

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
COLEGIADO DOS CURSOS DE PÓS-GRADUAÇÃO

**AVALIAÇÃO DA NOCICEPÇÃO, COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS
E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA PROVOCADOS POR DUAS TÉCNICAS
CIRÚRGICAS DE MASTECTOMIA NA ESPÉCIE CANINA**

RODRIGO DOS SANTOS HORTA

Belo Horizonte – MG

2013

RODRIGO DOS SANTOS HORTA

**AVALIAÇÃO DA NOCICEPÇÃO, COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS
E IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA PROVOCADOS POR DUAS TÉCNICAS
CIRÚRGICAS DE MASTECTOMIA NA ESPÉCIE CANINA**

Dissertação apresentada à Escola de Veterinária da
Universidade Federal de Minas Gerais, como parte
dos requisitos para obtenção do título de Mestre em
Ciência Animal.

Área: Medicina e Cirurgia Veterinárias.

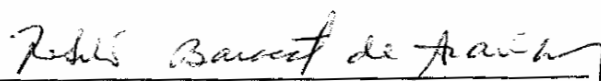
Orientador: Prof. Dr. Roberto Baracat de Araújo.

Co-orientadora: Dra. Gleidice Eunice Lavalle.

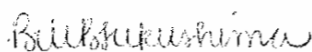
Belo Horizonte – MG

2013

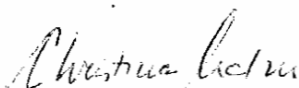
Dissertação defendida e aprovada em 11 de janeiro de 2013, pela Comissão
Examinadora constituída por:



Prof. Roberto Baracat de Araújo
Presidente



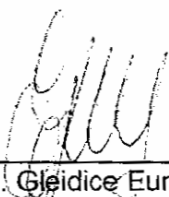
Prof. Fabíola Bono Fukushima



Profª. Christina Malm



Prof. Carlos Roberto Daleck



Dra. Gleidice Eunice Lavalle

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Deus, pelas oportunidades e por ter tornado tudo possível.

Ao professor Roberto Baracat, pela orientação, apoio, incentivo e amizade.

À Dra. Gleidice Lavalle, minha coorientadora, quero expressar minha admiração e agradecer pela amizade e por ter me ensinado a Medicina Veterinária que sempre acreditei.

Aos meus pais e irmãos, pelo amor incondicional.

À Mariana, linda esposa, agradeço por tudo, mas também pela ajuda na contagem diferencial de leucócitos.

À Susie, minha inspiração na profissão que escolhi, por me mostrar tudo o que um cão pode ser.

À família que me recebeu esse ano, por sempre acreditarem em mim.

À Mariana Figueiredo, pelos momentos divertidos e pela imensa ajuda na realização do estudo prospectivo.

Aos professores Paulo Ricardo e Rubens, pela colaboração em minha formação profissional.

Aos veterinários, professores, funcionários e residentes do Hospital Veterinário da UFMG, pela cooperação e paciência.

Às alunas de iniciação científica Lauranne, Samantha e Larissa pelo interesse.

Aos meus amigos, pessoas muito especiais que tive a sorte de conhecer.

Aos meus pacientes, por tudo que me ensinam todos os dias.

Ao Instituto de Patologia Clínica Hermes Pardini por viabilizar a realização das dosagens séricas de cortisol.

**“A grandeza de uma nação pode
ser julgada pelo modo que seus
animais são tratados”**

Mahatma Gandhi

LISTA DE ABREVIACÕES

ACTH – *Adrenocorticotropic hormone* (hormônio adrenocorticotrófico)

AMPA – α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol propinico

Ax – Linfonodo axilar

cAMP – *Cyclic adenosine monophosphate* (adenosina monofosfato cíclico)

CD31 – Marcador endotelial

CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média

CNS – Correlação não significativa

COX-2 – Cicloxigenase-2

CRH – *Corticotrofin release hormone* (hormônio liberador de corticotrofina)

DNND – Desvio nuclear dos neutrófilos para direita

DNNER – Desvio nuclear dos neutrófilos para a esquerda regenerativo

DRT – *Dorsal reticular nucleus* (núcleo dorsoreticular)

EDTA – cido etilenodiamino tetra-acético

EVA – Escala visual analógica

FC – Frequência cardíaca

FR – Frquncia respiratória

GABA – cido γ -aminobutírico

GH – *Growth hormone* (hormônio do crescimento)

HCM – Hemoglobina corpuscular média

In – Linfonodo inguinal

KAI – Caianato

L – *Large-diameter fibers* (fibras nociceptivas A β)

