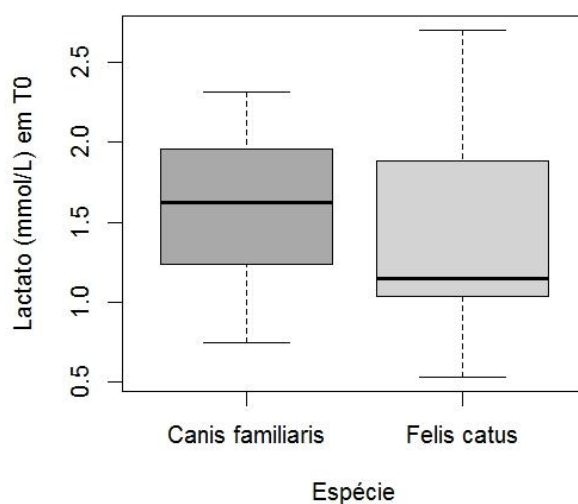
Sempre que a estimativa do intervalo contenha os valores do intervalo de referência considerado, não há diferença significativa entre o valor do parâmetro na amostra e o valor de referência ao nível de significância 5%.

### 3.1.2.1. Lactato pré-cirúrgico (T0)

Com base no teste de *Shapiro-Wilk*, o pressuposto de normalidade da variável Lact pré-cirúrgico não foi rejeitado, quer para o grupo A (*Canis familiaris*) quer para o grupo B (*Felis catus*),  $p=0,961$  e  $p=0,481$ , respetivamente.

Na figura 11 está representado o *boxplot* da variável Lact em T0, para as 2 espécies.

**Figura 11** - *Boxplot* dos valores da variável lactato em T0 nas diferentes espécies.

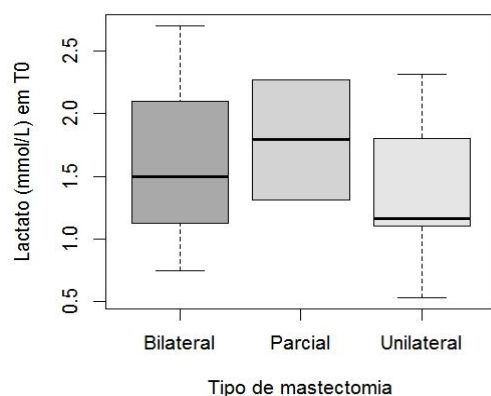


O grupo A apresentou uma média de Lact em T0 de 1,58 mmol/L, enquanto no grupo B a média deste parâmetro foi de 1,46 mmol/L. A comparação das médias do Lact entre as 2 espécies foi feita usando a solução de *Welsh* do teste *t student* para amostras independentes, verificando-se que não existem diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,742$ ) entre as espécies.

Na figura 12 está representado o *boxplot* da variável Lact em T0, para os diferentes tipos de mastectomia.



**Figura 12** - *Boxplot* dos valores da variável lactato em T0, nos diferentes tipos de mastectomia realizados.



As doentes submetidas a mastectomia parcial obtiveram uma média de Lact em T0 de 1,79 mmol/L, em comparação com as que foram submetidas a mastectomia bilateral ( $\bar{x}=1,65$  mmol/L) e unilateral ( $\bar{x}=1,42$  mmol/L). Com base na análise de variância com um fator (*one way ANOVA*) concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de mastectomia ( $p=0,735$ ).

**Tabela 16** - Descrição das doenças de base existentes e das médias de lactato em T0.

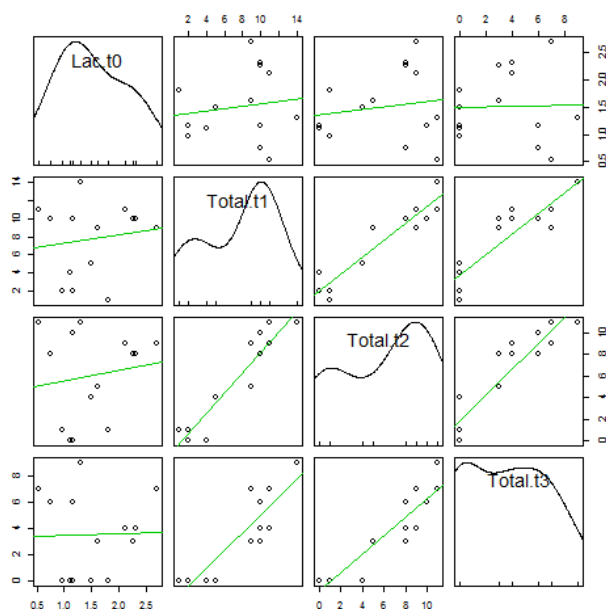
Doença de base	n (amostra)	Média ± Desvio padrão
Cardíaca	1	1,80 ± 0,00
Endócrina	1	1,31 ± 0,00
Gastroenterológica	1	1,10 ± 0,00
Infecciosa	1	2,70 ± 0,00
Oftalmológica	1	1,62 ± 0,00
Oncológica	4	1,57 ± 0,73
Renal	2	1,73 ± 0,82
Nenhuma	3	1,00 ± 0,49
Total	14	

Na amostra do estudo, algumas doentes já se encontravam diagnosticadas com doenças de base. Contudo, e uma vez que a escolha das doentes se baseou principalmente no tipo de cirurgia a que seriam submetidas, existe disparidade de “n” entre as diversas categorias de doença.

Com base na análise de variância com um fator (*one way ANOVA*) concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de doença diagnosticada ( $p=0,61$ ).

O grau de associação entre os valores de Lact obtidos em T0 e os totais provenientes da avaliação do processo de cicatrização em cada doente foi calculado através do coeficiente de correlação de *Spearman*, e encontra-se representado na figura 13.

**Figura 13** - Matriz de correlação entre os níveis de lactato em T0 e o total em T1,T2 e T3.



A correlação entre o Lact T0 e o total T1 é positiva fraca ( $\rho=0,04$ ), o mesmo acontecendo com o Lact T0 e total T2 ( $\rho= 0,11$ ), e ainda com o total em T3 ( $\rho= 0,05$ ). Apesar da correlação ser positiva, esta não é estatisticamente significativa, uma vez que  $p=0,88$ ,  $p=0,72$  e  $p=0,85$ , respetivamente.

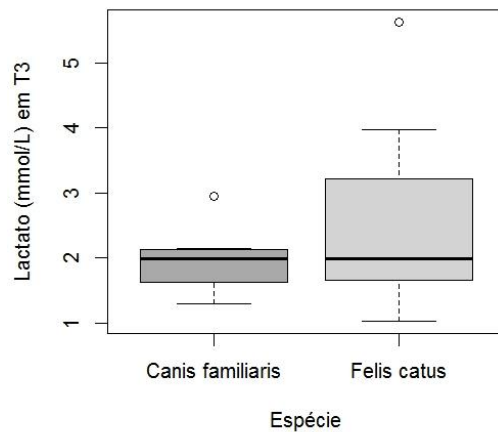
Contudo, quando testada a correlação entre os totais nos diferentes tempos, é possível concluir que existe uma correlação positiva forte entre total T1 e total T2 ( $\rho=0,89$ ), entre total T1 e total T3 ( $\rho=0,83$ ) e entre total T2 e total T3 ( $\rho=0,93$ ). A correlação positiva forte existente entre os totais é estatisticamente significativa, pois  $p<0,05$  em todos os casos

### 3.1.2.2. Lactato no 10º dia após cirurgia (T3)

Em T3, e com base no teste de *Shapiro-Wilk*, o pressuposto de normalidade da variável Lact não foi rejeitado em ambos os grupos,  $p=0,621$  para o grupo A, e  $p=0,217$  para o grupo B.

Na figura 14 está representado o *boxplot* da variável Lact em T3, para as duas espécies.

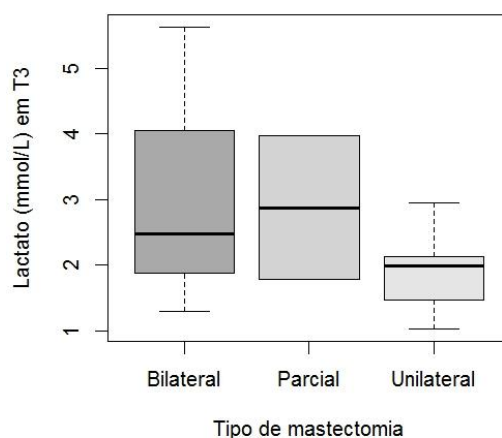
**Figura 14** - *Boxplot* dos valores da variável lactato em T3 nas diferentes espécies.



O grupo A apresentou uma média de Lact em T3 de 1,99 mmol/L, enquanto no grupo B a média deste parâmetro foi de 1,98 mmol/L. A comparação das médias do Lact entre as 2 espécies foi feita usando a solução de Welsh do teste *t student* para amostras independentes, verificando-se que não existem diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,339$ ) entre as espécies.

Na figura 15 está representado o *boxplot* da variável Lact em T3, para os diferentes tipos de mastectomia.

**Figura 15** - *Boxplot* dos valores da variável lactato em T3, nos diferentes tipos de mastectomia realizados.

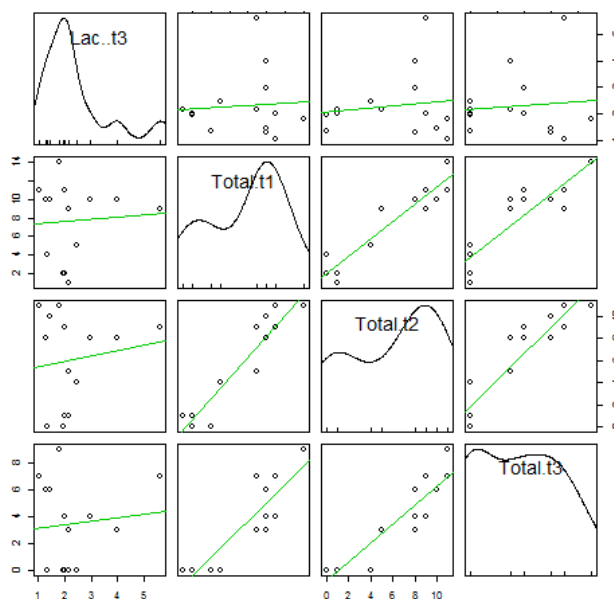


As doentes submetidas a mastectomia parcial obtiveram uma média de Lact em T3 de 2,87 mmol/L, em comparação com as que foram submetidas a mastectomia bilateral ( $\bar{x}=2,47$  mmol/l) e unilateral ( $\bar{x}=1,98$  mmol/L).

Com base na análise de variância com um fator (*one way ANOVA*) concluiu-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de mastectomia ( $p=0,252$ ).

O grau de associação entre os valores de Lact obtidos em T3 e os totais provenientes da avaliação do processo de cicatrização em cada doente foi calculado através do coeficiente de correlação de *Spearman*, e encontra-se representado na figura 16.

**Figura 16** - Matriz de correlação entre os níveis de lactato em T3 e o total em T1,T2 e T3.



A correlação entre o Lact T3 e o total T1 é negativa fraca ( $\rho= -0,21$ ), o mesmo acontecendo com o Lact T3 e total T2 ( $\rho= -0,12$ ), e ainda com o total em T3 ( $\rho= -0,18$ ). Apesar da correlação ser negativa fraca, esta não é estatisticamente significativa , uma vez que  $p=0,48$ ,  $p=0,68$  e  $p=0,54$ , respetivamente.

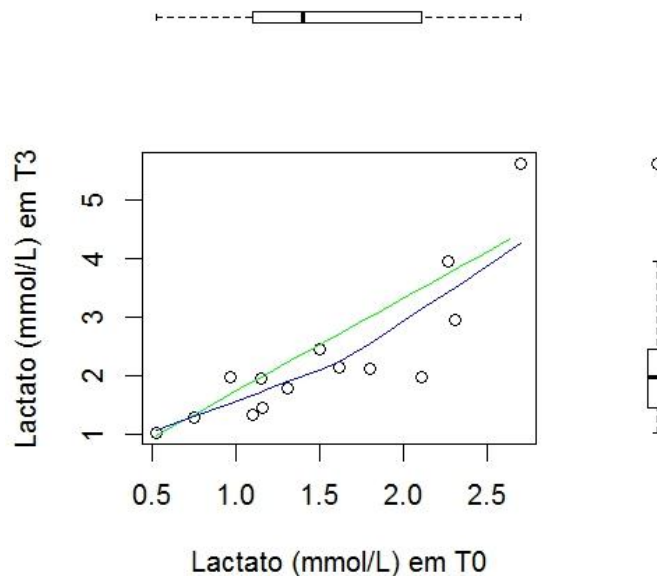
### 3.1.2.3. Comparação entre lactato em T0 e lactato em T3 na amostra

Com base no teste de *Shapiro-Wilk* verificou-se a normalidade da diferença entre os valores de Lact obtidos em T0 e os obtidos em T3, sendo que o pressuposto da normalidade foi rejeitado ( $p=0,004$ ) para a amostra.