M1 – Par de mamas torica cranial

M2 – Par de mamas torica caudal

M3 – Par de mamas abdominal cranial

M4 – Par de mamas abdominal caudal

M5 – Par de mamas inguinal

ME – Medula espinal

NMDA – N-metil-D-aspartato

NRGC – *Nucleus reticularis gigantocellularis* (núcleo reticular gigantocelular)

NRPGC – *Nucleus reticularis paragigantocellularis* (núcleo reticular paragigantocelular)

NS – *Nociceptive-specific* (neurônios nociceptivos específicos)

NTS – *Nucleus tractus solitarius* (núcleo do trato solitário)

p – Nível de significância

PAD – Pressão arterial diastólica

PAG – *Periaqueductal gray* (substância cinzenta periaquedutal)

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

PBN – *Parabraquial nucleus* (núcleo parabraquial)

pO₂ – Saturação de oxigênio na hemoglobina

RE – Receptor de estrógeno

RP – Receptor de progesterona

RDW – *Red cell distribution width* (amplitude da variação dos eritrócitos)

RVM – *Rostral ventromedial medulla* (medula rostral ventromedial)

r_p – correlação de Pearson

r_s – correlação de Spearman

S – *Small-diameter fibers* (fibras nociceptivas Aδ e C)

SARA – Sistema reticular ativador ascendente

SG – *Substantia gelatinosa* (substância gelatinosa)

SNC – Sistema nervoso central

SNS – Sistema nervoso autônomo simpático

T – *Transmission* (transmissão do estímulo nociceptivo)

TC – Temperatura corporal

TNM – Tamanho do tumor primário (T); envolvimento de nódulos linfáticos (N); presença de metástases à distância (M)

VCM – Volume corpuscular médio

WDR – *Wide dynamic range* (neurônios dinâmicos de amplo alcance)

SUMÁRIO

Resumo/Abstract	15
1- INTRODUÇÃO	17
2- REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Anatomia e fisiologia das glândulas mamárias na cadela	18
2.2 Neoplasias mamárias na cadela	19
2.2.1 Incidência	19
2.2.2 Etiologia	19
2.2.3 Comportamento biológico	20
2.2.4 Diagnóstico e estadiamento	20
2.2.5 Fatores prognósticos	23
2.2.6 Tratamento	23
2.3 Fisiopatologia da dor	24
2.3.1 Contextualização histórica	24
2.3.2 Nocicepção	24
2.3.2.1 Conceito	24
2.3.2.2 Transdução	25
2.3.2.3 Transmissão	25
2.3.2.4 Modulação e projeção	26
2.3.3 Percepção dolorosa	28
2.3.4 Modulação descendente	29
2.3.5 Efeitos sistêmicos da nocicepção	30
2.3.6 Hipersensibilização	32
2.4 Classificação da dor	33
2.5 Avaliação da dor em pequenos animais	34
3- MATERIAL E MÉTODOS	43
3.1 Seleção dos animais	43
3.2 Escolha da técnica cirúrgica	43
3.3 Anestesia, cirurgia e pós-operatório	43
3.4 Avaliação da nocicepção	45
3.5 Avaliação hematológica	46
3.6 Avaliação das complicações pós-operatórias	48
3.7 Avaliação do impacto na qualidade de vida	48
3.8 Delineamento experimental e análise estatística	50
4- RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
4.1 Avaliação da nocicepção	54
4.1.1 Indicadores objetivos séricos	54
4.1.2 Parâmetros fisiológicos	56
4.1.3 Indicadores comportamentais e escalas nociceptivas	60
4.1.4 Correlações entre os indicadores nociceptivos	67
4.2 Avaliação hematológica	68
4.3 Avaliação das complicações pós-operatórias	72
4.4 Avaliação do impacto na qualidade de vida	75
5- CONCLUSÕES	75
6- CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
8- ANEXOS	84
8.1 Certificado emitido pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais	84
8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	85
8.3 Pontuações obtidas nas escalas nociceptivas nas 18 cadelas submetidas à mastectomia regional	86

8.4	Pontuações obtidas nas escalas nociceptivas nas 18 cadelas submetidas à mastectomia radical	89
8.5	Valores individuais de cortisol sérico (mcg/dL) nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e mastectomia radical (n=18)	92
8.6	Valores individuais de glicose sérica (mg/dL) nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e mastectomia radical (n=18)	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Desenho esquemático da região ventral de uma cadela em decúbito dorsal (adaptado de Patsikas e Dessiris, 2006). Observar os cinco pares de mama denominados torácicas craniais (M1), torácicas caudais (M2), abdominais craniais (M3), abdominais caudais (M4) e inguinais (M5). Linfonodos axilares (ax) e inguinais (in).	19
Figura 2	Desenho esquemático representando, de forma simplificada, o processo de nocicepção em uma cadeia de três neurônios: neurônio de primeira ordem (fibra aferente primária), neurônio de segunda ordem e neurônio de terceira ordem (adaptado de Lamont et al., 2000).	24
Figura 3	Desenho esquemático da “Teoria do Portal da Dor” (adaptado de Melzack e Wall, 1965). As fibras nociceptivas Aδ e C são representadas pela letra S (“ <i>small-diameter fibers</i> ”), enquanto as fibras sensitivas Aβ, pela letra L (“ <i>large-diameter fibers</i> ”). Os interneurônios inibitórios estão representados pela letra SG (“ <i>substantia gelatinosa</i> ”) e os neurônios medulares que recebem e transmitem o estímulo nociceptivo, pela letra T (“ <i>transmission</i> ”). Estimulação/inibição (+/-).	26
Figura 4	Desenho esquemático relacionando as diferentes estruturas envolvidas na modulação descendente da dor (adaptado de Millan, 2002). Para simplificação não estão representadas as projeções diretas da substância cinzenta periaquedutal (PAG) e da amígdala para a medula espinal (ME). Núcleo do trato solitário (NTS), núcleo parabraquial (PBN), núcleo dorsoreticular (DRT), medula rostral ventromedial (RVM), neurônio primário (NP).	29
Figura 5	Escala visual analógica baseada em uma linha reta de 100mm, sendo 0mm a ausência de dor e 100mm a maior dor possível (adaptado de Mitch e Hellyer, 2002).	38
Figura 6	Escala da Universidade do Colorado proposta para avaliação da dor aguda em cães, com escore de zero a quatro (adaptada de Hellyer et al., 2006).	40
Figura 7	Escala da Universidade do Colorado proposta para avaliação da dor aguda em gatos, com escore de zero a quatro (adaptada de Hellyer et al., 2006).	40
Figura 8	Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para o cortisol sérico (mcg/dL), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	55
Figura 9	Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a glicose sérica (mg/dL), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	55
Figura 10	Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a frequência cardíaca (bpm), nos dez momentos de avaliação (T1-T4 – pré-operatório; T5 – trans-operatório; T6-T10 – pós-operatório), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	56
Figura 11	Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a frequência respiratória (mpm), nos dez momentos de avaliação (T1-T4 – pré-operatório; T5 – trans-operatório; T6-T10 – pós-operatório), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	57
Figura 12	Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a temperatura corporal (°C), nos dez momentos de avaliação (T1-T4 – pré-operatório; T5 – trans-operatório; T6-T10 – pós-operatório), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	57

Figura 13	Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a pressão arterial sistólica (mmHg), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T5 (período trans-operatório), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	58
Figura 14	Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a pressão arterial diastólica (mmHg), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T5 (período trans-operatório), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	59
Figura 15	Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a pressão arterial média (mmHg), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T5 (período trans-operatório), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	59
Figura 16	Representação gráfica contendo o número de observações de alterações no temperamento identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,0001$).	61
Figura 17	Representação gráfica contendo o número de observações de alterações no nível de atividade identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,0001$).	61
Figura 18	Representação gráfica contendo o número de observações de alterações posturais identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,02$).	63
Figura 19	Representação gráfica contendo o número de observações de vocalização identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,0006$).	63
Figura 20	Representação gráfica contendo o número de observações de resposta à palpação do sítio cirúrgico identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,005$).	64
Figura 21	Representação gráfica contendo o número de observações de pupilas dilatadas e salivação excessiva identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado, apenas para a dilatação pupilar ($p<0,0001$).	64
Figura 22	Representação gráfica contendo a mediana dos escores obtidos na Escala da Universidade do Colorado, em T6 (duas horas após a cirurgia), T7 (12 horas após a cirurgia), T8 (24 horas após a cirurgia), T9 (48 horas após a cirurgia) e T10 (10 dias após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	66
Figura 23	Avaliação microscópica de amostra de sangue coletada 24 horas após a cirurgia, em uma cadela submetida à mastectomia radical unilateral. Neutrófilo hipersegmentado (A) e monócito (B). Aumento de 1000x. Romanowski (Panótico).	70