A partir do método não paramétrico *Wilcoxon signed-rank test*, é possível aferir que no intervalo de confiança de 95%, a diferença de valores de Lact na amostra varia de 0,395 mmol/L a 1,095 mmol/L ( $p=0,0002$ ).

O grau de associação entre os valores de Lact obtidos em T0 e os obtidos em T3 foi calculado através do coeficiente de correlação de *Spearman*, e encontra-se representado na figura 17.

**Figura 17** - Comparação entre os valores de lactato em T0 e em T3.



Através do teste de coeficiente de correlação de Spearman, é possível aferir que o Lact em T0 e o Lact em T3 mantêm um grau de associação positivo forte ( $\rho=0,89$ ), sendo estatisticamente significativo ( $p=2,2e^{-16}$ ).

#### 3.1.2.4. Comparação entre lactato em T0 e lactato em T3 nos grupos A e B

Com base no teste de *Shapiro-Wilk* verificou-se a normalidade da diferença entre os valores de Lact obtidos em T0 e os obtidos em T3, sendo que o pressuposto da normalidade não foi rejeitado em ambos os grupos ( $p=0,167$  para o grupo A e  $p=0,1983$  para o grupo B).

A partir do teste t emparelhado, é possível aferir, no intervalo de confiança de 95%, que a diferença de valores de Lact no grupo A varia entre 0,150 mmol/L e 0,615 mmol/L ( $p=0,007$ ), e no grupo B entre 0,333 mmol/L e 2,00 mmol/L ( $p=0,014$ ).

#### IV. Discussão de resultados

---

A mastectomia é um procedimento caracterizado pela exérese cirúrgica de uma quantidade variável de tecido mamário, sendo a primeira abordagem perante neoplasias mamárias nos animais domésticos (Harvey & Miller, 2014).

É o tipo de neoplasia mais frequente em canídeos, representando concomitantemente, o terceiro tipo de neoplasia mais comum em gatos (Viste, Myers, Singh, & Simko, 2002). Aproximadamente 35 a 50% das neoplasias mamárias em cadelas, e 90% das neoplasias mamárias em gatas, são de origem maligna (MacPhail, 2013b). O risco de desenvolvimento deste tipo de neoplasia em cadelas diminui significativamente quando os animais são submetidos a OVH em idade jovem. Nas cadelas, o risco crescente de 0,5%, 8% e 26% depende se a OVH foi realizada antes do primeiro, do segundo ou dos seguintes estros, respetivamente (Sorenmo, Shofer, & Goldschmidt, 2000). Nas gatas, e em comparação com as fêmeas inteiras onde o risco de desenvolvimento de neoplasia mamária ronda os 99%, as que são submetidas a OVH antes dos 6 meses de idade apresentam um risco de 9%, aumentando para 26% quando submetidas a OVH entre os 6 e os 12 meses de idade (MacPhail, 2013b). A maioria das neoplasias mamárias ocorre em animais de meia-idade a velhos, sendo que o intervalo de idades apontado na literatura para as cadelas situa-se entre os 10 e os 11 anos, enquanto nas gatas é entre os 8 e os 12 anos. Nas cadelas as mamas abdominais são as mais comumente afetadas, ao contrário das gatas onde são as craniais (MacPhail, 2013b).

O prognóstico é determinado pela evolução do tamanho da neoplasia, da possível extensão para os linfonodos regionais, da presença ou ausência de metástases pulmonares, e da tipificação histológica do tipo de neoplasia (Papazoglou, Basdani, Ravidí, Patsikas, & Karayiannopoulou, 2014). Em gatas, o tamanho da neoplasia é bastante importante em termos de prognóstico, uma vez que neoplasias com mais de 3 cm de diâmetro apresentam um tempo de sobrevida de 6 meses, enquanto neoplasias com menos de 2 cm de diâmetro apontam para mais de 4 anos de sobrevida (Viste *et al.*, 2002).

O objetivo da cirurgia é a remoção completa do tumor, ambicionando-se margens histológicas limpas. A eliminação de espaços mortos e o controlo da tensão na linha de sutura são os aspetos com maior relevância, de modo a evitar complicações pós-cirúrgicas como a formação de seroma ou hematoma, infeção da ferida cirúrgica, deiscência da linha de sutura, edema dos membros posteriores e recorrência da neoplasia (Harvey & Miller, 2014). A formação de seroma e de hematoma é bastante frequente, sendo resultado da inadequada obliteração de espaços mortos, ou da presença de algum comprometimento da drenagem linfática (Papazoglou *et al.*, 2014). O tipo de mastectomia realizado (parcial ou unilateral) não tem influência na formação de líquido pós-cirúrgico (Papazoglou *et al.*, 2006).

A deiscência da linha de sutura está, por seu lado, associada à tensão existente na mesma, podendo ser observada em mastectomias bilaterais, unilaterais ou parciais, especialmente na zona inguinal (Papazoglou *et al.*, 2014). Se a área onde ocorreu deiscência não for extensa é aconselhável a cicatrização por segunda intenção (Harvey & Miller, 2014). O desenvolvimento de edema nos membros posteriores está documentado em cadelas submetidas a mastectomia devido a neoplasia do tipo maligno, onde a causa apontada é a obstrução da circulação linfática por células neoplásicas após a incisão cirúrgica (Kang *et al.*, 2007). A prática de exercício moderado, aplicação de compressas quentes e de medicação diurética são os passos a adotar na resolução do edema (Harvey & Miller, 2014). A analgesia é um ponto fulcral no maneio pós-cirúrgico das doentes submetidas a mastectomia (Nakagawa, Miyagawa, Takemura, & Hirose, 2007). A infiltração da ferida cirúrgica com anestésicos locais é cada vez mais utilizada como analgesia pós-cirúrgica devido à facilidade de aplicação, redução de complicações relacionadas com a cirurgia, diminuição do tempo de permanência hospitalar e dos custos associados e pelo bem-estar induzido às doentes (Credie *et al.*, 2013). Os anestésicos locais frequentemente utilizados para esta infiltração incluem a lidocaína, não havendo ainda consenso na literatura sobre este tópico. Apesar da lidocaína influenciar os fatores inflamatórios e proteolíticos locais, não comprometeu a cicatrização de feridas cutâneas em ratos (Waite, Gilliver, Masterson, Hardman, & Ashcroft, 2010). Por outro lado, em 2012, Hanci e a sua equipa reportaram que a lidocaína reduziu a produção de colagénio, a resistência à rutura da cicatriz, causou edema, vascularização e inflamação significantes no seu estudo (Hanci *et al.*, 2012).

No presente estudo foi possível a medição dos valores de Lact sérico na fase pré-cirúrgica e ao 10º dia após cirurgia, em doentes sujeitas a cirurgia do tipo mastectomia. A amostra era constituída por 14 doentes (n=14), divididas em 2 grupos consoante a espécie (Grupo A- *Canis familiaris* e Grupo B- *Felis catus*), com 7 elementos cada grupo. A média de idades das doentes encontra-se dentro do intervalo apontado pela literatura (11 anos). A análise sanguínea foi realizada com o aparelho portátil i-STAT®, utilizando o perfil analítico CG4+ que ao fazer a leitura do pH, permite obter a concentração da quantidade de substância L-lactato ajustado a pH neutro (7,4). De modo a evitar potenciais modificações no Lact, quer durante ou após a colheita da amostra sanguínea, são necessários procedimentos especiais de colheita. No estudo foram utilizadas amostras de sangue venoso, e as mesmas devem ser obtidas sem recurso a garrote, ou imediatamente após a aplicação do mesmo, devido ao ambiente de anaerobiose que se gera. As amostras devem ser analisadas de imediato após a colheita, uma vez que o Lact pode aumentar em 70% no espaço de 30 minutos a 25 °C, em resultado da glicólise (Scott *et al.*, 2014). De modo a avaliar o equilíbrio ácido-base é mais frequente a utilização de amostras de sangue venoso, pois apresentam maior facilidade de colheita e refletem com maior acuidade o real estado metabólico do organismo (Mathews, 2006a).

Na análise estatística, deve ter-se em consideração que a dimensão da amostra afeta significativamente o valor de  $p$ , requerendo uma interpretação cautelosa e cuidada dos resultados (Chan, 2003). Quando se refere que algo é estatisticamente significativo, tal não se traduz em “significativo” do ponto de vista clínico ou educacional. Provavelmente esse efeito ou diferença não é nulo (na estatística), podendo ser estatisticamente significativo mas ser clinicamente irrelevante, como o contrário também pode ser verdadeiro (Loureiro & Gameiro, 2011). Assim, o significado clínico deve ser o primeiro a ser considerado, e depois o significado estatístico do resultado obtido na amostra (Chan, 2003).

Com a análise descritiva dos parâmetros avaliados no i-STAT®, é possível constatar que no instante de tempo pré-cirúrgico as doentes apresentam uma média de valores de Lact igual a 1,52 mmol/L, que se encontra dentro dos valores considerados como referência para o método utilizado (0,90 a 1,70 mmol/L). Contudo, ao 10º dia após a cirurgia, verifica-se que a média dos valores de Lact é de 2,29 mmol/L, sendo assim superior ao valor máximo de referência. O limite superior dos intervalos de confiança estimados para os dois instantes de tempo no que respeita ao Lact (1,89 mmol/L em T0 e 2,97 mmol/L em T3) indica com 95% de confiança que são valores superiores ao máximo de referência. Os valores médios registados mostram que as doentes submetidas a mastectomia apresentam em média uma condição ligeira de hiperlactatémia, já que de acordo com a bibliografia consultada, os valores considerados normais para pequenos animais são inferiores a 2,00 mmol/L, podendo oscilar até 2,5 mmol/L (Karagiannis *et al.*, 2006; Stevenson, Kidney, Duke, Snead, & Jackson, 2007; Hagman *et al.*, 2009).

Relativamente aos restantes parâmetros avaliados na leitura do perfil analítico CG4+, e no que concerne ao instante de tempo pré-cirúrgico, o valor médio do parâmetro pH (7,32) encontra-se dentro dos valores de referência (7,31-7,41), e o intervalo de confiança estimado (7,28-7,36) para a amostra em T0 abrange parte do intervalo de referência. O pH é um importante indicador da acidez, normalidade ou alcalinidade do sangue, considerando-se que valores de pH inferiores a 7,35 indicam acidémia, enquanto valores superiores a 7,45 são indicativos de alcalémia (7,4 é considerado neutro) (Kerl, 2010). Assim sendo, segundo o intervalo de referência do método utilizado, o parâmetro pH encontra-se normal, mas segundo a bibliografia, em T0 as doentes encontram-se, em média, numa situação ligeira de acidémia. Apesar da literatura dar conhecimento que o pH tem um forte impacto nas funções celulares, na atividade enzimática, na expressão e conformação das proteínas, na colonização bacteriana e na função de barreira desenvolvida pela pele, o valor exato do pH varia nas feridas agudas e crónicas, permanecendo ainda desconhecido qual o motivo. Mais estudos são necessários para compreender o papel do pH no processo de cicatrização, sabendo-se que o pH varia nas diferentes fases (Schreml, Szeimies, Karrer, *et al.*, 2010). Os valores médios dos parâmetros  $BE_{ecf}$  (-4,07 mmol/L),  $HCO_3^-$  (21,47 mmol/L) e  $T_{CO_2}$  (21,49 mmol/L) encontram-se abaixo dos valores mínimos de referência (-2 mmol/L, 23 mmol/L e



24 mmol/L, respetivamente), e o limite superior dos intervalos de confiança estimados para estes, -2,51 mmol/L, 22,81 mmol/L e 23,10 mmol/L, revela com 95% de confiança que é menor do que o mínimo de referência. Estes resultados indicam que no tempo pré-cirúrgico existe uma situação significativa de acidose metabólica, que pode ser resultante da produção em anaerobiose de ácido láctico pelas células dos tecidos manipulados devido ao seu défice de perfusão e oxigenação (Kerl, 2010).

Todos os valores médios dos restantes parâmetros avaliados em T0 ( $P_{CO_2}$ ,  $P_{O_2}$  e  $S_{O_2}$ ) estão dentro dos valores de referência utilizados pelo método de análise aplicado. Do ponto de vista estatístico, os intervalos de confiança estimados contêm esses valores, indicando que não existe diferença estatisticamente significativa entre os valores observados e os de referência.

No que respeita aos resultados obtidos ao 10º dia após a cirurgia, o valor médio do parâmetro pH (7,34) encontra-se dentro dos valores de referência (7,31-7,41), e o intervalo de confiança estimado (7,26-7,40) abrange grande parte do intervalo de referência. Novamente, à semelhança do observado em T0, segundo o intervalo de referência do método utilizado o parâmetro pH encontra-se normal, mas segundo a bibliografia, em T3 as doentes encontram-se em média numa situação muito ligeira, de acidémia. Os valores médios dos parâmetros  $HCO_3^-$  (21, 96 mmol/L),  $T_{CO_2}$  (23, 13 mmol/L) e  $S_{O_2}$  (77,50%) encontram-se abaixo dos valores de referência (23 mmol/L, 24 mmol/L e 80%, respetivamente), embora o limite superior dos intervalos de confiança estimados para os mesmos (24,04 mmol/L, 25,04 mmol/L e 91%) indique, com 95% de confiança, que é maior que o mínimo de referência. Assim, em T3 a situação de acidose metabólica não é valorizada. Todos os valores médios dos restantes parâmetros avaliados em T3 ( $P_{CO_2}$ ,  $P_{O_2}$  e  $BE_{ect}$ ) estão dentro dos valores de referência sugeridos pelo método de análise aplicado e os seus intervalos de confiança estimados, ao conterem os valores de referência, mostram não haver diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos.

No estudo da correlação entre os níveis de Lact e os restantes parâmetros obtidos na leitura do perfil analítico CG4+, verifica-se que, em T0 apenas os parâmetros pH e  $P_{O_2}$  são de ordem positiva. Isto implica, teoricamente, que uma elevação dos valores de Lact origina uma elevação nos valores de pH e de  $P_{O_2}$ , sendo o contrário também verdadeiro. Tal facto seria de esperar, uma vez que o Lact, em conjunto com o oxigénio, detém papéis fulcrais no processo de cicatrização (Hopf & Rollins, 2007). Contudo, não existe nenhuma correlação estatisticamente significativa entre os parâmetros obtidos com o Lact, uma vez que o valor  $p$  é superior a 0,05 em todos os casos.

A avaliação da evolução do processo de cicatrização foi feita com base numa escala criada a partir dos parâmetros esperados de ocorrer no período pós-cirúrgico em 3 tempos diferentes, de modo a pontuar de modo geral o progresso do processo cirúrgico. A escala

adotada foi adaptada com base na literatura consultada, nos estudos de Sylvestre e sua equipa (2002), que avaliaram a cicatrização em cadelas submetidas a OVH consoante o fio de sutura aplicado (Sylvestre *et al.*, 2002), e num estudo feito em gatos onde foi avaliado o efeito do tipo de fio de sutura no encerramento de incisões na pele, classificando-se o processo de cicatrização (Papazoglou *et al.*, 2010). Em Medicina Humana é frequente a avaliação das suturas ou das cicatrizes, dependendo da causa, da profundidade e da área afetada, sendo que existem atualmente inúmeras escalas possíveis de aplicar (Bae & Bae, 2014). O parâmetro que apresentou valores médios mais elevados em T1, T2 e T3 foi a alergia ao adesivo, possivelmente devido ao material utilizado para o penso pós-cirúrgico ser de carácter mais agressivo para a pele. Quando feita a comparação da evolução da pontuação atribuída a cada parâmetro, entre os tempos já referidos, verifica-se que apenas a comparação entre T1 e T3 apresenta valores  $p$  significativos do ponto de vista estatístico ( $p < 0,05$ ), em todos os parâmetros. Deste modo, a progressão da pontuação é significativa tanto do ponto de vista clínico como do ponto de vista estatístico, entre o 5º dia e o 10º dia após a realização da cirurgia. Quando estudada a correlação entre os níveis de Lact, obtidos em T0 e T3, e os parâmetros utilizados na avaliação do processo de cicatrização, nenhuma das associações pareceu apresentar significado estatístico ( $p > 0,05$ ).

No que respeita ao Lact pré-cirúrgico, neste estudo verificou-se que o grupo A apresentou valores médios mais elevados (1,58 mmol/L) do que o grupo B (1,46 mmol/L). Porém, esta diferença observada entre as espécies não é estatisticamente significativa ( $p = 0,742$ ). Já anteriormente foi referido que os valores de Lact para animais saudáveis devem ser inferiores a 2,00 mmol/L, porém existe um estudo que reporta que os níveis de Lact em cães variaram de 0,9 a 15,0 mmol/L (com uma média de 3,4 mmol/L) (Acierno & Mitchell, 2007), e outro realizado em gatos obteve variações de 0,4 a 13,7 mmol/L (com média de 3,06 mmol/L) (Acierno *et al.*, 2008). Relativamente ao tipo de mastectomia ao qual as doentes foram submetidas, verificou-se que as que realizaram mastectomia parcial apresentaram valores médios de Lact de 1,79 mmol/L, quando feita a comparação com as que foram submetidas a mastectomia bilateral (1,65 mmol/L) e unilateral (1,42 mmol/L). Contudo, não existem diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de mastectomia ( $p = 0,735$ ). Seria de esperar que os valores de Lact para mastectomias totais fossem mais elevados do que nas mastectomias parciais, pois maior seria a região de trauma, e portanto maior a concentração de Lact formado. Contudo, o contrário foi registado no presente estudo. A justificação para tal facto poderá prender-se com o número de doentes que realizou cada um dos tipos de mastectomia. Na bibliografia consultada não existe qualquer referência que explique este facto. Testada a existência de diferenças entre o tipo de doença de base existente em algumas das doentes, verificou-se que estas não eram estatisticamente significativas ( $p = 0,61$ ). Sabe-se que algumas doenças causam aumentos nos níveis de Lact, e seria de esperar que as doentes renais e as doentes oncológicas apresentassem acidose

láctica do tipo B (Luft, 2001; Mathews, 2006b). No estudo da correlação entre os valores de Lact obtidos em T0 e os totais provenientes da avaliação do processo de cicatrização, verificou-se que esta não é estatisticamente significativa ( $p > 0,05$  em todos os casos). Por outro lado, quando testada a correlação entre os totais nos diferentes tempos, verifica-se que existe uma correlação positiva forte estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) em todos os casos. Isto reflete que uma elevação nos valores do total em T1, ou em T2 ou em T3, provoca uma elevação nos valores dos totais nos restantes tempos (McDonald, 2014).

Relativamente ao estudo do Lact no 10º dia após cirurgia, verificou-se que o grupo A apresentou valores médios mais elevados (1,99 mmol/L) do que o grupo B (1,98 mmol/L). À semelhança do observado no Lact pré-cirúrgico, não existem diferenças estatisticamente significativas entre as espécies ( $p = 0,339$ ). As doentes submetidas a mastectomia parcial, obtiveram mais uma vez, valores médios de Lact elevados, comparativamente com as restantes doentes (2,87 mmol/L). Seguiram-se as doentes submetidas a mastectomia bilateral (2,48 mmol/L) e unilateral (1,98 mmol/L). Estes resultados foram consistentes com os encontrados em T0, pois não existiram diferenças estatisticamente significativas entre os tipos de mastectomia ( $p = 0,252$ ). No que respeita ao estudo da correlação entre os valores de Lact obtidos em T3 e os totais provenientes da avaliação do processo de cicatrização, os resultados foram semelhantes aos anteriormente descritos, com significado estatístico apenas para a correlação entre os totais em T1, T2 e T3.

Quando feita a comparação dos valores de Lact obtidos em T0 e os obtidos em T3, é possível concluir que, na amostra, a variação de resultados de Lact ocorre na ordem de 0,395 mmol/L a 1,095 mmol/L ( $p = 0,0002$ ), existindo uma correlação positiva forte ( $\rho = 0,89$ ) estatisticamente significativa ( $p = 2,2e^{-16}$ ).

Neste estudo foi possível aferir com 95% de confiança, que no grupo A os valores de Lact variam de 0,150 mmol/L a 0,615 mmol/L ( $p = 0,007$ ), enquanto no grupo B o intervalo é de 0,333 mmol/L a 2,00 mmol/L ( $p = 0,014$ ).

Que seja do conhecimento da autora, até à data este é o primeiro estudo que relaciona os níveis de Lact sérico como indicadores de prognóstico do processo de cicatrização, no cão e no gato. A maioria dos trabalhos de investigação sobre o Lact, foi realizada em Humanos, e geralmente em condições críticas ou de trauma, sendo por isso poucas as conclusões atuais sobre este parâmetro em Medicina Veterinária.

## V. Conclusão e perspectivas futuras

---

Tomando por base a experiência adquirida durante a realização do presente estudo, e considerando os resultados obtidos, é possível concluir do seguinte modo:

- 1) A medição do lactato sanguíneo imediatamente antes do procedimento cirúrgico e ao 10º dia após o mesmo denotou uma situação de hiperlactatemia ligeira na amostra global;
- 2) Não existem diferenças significativas no que concerne aos níveis de lactato sérico entre doentes da espécie *Canis familiaris* e da espécie *Felis catus*, embora a primeira tenha obtido valores mais elevados, em ambos os tempos considerados;
- 3) Parâmetros globais como o tipo de mastectomia, ou as doenças de base, não parecem influenciar os valores de lactato na amostra em nenhum dos tempos;
- 4) A correlação entre o lactato e o total da pontuação obtida com a escala de cicatrização utilizada, em ambos os tempos, embora não significativa, denota uma tendência para que este interfira na capacidade de cicatrização da ferida cirúrgica;
- 5) A correlação entre os totais obtidos nos diversos tempos é positiva forte e estatisticamente significativa;
- 6) Os valores de lactato, em T0 e em T3, mantêm um grau de associação positivo forte, e estatisticamente significativo;
- 7) Foi possível observar e criar um intervalo de valores de lactato em gatos.

O presente estudo preliminar foi o pioneiro na avaliação do lactato sérico relacionado com o processo de cicatrização, incluindo doentes da espécie felina. Contudo, o presente estudo apresentou como principais limitações: 1) o reduzido tamanho da amostra, sendo por isso imperativo a recolha de mais casos cirúrgicos permitindo assim a avaliação deste parâmetro de uma forma mais precisa, eliminando a possibilidade dos resultados obtidos serem devido ao acaso; 2) as limitações monetárias na aquisição dos cartuchos i-STAT®; 3) o facto dos doentes incluídos no estudo não permitirem uma uniformização desejada da amostra, e 4) duração do período de tempo para colheita dos dados.

Perspetiva-se a continuação do trabalho nestas e em outras espécies animais, com a utilização de amostras constituídas por um maior número de doentes, submetidos a diferentes procedimentos cirúrgicos, de ambos os sexos, e com faixas etárias distintas, de modo a ambiciosamente se aprofundar o conhecimento e o valor deste parâmetro na área de Medicina Veterinária.

Este trabalho tem implicações na prática clínica de Medicina Veterinária, uma vez que a medição dos níveis de lactato é uma técnica minimamente invasiva e um parâmetro de monitorização que pode ser facilmente utilizado pelos Médicos Veterinários, sendo necessário manter conhecimentos sobre o metabolismo aeróbio e anaeróbio.



## VI. Bibliografia

---

- Acierno, M. J., Johnson, M. E., Eddleman, L. A., & Mitchell, M. A. (2008). Measuring statistical agreement between four point of care (POC) lactate meters and a laboratory blood analyzer in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10 (2), 110–114.
- Acierno, M. J., & Mitchell, M. A. (2007). Evaluation of four point-of-care meters for rapid determination of blood lactate concentrations in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230 (9), 2–5.
- Ackermann, M. R. (2012). Chronic inflammation and healing. In J. F. Zachary & M. D. McGavin (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (5th ed., pp. 135–146). Missouri, USA: Mosby, Elsevier.
- Allen, S. E., & Holm, J. L. (2008). Lactate: physiology and clinical utility. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18 (2), 123–132.
- Bae, S. H., & Bae, Y. C. (2014). Analysis of frequency of use of different scar assessment scales based on the scar condition and treatment method. *Archives of Plastic Surgery*, 41 (2), 111–115.
- Bakker, J., & de Lima, A. P. (2004). Increased blood lactate levels: an important warning signal in surgical practice. *Critical Care*, 8 (2), 96–98.
- Bakker, J., & Jansen, T. C. (2007). Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Medicine*, 33 (11), 1863–1865.
- Bakker, J., Nijsten, M. W., & Jansen, T. C. (2013). Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*, 3 (12), 1–8.
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16 (5), 585–601.
- Belettini, S. T., Alberton, L. R., Silva, R. P. B., Stel, R. F., Lourenço, W. S., & Pachaly, J. R. (2008). Avaliação dos níveis séricos de lactato em cães submetidos a anestesia dissociativa. *Arquivos de Ciências Veterinárias E Zoologia Da UNIPAR*, 11 (2), 87–95.
- Bensouilah, J., & Buck, P. (2006). Skin structure and function. In *Aromadermatology: aromatherapy in the treatment and care of common skin conditions* (1st ed., pp. 1–11). London, UK: Radcliffe Publishing, Ltd.
- Berg, J. M., & Tymoczko, J. L. (2004). Glicólise e glicogenólise. In *Bioquímica* (5ª Edição., pp. 443–482). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan S.A.
- Blomkalns, A. L. (2006). Lactate- a marker for sepsis and trauma. *Emergency Medicine Cardiac Research and Education Group*, 2 (1), 43–49.
- Bohling, M. W., Henderson, R. A., Swaim, S. F., Kincaid, S. A., & Wright, J. C. (2004). Cutaneous wound healing in the cat: a macroscopic description and comparison with cutaneous wound healing in the dog. *Veterinary Surgery*, 33 (6), 579–587.

- Bohling, M. W., Henderson, R. A., Swaim, S. F., Kincaid, S. A., & Wright, J. C. (2006). Comparison of the role of the subcutaneous tissues in cutaneous wound healing in the dog and cat. *Veterinary Surgery*, 35 (1), 3–14.
- Bolton, J. D. (2007). Clinical use of lactate testing in shock states. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 26 (1), 35–39.
- Botteon, P. de T. L. (2012). Lactato na medicina veterinária - atualização conceitual. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 34 (4), 283–287.
- Bragulla, H., Budras, K. D., Mülling, C., Reese, S., & König, H. E. (2004). Tegumento comum. In H. E. König & H. G. Liebick (Eds.), *Anatomia dos Animais Domésticos: texto e atlas colorido* (4ª Edição., pp. 325–380). Porto Alegre: Artmed.
- Campos, L. S. (2009). Glúcidos - estruturas e metabolismo. Aspectos da regulação metabólica. In *Entender a Bioquímica* (5ª Edição., pp. 241–350). Lisboa, Portugal: Escolar Editora.
- Chan, Y. H. (2003). Biostatistics 101: Data Presentation. *Singapore Medical Journal*, 44 (6), 280–285.
- Christopher, M. M., & O'Neill, S. (2000). Effect of specimen collection and storage on blood glucose and lactate concentrations in healthy, hyperthyroid and diabetic cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 29 (1), 22–28.
- Chu, D. H. (2012). Overview of biology, development, and structure of skin. In L. A. Goldsmith, S. I. Katz, B. A. Gilcrest, A. S. Paller, D. J. Leffell, & K. Wolff (Eds.), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (8th ed., pp. 57–73). New York, USA: McGraw-Hill.
- Cicarelli, D. D., Vieira, J. E., Ely, F., & Benseñor, M. (2007). Lactato como prognóstico de mortalidade e falência orgânica em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 57 (6), 630–638.
- Cornell, K. (2012). Wound Healing. In K. M. Tobias & S. A. Johnston (Eds.), *Veterinary Surgery: Small Animal* (1st ed., pp. 125–134). Missouri, USA: Elsevier Saunders.
- Credie, L. de F. G. A., Luna, S. P. L., Futema, F., da Silva, L. C. B. A., Gomes, G. B., Garcia, J. N. N., & de Carvalho, L. R. (2013). Perioperative evaluation of tumescent anaesthesia technique in bitches submitted to unilateral mastectomy. *BMC Veterinary Research*, 9 (178), 1–12.
- Dascombe, B. J., Reaburn, P. R. J., Sirotic, A. C., & Coutts, A. J. (2007). The reliability of the i-STAT clinical portable analyser. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 10 (3), 135–140.
- De Papp, E., Drobotz, K. J., & Hughes, D. (1999). Plasma lactate concentration as a predictor of gastric necrosis and survival among dogs with gastric dilatation-volvulus:102 cases (1995-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215 (1), 49–52.
- Diegelmann, R. F., & Evans, M. C. (2004). Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Bioscience* 9, 4 (1), 283–289.

- Dyson, M. (1997). Advances in wound healing physiology: the comparative perspective. *Veterinary Dermatology*, 8 (1), 227–233.
- Ewaschuk, J. B., Naylor, J. M., & Zello, G. A. (2005). D-Lactate in human and Ruminant Metabolism. *The Journal of Nutrition*, 1619–1625.
- Fahie, M. a, & Shettko, D. (2007). Evidence-based wound management: a systematic review of therapeutic agents to enhance granulation and epithelialization. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 37 (3), 559–77.
- Ferasin, L., Dodkin, S. J., Amodio, A., Murray, J. K., & Papasouliotis, K. (2007). Evaluation of a portable lactate analyzer (Lactate Scout) in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 36 (1), 36–39.
- Ferasin, L., & Nguyenba, T. P. (2008). Comparison of canine capillary and jugular venous blood lactate concentrations determined by use of an enzymatic-amperometric bedside system. *American Journal of Veterinary Research*, 69 (2), 208–211.
- Franz, M. G., Robson, M. C., Steed, D. L., Barbul, A., Brem, H., Cooper, D. M., Wiersema-Bryant, L. (2008). Guidelines to aid healing of acute wounds by decreasing impediments of healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16 (6), 723–748.
- Franz, M. G., Steed, D. L., & Robson, M. C. (2007). Optimizing healing of the acute wound by minimizing complications. *Current Problems in Surgery*, 44 (11), 691–763.
- Gallagher, E. J., Rodriguez, K., & Touger, M. (1997). Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. *Annals of Emergency Medicine*, 29 (4), 479–483.
- Gladden, L. B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of Physiology*, 558 (1), 5–30.
- Gottrup, F. (2002). Oxygen, wound healing and the development of infection: present status. *European Journal of Surgery*, 168 (4), 260–263.
- Gottrup, F. (2004). Oxygen in wound healing and infection. *World Journal of Surgery*, 28 (3), 312–315.
- Gough, A. (2007). *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. Iowa, USA: Blackwell Publishing, Ltd.
- Gray, S., & Powell, L. L. (2012). Blood gas analysis. In J. M. B. Creedon & H. Davis (Eds.), *Advanced Monitoring and Procedures for Small Animal Emergency and Critical Care* (1st ed., pp. 286–292). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.
- Green, T. I., Tonozzi, C. C., Kirby, R., & Rudloff, E. (2011). Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003-2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21 (1), 36–44.
- Groppetti, D., Pecile, A., Del Carro, A. P., Copley, K., Minero, M., & Cremonesi, F. (2010). Evaluation of newborn canine viability by means of umbilical vein lactate measurement, apgar score and uterine tocodynamometry. *Theriogenology*, 74 (7), 1187–1196.



- Grosenbaugh, D. A., Gadawski, J. E., & Muir, W. W. (1998). Evaluation of a portable clinical analyzer in a veterinary hospital setting. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213 (5), 691–694.
- Guo, S., & Dipietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*, 89 (3), 219–229.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2003). Energetic and metabolic rate- adenosine triphosphate function as an energy currency in metabolism. In *Textbook of Medical Physiology* (11th ed., pp. 881–883). Philadelphia, USA: Elsevier Saunders.
- Hagman, R., Reezigt, B. J., Bergström Ledin, H., & Karlstam, E. (2009). Blood lactate levels in 31 female dogs with pyometra. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51 (2), 1–9.
- Hancı, V., Hakimoğlu, S., Özaçmak, H., Bektaş, S., Özaçmak, H. S., Özdamar, Ş. O., Turan, I. Ö. (2012). Comparison of the effects of bupivacaine, lidocaine, and tramadol infiltration on wound healing in rats. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 62 (6), 799–810.
- Hargis, A. M., & Ginn, P. E. (2012). The Integument. In J. F. Zachary & M. D. McGavin (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (5th ed., pp. 972–1084). Missouri, USA: Mosby, Elsevier .
- Harvey, H. J., & Miller, J. M. (2014). Mammary glands. In M. J. Bojrab, D. R. Waldron, & J. P. Toombs (Eds.), *Current Techniques in Small Animal Surgery* (6th ed., pp. 590–594). Jackson, Wyoming, USA: Teton NewMedia.
- Hendrickson, D. A. (Ed.). (2007). Principles of wound management and the use of drains. In *Techniques in Large Animal Surgery* (3rd ed., pp. 93–101). Iowa, USA: Blackwell Publishing, Ltd.
- Holahan, M. L., Brown, A. J., & Drobatz, K. J. (2010). The association of blood lactate concentration with outcome in dogs with idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: 173 cases (2003-2006). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20 (4), 413–420.
- Hopf, H. W., & Rollins, M. D. (2007). Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxidants & Redox Signaling*, 9 (8), 1183–1191.
- Hosgood, G. (2003). Wound repair and specific tissue response to injury. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3rd ed., pp. 66–86). Philadelphia, USA: Saunders, Elsevier.
- Hosgood, G. (2006). Stages of wound healing and their clinical relevance. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36, 667–685.
- Hosgood, G. (2009). The biology of wound healing. In J. Williams & A. Moores (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Wound Management and Reconstruction* (2nd ed., pp. 1–14). Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association.
- Hughes, D. (2004). Lactate: What does it really tell us? *Journal of Physiology*, 558 (1), 363–368.

- Hughes, D., Rozanski, E. R., Shofer, F. S., Laster, L. L., & Drobatz, K. J. (1999). Effect of sampling site, repeated sampling, pH, and PCO<sub>2</sub> on plasma lactate concentration in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 60 (4), 521–524.
- Husain, F. A., Martin, M. J., Mullenix, P. S., Steele, S. R., & Elliott, D. C. (2003). Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *The American Journal of Surgery*, 185 (5), 485–491.
- Irizarry, R., & Reiss, A. (2009). Arterial and venous blood gases: indications, interpretations, and clinical applications. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarians*, 1–7.
- Jacobson, L. S., & Lobetti, R. G. (2005). Glucose, lactate, and pyruvate concentrations in dogs with babesiosis. *American Journal of Veterinary Research*, 66 (2), 244–250.
- James, J. H., Luchette, F. A., Mccarter, F. D., & Fischer, J. E. (1999). Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *The Lancet*, 354, 505–508.
- James, W. D., Berger, T. G., & Elston, D. M. (2011). Skin: basic structure and function. In *Andrews' Diseases of the Skin: clinical dermatology* (11th ed., pp. 1–11). Saunders, Elsevier.
- Jansen, T. C., van Bommel, J., Mulder, P. G., Rommes, J. H., Schieveld, S. J. M., & Bakker, J. (2008). The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Critical Care*, 12 (6), 1-7.
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2008). Pele e Anexos. In *Histologia Básica* (11<sup>a</sup> Edição., pp. 359–370). Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan S.A.
- Kang, J. H., Lee, J. Y., Mo, I. P., Lee, W. G., Chang, D. W., Na, K. J., & Yang, M. P. (2007). Secondary malignant lymphoedema after mastectomy in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48, 579–583.
- Karagiannis, M. H., Reniker, A. N., Kerl, M. E., & Mann, F. A. (2006). Lactate measurement as an indicator of perfusion. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 28, 287–298.
- Kerl, M. E. (2010). Acid-Base, Oxymetry, and Blood Gas Emergencies. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7th ed., pp. 467–471). Missouri, USA: Saunders, Elsevier.
- Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 17 (1), 203–213.
- Kotanen, C. N., & Guiseppi-Elie, A. (2013). Monitoring systems and quantitative measurement of biomolecules for the management of trauma. *Biomedical Microdevices*, 15 (3), 561–577.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Fausto, N. (2005). Tissue renewal and repair: regeneration, healing, and fibrosis. In *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (7th ed., pp. 87–118). Philadelphia: Saunders, Elsevier.
- Lagutchik, M. S., Ogilvie, G. K., Hackett, T. B., & Wingfield, W. E. (1998). Increased lactate concentrations in ill and injured dogs. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 8 (2), 117–127.

- Lagutchik, M. S., Ogilvie, G. K., Wingfield, W. E., & Hackett, T. B. (1996). Lactate kinetics in veterinary critical care: a review. *The Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 6 (2), 81–95.
- Lavery, R. F., Livingston, D. H., Tortella, B. J., Sambol, J. T., Slomovitz, B. M., & Siegel, J. H. (2000). The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *Journal of the American College of Surgeons*, 190 (6), 656–664.
- Li, J., Chen, J., & Kirsner, R. (2007). Pathophysiology of acute wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25 (1), 9–18.
- Loureiro, L. M. D. J., & Gameiro, M. G. H. (2011). Interpretação crítica dos resultados estatísticos : para lá da significância estatística. *Revista de Enfermagem Referência*, 3 (3), 151–162.
- Luft, F. C. (2001). Lactic acidosis update for critical care clinicians. *Journal of the American Society of Nephrology*, 12, 15–19.
- MacPhail, C. M. (2013a). Surgery of the Integumentary System. In T. W. Fossum (Ed.), *Small Animal Surgery* (4th ed., pp. 190–288). Missouri, USA: Mosby Inc., Elsevier Inc.
- MacPhail, C. M. (2013b). Surgery of the reproductive and genital systems. In T. W. Fossum (Ed.), *Small Animal Surgery* (4th ed., pp. 780–855). Missouri, USA: Mosby, Elsevier.
- Marik, P. E., & Bellomo, R. (2013). Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm. *OA Critical Care*, 1 (3), 1–6.
- Mathews, K. A. (2006a). Acid-base Assessment. In K. A. Mathews (Ed.), *Veterinary Emergency Critical Care Manual* (2nd ed., pp. 406–410). Ontario, Canada: Lifelearn Inc.
- Mathews, K. A. (2006b). Lactate. In *Veterinary Emergency Critical Care Manual* (2nd ed., pp. 400–403). Ontario, Canada: Lifelearn Inc.
- Mayo, E. (2012). Acupuncture and Wound Healing. *American Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine*, 7 (1), 45–52.
- McDonald, J. H. (2014). Spearman rank correlation. *Handbook of Biological Statistics*. Retrieved January 26, 2015, from <http://www.biostathandbook.com/spearman.html>
- McMichael, M. A., Lees, G. E., Hennessey, J., Sanders, M., & Boggess, M. (2005). Serial plasma lactate concentrations in 68 puppies aged 4 to 80 days. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15 (1), 17–21.
- Meakins, J., & Long, C. N. H. (1927). Oxygen consumption, oxygen debt and lactic acid in circulatory failure. *Journal of Clinic Investigation*, 4, 273–293.
- Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G., & Diegelmann, R. F. (2007). Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25 (1), 19–25.
- Menon, G. K. (2002). New insights into skin structure: scratching the surface. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54 (1), 3–17.
- Miller, W., Griffin, C., & Campbell, K. (2013). Structure and Function of the Skin. In *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology* (7th ed., pp. 1–70). Missouri, USA: Mosby, Elsevier.

- Nakagawa, K., Miyagawa, Y., Takemura, N., & Hirose, H. (2007). Influence of preemptive analgesia with meloxicam before resection of the unilateral mammary gland on postoperative cardiovascular parameters in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69 (9), 939–944.
- Nel, M., Lobetti, R. G., Keller, N., & Thompson, P. N. (2004). Prognostic value of blood lactate, blood glucose, and hematocrit in canine babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18 (4), 471–476.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2013). Glycolysis, gluconeogenesis, and the pentose phosphate pathway. In *Lehninger Principles of Biochemistry* (6th ed., pp. 543–586). New York, USA: W. H. Freeman and Company.
- Nichol, A. D., Egi, M., Pettila, V., Bellomo, R., French, C., Hart, G., Cooper, D. J. (2010). Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Critical Care*, 14 (1), 1–9.
- Pang, D. S., & Boysen, S. (2007). Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43 (5), 270–279.
- Papazoglou, L. G., Basdani, E., Ravid, S., Patsikas, M. N., & Karayiannopoulou, M. (2014). Current surgical options for mammary tumor removal in dogs. *Journal of Veterinary Science & Medicine*, 2 (1), 2–7.
- Papazoglou, L. G., Tsioli, V., Karayannopoulou, M., Savvas, I., Kazakos, G., & Kaldrymidou, E. (2006). Comparison of three methods for closure of mastectomy incisions in dogs. *Australian Veterinary Practitioner*, 36 (4), 156–162.
- Papazoglou, L. G., Tsioli, V., Papaioannou, N., Georgiadis, M., Savvas, L., Prassinou, N., Zavros, N. (2010). Comparison of absorbable and nonabsorbable sutures for intradermal skin closure in cats. *Canadian Veterinary Journal*, 51 (7), 770–772.
- Park, J.-H., Lee, J., Park, Y. S., Lee, C.-H., Lee, S.-M., Yim, J.-J., Yoo, C.-G. (2014). Prognostic value of central venous oxygen saturation and blood lactate levels measured simultaneously in the same patients with severe systemic inflammatory response syndrome and severe sepsis. *Lung*, 192 (3), 435–440.
- Paterson, S. (2008). Structure and function. In *Manual of Skin Diseases of the Dog and Cat* (2nd ed., pp. 1–8). Oxford, UK: Blackwell Publishing.
- Pavletic, M. M. (1991). Anatomy and circulation of the canine skin. *Microsurgery*, 12 (2), 103–112.
- Pavletic, M. M. (2003). The Integument. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (3rd ed., pp. 250–259). Philadelphia, USA: Saunders, Elsevier Science.
- Pavletic, M. M. (2010a). Basic Principles of Wound Healing. In *Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery* (3rd ed.). Iowa, USA: Wiley-Blackwell.
- Pavletic, M. M. (2010b). The Skin. In M. M. Pavletic (Ed.), *Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery* (3rd ed.). Iowa: Wiley-Blackwell.

- Peiró, J. R., Borges, A. S., Gonçalves, R. C., & Mendes, L. C. N. (2010). Evaluation of a portable clinical analyzer for the determination of blood gas partial pressures, electrolyte concentrations, and hematocrit in venous blood samples collected from cattle, horses, and sheep. *American Journal of Veterinary Research*, 71 (5), 1–7.
- Pérez-Gómez, F., & Bover, R. (2007). The new coagulation cascade and its possible influence on the delicate balance between thrombosis and hemorrhage. *Revista Española de Cardiología*, 60 (12), 1217–1219.
- Phypers, B., & Pierce, T. J. (2006). Lactate physiology in health and disease. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 6 (3), 128–132.
- Pope, J. (2009). Wound aetiology and classification. In J. Williams & A. Moores (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Wound Management and Reconstruction* (2nd ed., pp. 15–24). Gloucester, UK.
- Porth, C. M., & Gaspard, K. J. (2010). Alterations in hemostasis and blood coagulation. In C. M. Porth (Ed.), *Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States* (3rd ed., pp. 205–215). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Proksch, E., Fölster-Holst, R., Bräutigam, M., Sepehrmanesh, M., Pfeiffer, S., & Jensen, J.-M. (2009). Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *Journal of the German Society of Dermatology*, 7, 899–910.
- Puskarich, M. A., Trzeciak, S., Shapiro, N. I., Arnold, R. C., Heffner, A. C., Kline, J. A., & Jones, A. E. (2012). Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Academic Emergency Medicine*, 19 (3), 252–258.
- Rand, J. S., Kinnaird, E., Baglioni, A., Blackshaw, J., & Priest, J. (2002). Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16 (2), 123.
- Redavid, L. A., Sharp, C. R., Mitchell, M. A., & Beckel, N. F. (2012). Plasma lactate measurements in healthy cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22 (5), 580–587.
- Régnier, M.-A., Raux, M., Le Manach, Y., Asencio, Y., Gaillard, J., Devilliers, C., ... Riou, B. (2012). Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology*, 117 (6), 1276–1288.
- Rivera, A. E., & Spencer, J. M. (2007). Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25 (1), 39–48.
- Rodriguez, P. G., Felix, F. N., Woodley, D. T., & Shim, E. K. (2008). The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery*, 34 (9), 1159–1169.
- Saarto, E. E., Hielm-Björkman, A. K., Hette, K., Kuusela, E. K., & Brandão, C. V. S. (2010). Effect of a single acupuncture treatment on surgical wound healing in dogs: a randomized, single blinded, controlled pilot study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52–57.
- Sadler, T. W. (2012). Integumentary system. In *Langman's Medical Embriology* (12th ed., pp. 339–344). Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins.

- Sáenz, A. M., & Serrano, C. (2003). Cicatrización. In E. Héctor, P. Cantele, & M. M. Arlene (Eds.), *Semiología y Patología Quirúrgica* (1ª ed., pp. 39–46). Caracas, Venezuela: McGraw-Hill.
- Schoeman, J. P., Kitshoff, A. M., Plessis, C. J., & Thompson, P. N. (2011). Serial plasma glucose changes in dogs suffering from severe dog bite wounds. *Journal of the South African Veterinary Association*, 82 (1), 41–46.
- Schreml, S., Szeimies, R. M., Prantl, L., Karrer, S., Landthaler, M., & Babilas, P. (2010). Oxygen in acute and chronic wound healing. *The British Journal of Dermatology*, 163 (2), 257–268.
- Schreml, S., Szeimies, R.-M., Karrer, S., Heinlin, J., Landthaler, M., & Babilas, P. (2010). The impact of the pH value on skin integrity and cutaneous wound healing. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 24 (4), 373–8.
- Scott, M. G., LeGrys, V. A., & Schindler, E. I. (2014). Electrolytes and blood gases. In C. A. Burtis & D. E. Bruns (Eds.), *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (7th ed., pp. 412–429). Missouri, USA: Saunders, Elsevier.
- Sedjame, S., Zerah-Lancner, F., D'Ortho, M. P., Adnot, S., & Harf, A. (1999). Accuracy of the i-STAT bedside blood gas analyser. *European Respiratory Journal*, 14 (1), 214–217.
- Shah, J. B. (2011). The history of wound care. *Journal of the American College of Certified Wound Specialists*, 3 (3), 65–66.
- Shapiro, N. I., Howell, M. D., Talmor, D., Nathanson, L. A., Lisbon, A., Wolfe, R. E., & Weiss, J. W. (2005). Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Annals of Emergency Medicine*, 45 (5), 524–528.
- Silverman, S. C., & Birks, E. K. (2010). Evaluation of the i-STAT hand-held chemical analyser during treadmill and endurance exercise. *Equine Veterinary Journal*, 34 (1), 551–554.
- Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., & Goldschmidt, M. H. (2000). Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 266–270.
- Souza, T. M., Figuera, R. A., Kommers, G. D., & Barros, C. S. L. (2009). Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatologia. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 29 (2), 177–190.
- Stevenson, C. K., Kidney, B. A., Duke, T., Snead, E. C. R., & Jackson, M. L. (2007). Evaluation of the Accutrend for lactate measurement in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 36 (3), 261–266.
- Stevenson, C. K., Kidney, B. A., Duke, T., Snead, E. C. R., Mainar-Jaime, R. C., & Jackson, M. L. (2007). Serial blood lactate concentrations in systemically ill dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 36 (3), 234–239.
- Sullivan, L. A., Campbell, V. L., Klopp, L. S., & Rao, S. (2009). Blood lactate concentrations in anesthetized dogs with intracranial disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23 (1), 488–492.

- Sylvestre, A., Wilson, J., & Hare, J. (2002). A comparison of 2 different suture patterns for skin closure of canine ovariohysterectomy. *The Canadian Veterinary Journal*, 43 (5), 699–702.
- Taylor, R. (1990). Interpretation of the correlation coefficient: basic review. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*, 6 (1), 35–39.
- Tazima, M. D. F. G. S., De Andrade Vicente, Y. A., & Moriya, T. (2008). Biologia da ferida e cicatrização. *Fundamentos Em Clínica Cirúrgica*, 41 (3), 255–260.
- Trabold, O., Wagner, S., Wicke, C., Scheuenstuhl, H., Hussain, M. Z., Rosen, N., Hunt, T. K. (2003). Lactate and oxygen constitute a fundamental regulatory mechanism in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 11 (6), 504–509.
- Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Chansky, M. E., Arnold, R. C., Schorr, C., Milcarek, B. Parrillo, J. E. (2007). Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Medicine*, 33 (6), 970–977.
- Valenza, F., Aletti, G., Fossali, T., Chevillard, G., Sacconi, F., Irace, M., & Gattinoni, L. (2005). Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Critical Care*, 9 (6), 588–593.
- Vandromme, M. J., Griffin, R. L., Weinberg, J. A., Rue III, L. W., & Kerby, J. D. (2010). Lactate is a better predictor than systolic blood pressure for determining blood requirement and mortality: could prehospital measures improve trauma triage? *Journal of the American College of Surgeons*, 210 (5), 861–867.
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37 (5), 1528–1542.
- Verwaerde, P., Malet, C., Lagente, M., de La Farge, F., & Braun, J. P. (2002). The accuracy of the i-STAT portable analyser for measuring blood gases and pH in whole-blood samples from dogs. *Research in Veterinary Science*, 73 (1), 71–75.
- Vioque, S. M., Soto, S. N., Cladera, P. R., Aufroy, A. L., Díaz, C. G., & Bayo, H. L. (2012). Medición del ácido láctico en pacientes politraumatizados y su utilidad como factor predictor de mortalidad y fallo multiorgánico. *Cirugía Española*, 90 (2), 107–113.
- Viste, J. R., Myers, S. L., Singh, B., & Simko, E. (2002). Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *The Canadian Veterinary Journal*, 43 (1), 33–37.
- Waite, A., Gilliver, S. C., Masterson, G. R., Hardman, M. J., & Ashcroft, G. S. (2010). Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. *British Journal of Anaesthesia*, 104 (6), 768–773.
- Werner, S., & Grose, R. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological Reviews*, 83 (3), 835–70.
- Young, A., & McNaught, C. (2011). The physiology of wound healing. *Surgery*, 29 (10), 475–479.

Zacher, L. A., Berg, J., Shaw, S. P., & Kudej, R. K. (2010). Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236 (8), 892–897.





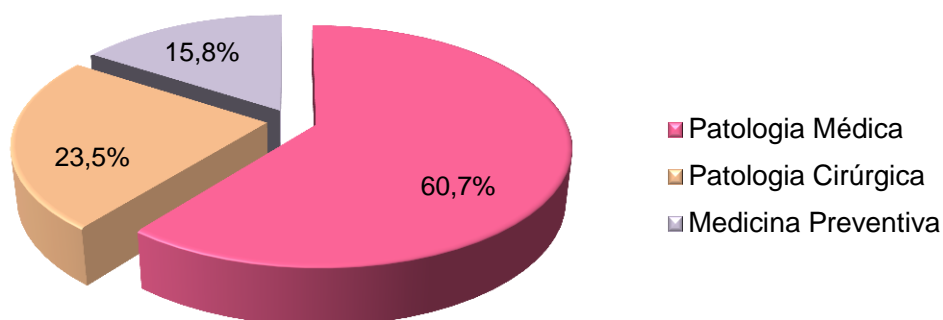
## VII. Anexos

---

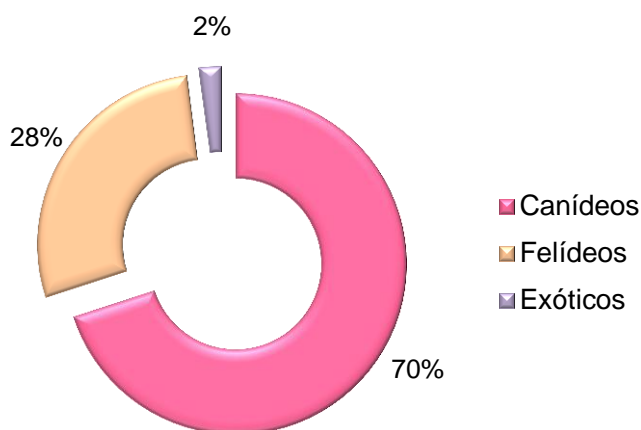
**Anexo I – Estatística descritiva da casuística acompanhada durante o estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (HE-FMV), no período compreendido entre Setembro de 2013 e Fevereiro de 2014.**

- 1. Estatística descritiva da casuística encontrada nas diferentes áreas de Medicina Preventiva, Patologia Médica e Patologia Cirúrgica, durante o período de estágio.**

**Gráfico 3 -** Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados, divididos pelas áreas de Patologia Médica, Patologia Cirúrgica e Medicina Preventiva.

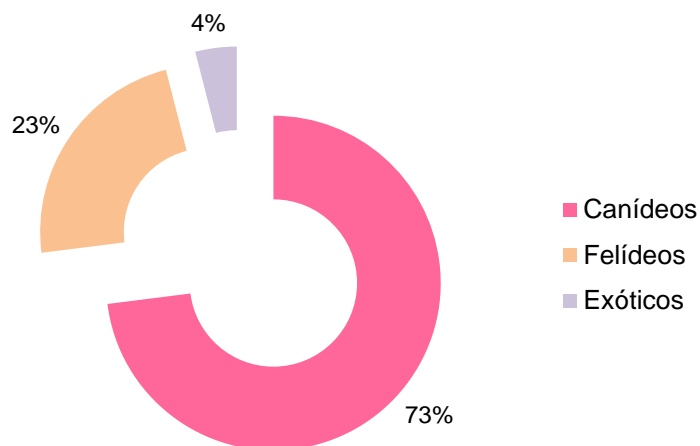


**Gráfico 4 -** Frequências relativas (%) da espécie dos doentes, na totalidade das áreas.

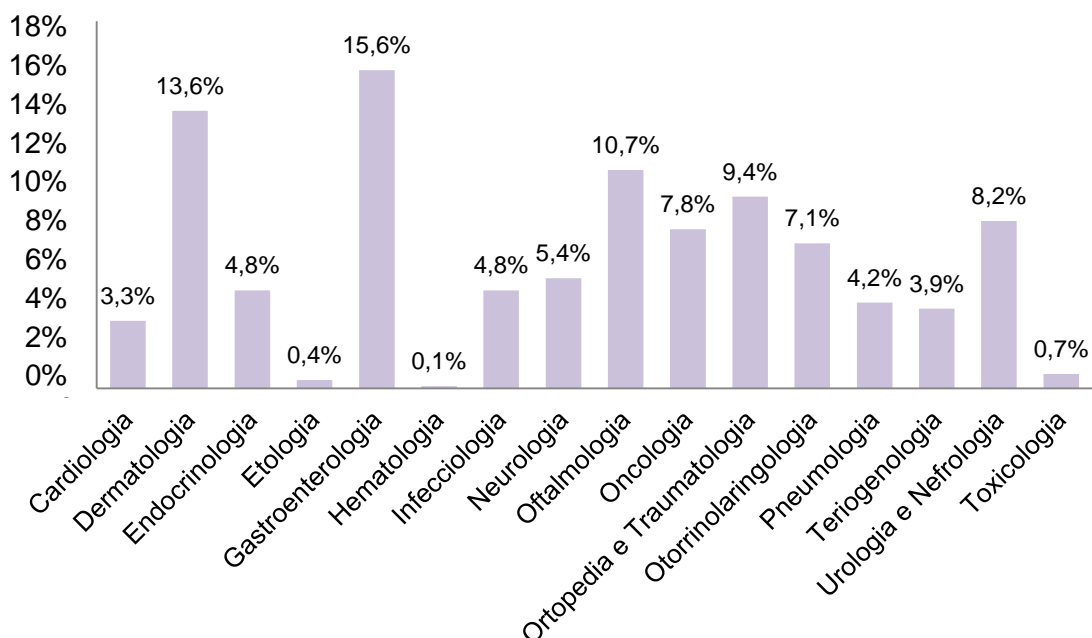


## 2. Estatística descritiva relativa à casuística acompanhada na área de Patologia Médica.

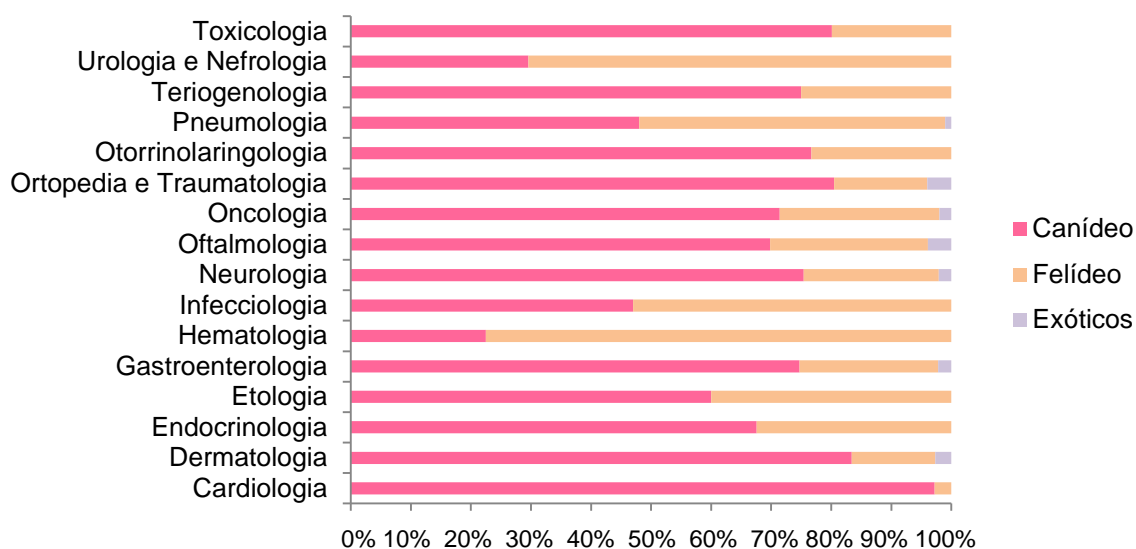
**Gráfico 5** - Frequências relativas (%) das diferentes espécies na área de Patologia Médica.



**Gráfico 6** - Frequências relativas (%) dos casos acompanhados nas várias áreas de Patologia Médica.

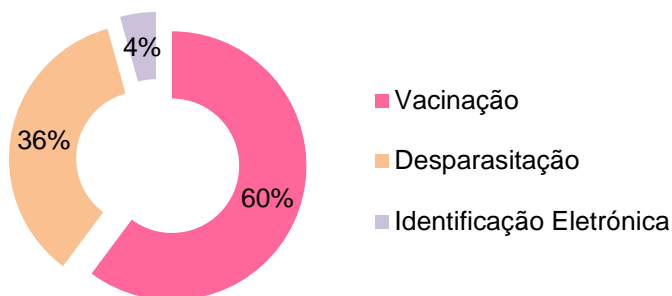


**Gráfico 7** - Frequências relativas (%) dos casos acompanhados nas várias áreas de Patologia Médica, por espécie.

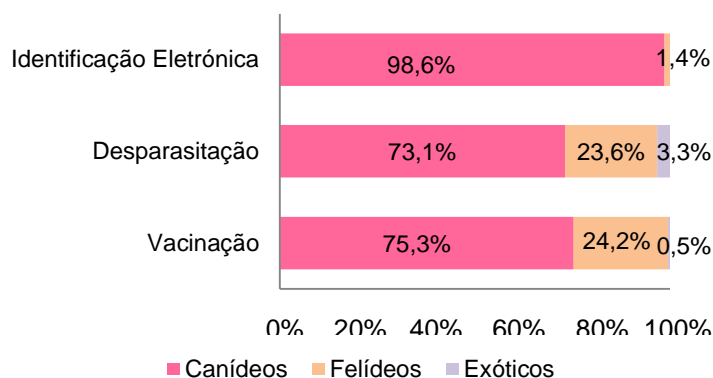


### 3. Estatística descritiva relativa à casuística acompanhada na área de Medicina Preventiva

**Gráfico 8** - Frequências relativas (%) referentes aos atos médicos realizados na área de Medicina Preventiva.

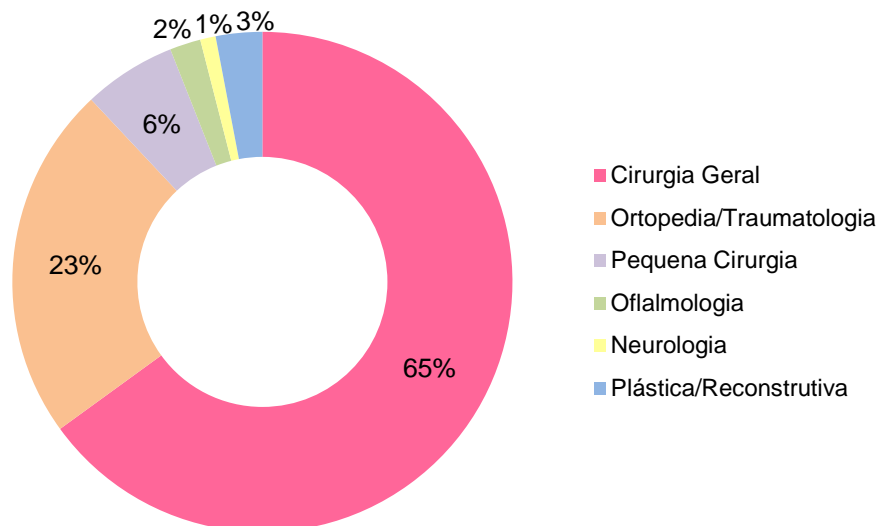


**Gráfico 9** - Frequências relativas (%) dos atos médicos realizados na área de Medicina Preventiva, por espécie.

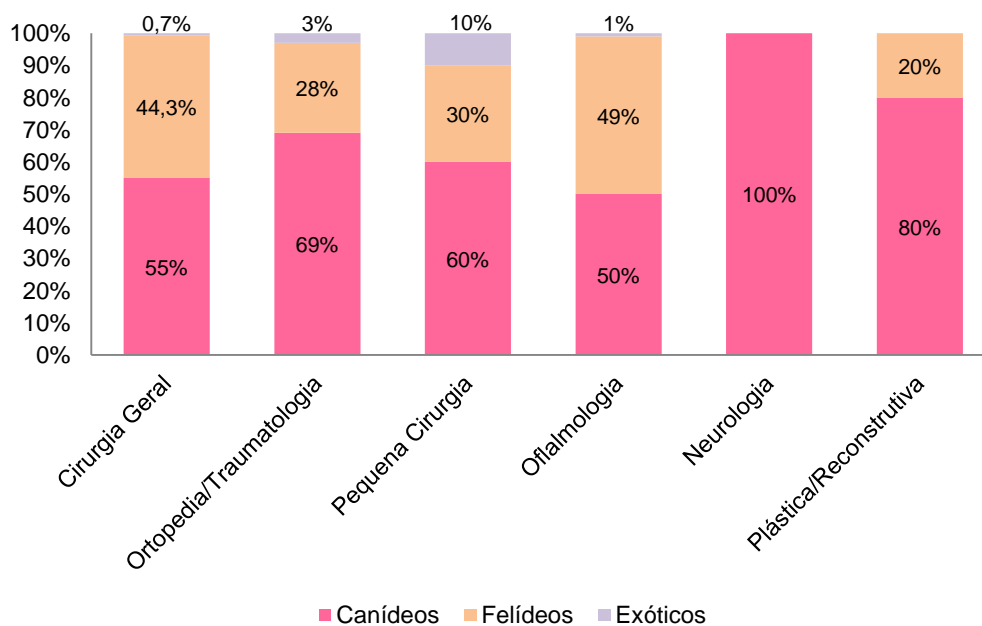


#### 4. Estatística descritiva referente à casuística acompanhada na área de Patologia Cirúrgica

**Gráfico 10** - Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Patologia Cirúrgica.

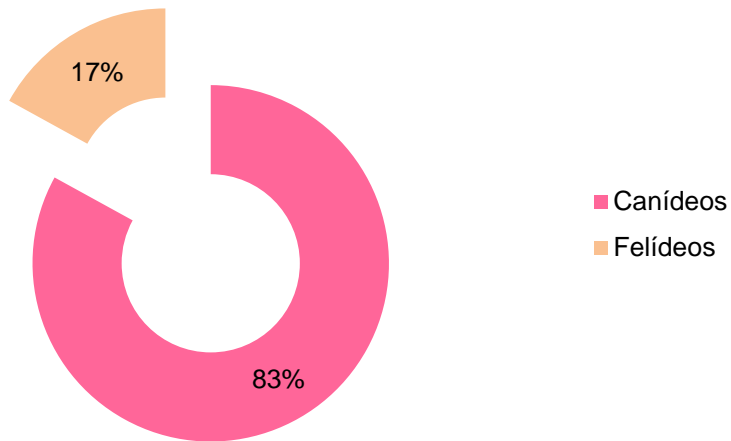


**Gráfico 11** - Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Patologia Cirúrgica, por espécie.

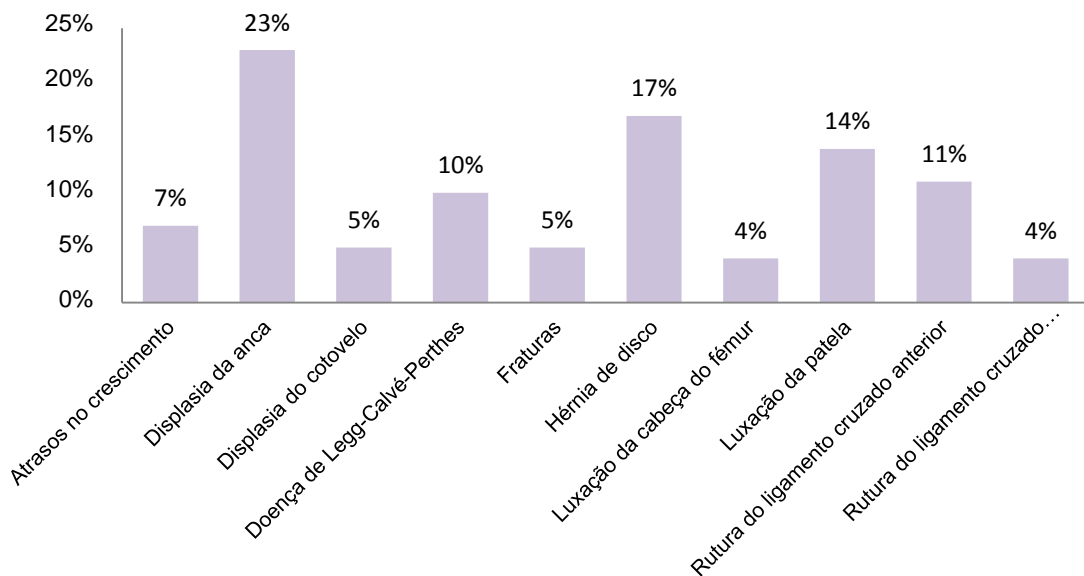


## 5. Estatística descritiva referente à casuística acompanhada nas consultas de Ortopedia/Traumatologia

**Gráfico 12** - Frequências relativas (%) das espécies acompanhadas nas consultas de Ortopedia e Traumatologia

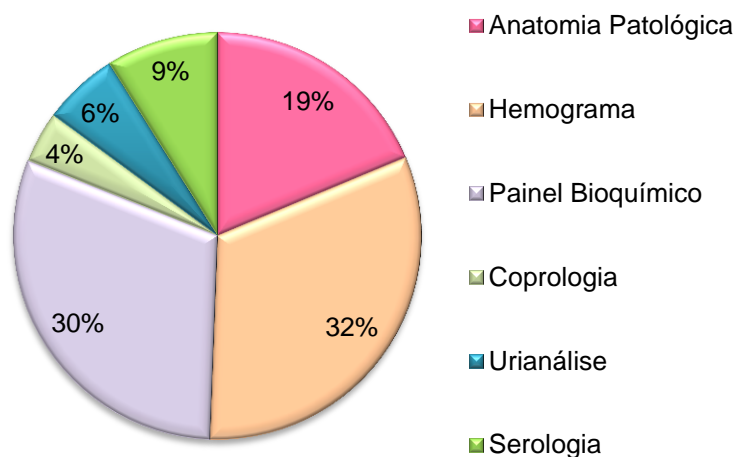


**Gráfico 13**- Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas de Ortopedia e Traumatologia.

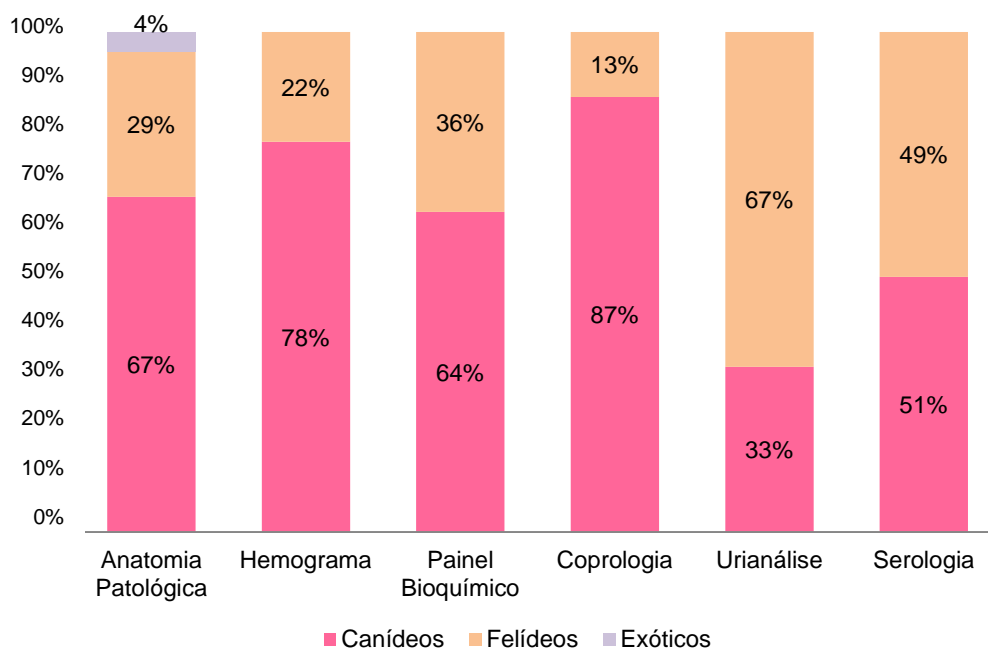


## 6. Estatística descritiva referente à casuística acompanhada na área de Medicina Laboratorial

**Gráfico 14** - Frequências relativas (%) dos exames complementares realizados na área de Medicina Laboratorial.

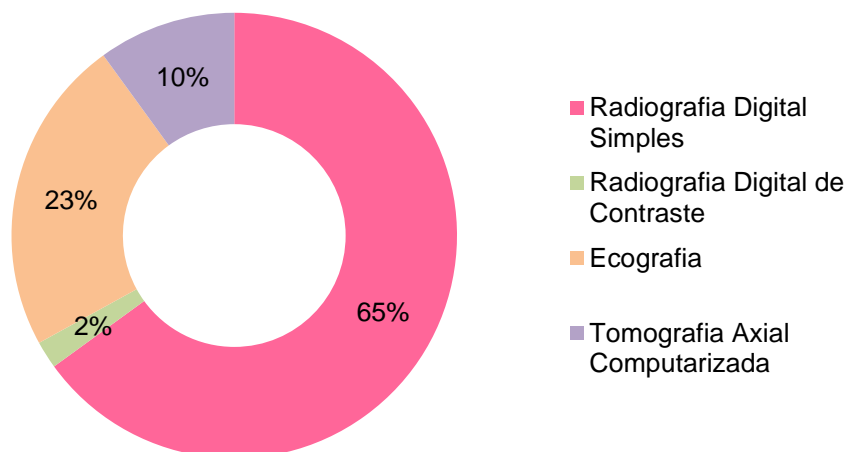


**Gráfico 15** - Frequências relativas (%) os exames complementares realizados na área de Medicina Laboratorial, por espécie.

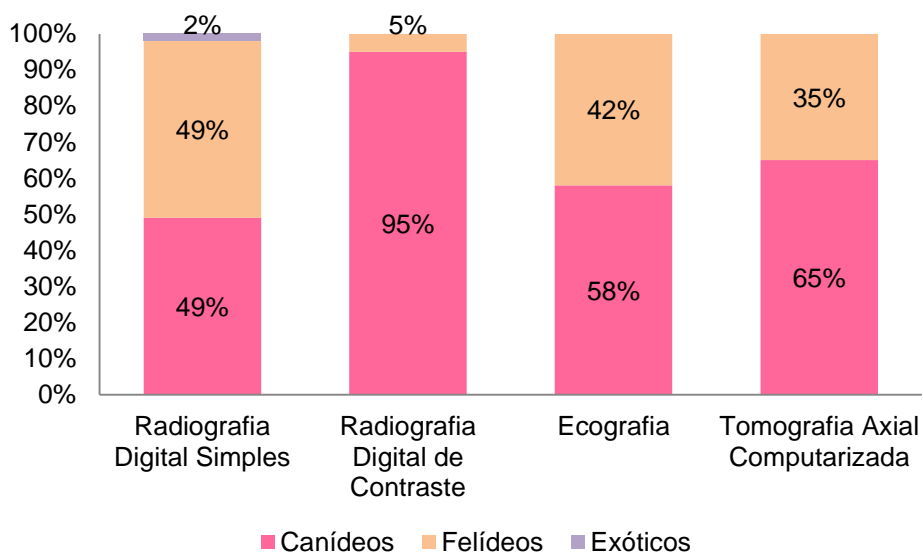


## 7. Estatística descritiva referente à casuística acompanhada na área de Imagiologia

**Gráfico 16** - Frequências relativas (%) da casuística acompanhada na área de Imagiologia.



**Gráfico 17**- Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de Imagiologia, por espécie.





## Anexo II - Ficha de recolha dos valores dos parâmetros analisados no estudo

Nome Proprietário: \_\_\_\_\_

Nome Doente: \_\_\_\_\_ Espécie: \_\_\_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Kg

Doença de base diagnosticada? Sim  Não  Qual? \_\_\_\_\_

Tipo de Mastectomia: \_\_\_\_\_

### A) Medição Lactato no i-Stat®

Parâmetro	Referência	T0 (Pré-cirúrgico)	T3 (10º dia após cirurgia)
pH	7,31-7,41		
pCO <sub>2</sub>	41-51 (mmHg)		
pO <sub>2</sub>	35-50 (mmHg)		
BE <sub>ect</sub>	(- 2)-(+3) (mmol/L)		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23-28 (mmol/L)		
TCO <sub>2</sub>	24-29 (mmol/L)		
SO <sub>2</sub>	80-90 (%)		
Lactato	0,90-1,70 (mmol/L)		

### B) Avaliação fotográfica:

Parâmetro	Pontuação T1 (48h após cirurgia)	Pontuação T2 (5º dia após cirurgia)	Pontuação T3 (10º dia após cirurgia)
Edema (mm)			
Eritema (mm)			
Hematoma			
Deiscência (% da linha da sutura)			
Corrimento			
Dor à manipulação			
Alergia ao adesivo			
<b>Total</b>			

### Anexo III – Pontuação atribuída às doentes segundo os parâmetros da escala utilizada.

**Tabela 17** - Resultados da pontuação atribuída aos parâmetros utilizados na avaliação da linha de sutura, em cada doente.

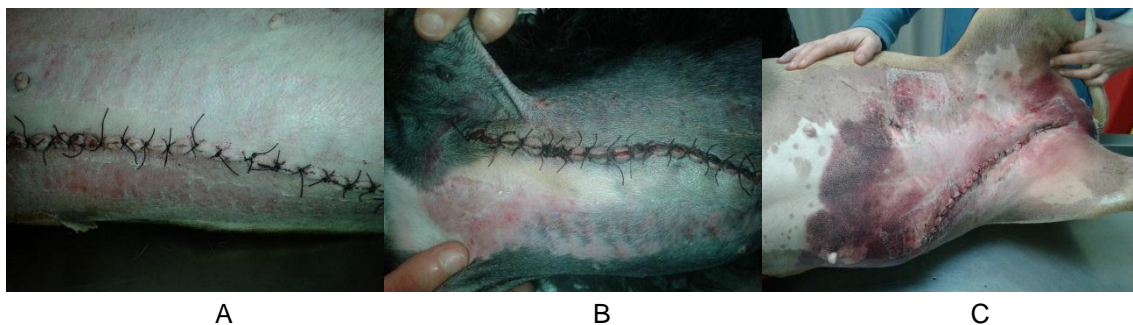
Nome	Edema			Eritema			Hematoma			Deiscência		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
"Negrita"	1	1	1	3	2	1	1	1	0	0	0	0
"Anti"	2	2	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0
"Luna"	2	1	1	2	2	2	1	1	1	0	0	0
"Nikitinha"	2	2	2	3	2	1	3	2	2	0	0	1
"Pinky"	1	1	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0
"Rubia"	1	1	1	2	2	1	2	1	1	0	0	0
"Lola"	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
"Aisha"	1	1	0	2	1	1	2	1	0	0	0	0
"Che"	1	1	1	2	2	2	1	1	1	0	0	0
"Xaninha"	2	2	1	2	2	2	2	2	1	0	0	0
"Zuca"	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
"Sasha"	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
"Pã"	1	1	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0
"Dídia"	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0

**Tabela 17** - Resultados da pontuação atribuída aos parâmetros utilizados na avaliação da linha de sutura, em cada doente (continuação).

Nome	Corrimento	Corrimento	Corrimento	Dor	Dor	Dor	Alergia	Alergia	Alergia	Total	Total	Total
	T1	T2	T3	manipulação	manipulação	manipulação	adesivo	adesivo	adesivo	T1	T2	T3
				T1	T2	T3	T1	T2	T3			
"Negrita"	1	1	0	1	0	0	3	3	2	10	8	4
"Anti"	1	1	0	2	1	0	3	3	2	11	9	4
"Luna"	1	1	0	1	0	0	3	3	2	10	8	6
"Nikitinha"	1	1	0	2	1	0	3	3	3	14	11	9
"Pinky"	1	0	0	1	0	0	3	3	2	9	5	3
"Rubia"	1	2	1	1	1	0	3	3	2	10	10	6
"Lola"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
"Aisha"	1	1	0	1	1	0	3	3	2	10	8	3
"Che"	1	1	0	1	1	1	3	3	2	9	9	7
"Xaninha"	1	1	1	1	1	0	3	3	2	11	11	7
"Zuca"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
"Sasha"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
"Pã"	0	1	0	1	0	0	0	0	0	5	4	0
"Dídia"	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0

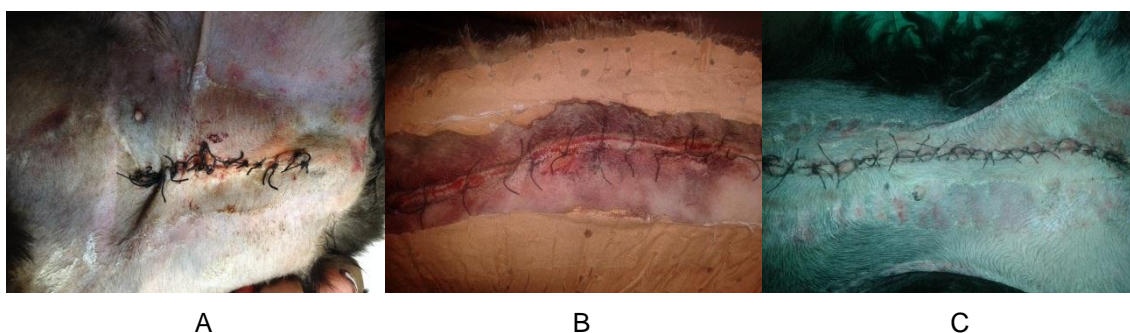
## Anexo IV – Fotografias originais pontuadas consoante o parâmetro analisado

**Figura 18** - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Edema.



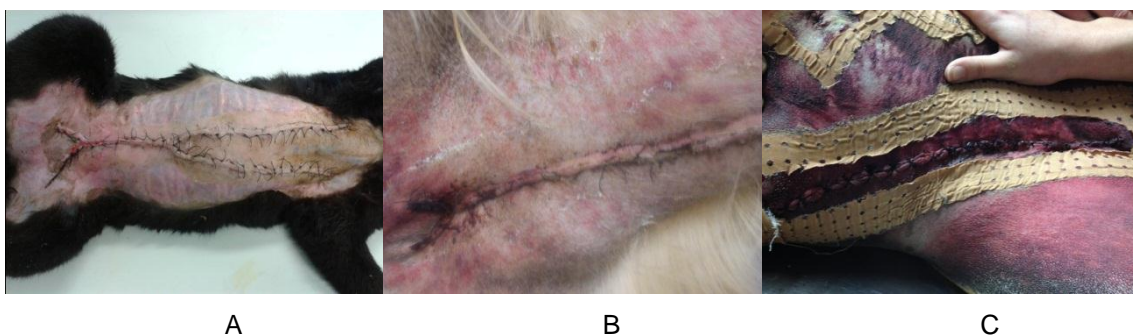
Legenda: Imagem A) Doente com pontuação de zero; Imagem B) Doente com pontuação de 1; Imagem C) Doente com pontuação de 2.

**Figura 19** - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Eritema.



Legenda: Imagem A) Doente com pontuação de 1; Imagem B) Doente com pontuação de 2; Imagem C) Doente com pontuação de 3.

**Figura 20** - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Hematoma.



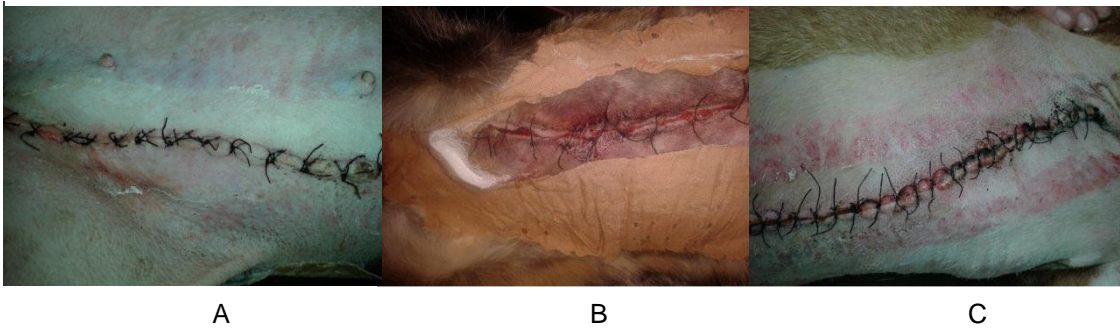
Legenda: Imagem A) Doente com pontuação de 1; Imagem B) Doente com pontuação de 2; Imagem C) Doente com pontuação de 3.

**Figura 21** - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Deiscência de sutura.



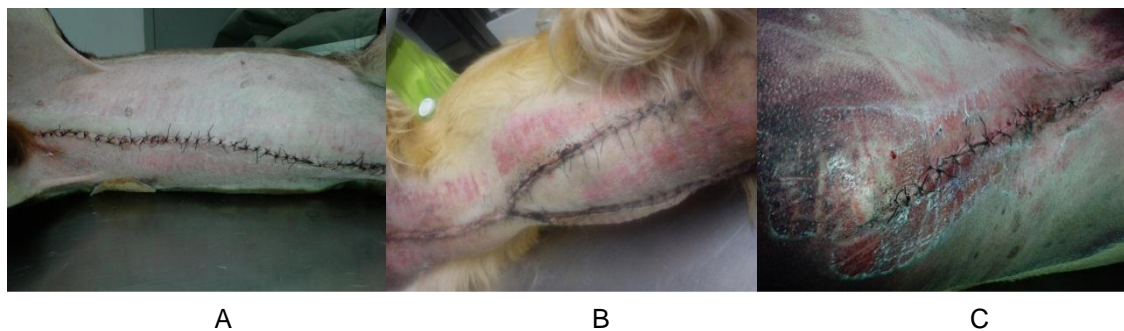
Legenda: Imagem A) Doente com pontuação de 0; Imagem B) Doente com pontuação de 1; Imagem C) Doente com pontuação de 1.

**Figura 22** - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Corrimento.



Legenda: Imagem A) Doente com pontuação de 0; Imagem B) Doente com pontuação de 1; Imagem C) Doente com pontuação de 1.

**Figura 23** - Figuras originais ilustrativas quanto à pontuação atribuída ao parâmetro Alergia ao adesivo.



Legenda: Imagem A) Doente com pontuação de 2; Imagem B) Doente com pontuação de 3; Imagem C) Doente com pontuação de 3.