Figura 24	Representação gráfica contendo o número de observações de complicações pós-operatórias diagnosticadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante cinco momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 90 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,03$).	72
Figura 25	Cadela em decúbito lateral, 48 horas após mastectomia radical. Hematoma intenso estendendo-se além de dois centímetros da ferida cirúrgica. Fonte: Hospital Veterinário da UFMG.	74
Figura 26	Representação gráfica contendo a mediana dos escores obtidos no questionário de avaliação da qualidade de vida pós-operatória, nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18). A diferença foi significativa, pelo teste de Mann-Whitney ($p<0,01$).	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Estadiamento das neoplasias mamárias na espécie canina, considerando o tamanho do tumor primário (T), envolvimento de nódulos linfáticos (N) e presença de metástases à distância (M).	21
Quadro 2	Classificação histológica dos tumores mamários diagnosticados na espécie canina.	22
Quadro 3	Intensidade da dor esperada para determinados procedimentos clínicos e cirúrgicos.	35
Quadro 4	Principais comportamentos sugestivos de dor aguda identificados em cães e gatos.	37
Quadro 5	Escala Composta de Dor de Glasgow baseada em quatro situações (A-D) e seis descrições (I-VI).	39
Quadro 6	Escala de Dor da Universidade de Melbourne.	41
Quadro 7	Escala de Evolução Nociceptiva.	42
Quadro 8	Indicadores utilizados para acesso à nocicepção em cadelas submetidas à mastectomia regional e radical unilateral em cada um dos dez momentos de avaliação (T1-T10).	45
Quadro 9	Escala de evolução nociceptiva pós-operatória.	47
Quadro 10	Questionário para avaliação da qualidade de vida pós-operatória em cães submetidos à mastectomia.	49
Quadro 11	Caracterização das lesões e respectivos diagnósticos histopatológicos, associados ao estadiamento (adaptado de Cassali et al. 2011) nos 18 pacientes submetidos à mastectomia regional (grupo 1).	52
Quadro 12	Caracterização das lesões e respectivos diagnósticos histopatológicos, associados ao estadiamento (adaptado de Cassali et al. 2011) nos 18 pacientes submetidos à mastectomia radical (grupo 2).	53
Quadro 13	Número de complicações pós-operatórias diagnosticadas em cada um dos cinco momentos de avaliação pós-operatória, nos pacientes submetidos à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	72
Quadro 14	Pontuações obtidas nas escalas nociceptivas nas 18 cadelas submetidas à mastectomia regional.	86
Quadro 15	Pontuações obtidas nas escalas nociceptivas nas 18 cadelas submetidas à mastectomia radical.	89
Quadro 16	Valores individuais de cortisol sérico (mcg/dL) nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e mastectomia radical (n=18).	92
Quadro 17	Valores individuais de glicose sérica (mg/dL) nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e mastectomia radical (n=18).	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Mediana dos escores obtidos na escala de evolução nociceptiva pós-operatória.	66
Tabela 2	Correlações entre os indicadores utilizados para o acesso à nocicepção em cadelas submetidas a duas técnicas de mastectomia.	68
Tabela 3	Média e desvio-padrão obtidos para os valores hematológicos obtidos no pré-operatório (T2) e pós-operatório (T8) de cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).	69
Tabela 4	Número e porcentagem de cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18), que apresentaram alterações nos parâmetros do eritograma e na avaliação morfológica das hemácias no pré-operatório (T2) e pós-operatório (T8).	69
Tabela 5	Número e porcentagem de cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18), que apresentaram alterações nos parâmetros do leucograma e na avaliação morfológica dos leucócitos, no pré-operatório (T2) e pós-operatório (T8).	71
Tabela 6	Número e porcentagem de cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18), que apresentaram alterações nos parâmetros do plaquetograma e na avaliação morfológica das plaquetas, no pré-operatório (T2) e pós-operatório (T8).	72

RESUMO

A cirurgia é o tratamento de escolha no controle regional das neoplasias mamárias da cadela. Inúmeras técnicas cirúrgicas podem ser utilizadas, contanto que se respeite a anatomia da glândula mamária, as drenagens linfáticas conhecidas e os fatores prognósticos já descritos na literatura. O estudo dos aspectos relacionados ao pós-operatório dos pacientes submetidos à mastectomia regional e radical, neste trabalho, tem como objetivo demonstrar as desvantagens clínicas conferidas ao paciente, quando técnicas cirúrgicas agressivas são realizadas com intenção profilática. Para tanto, dezoito cadelas foram devidamente selecionadas para cada técnica cirúrgica. Os pacientes foram avaliados quanto a dor (nocicepção) pós-cirúrgica, alterações hematológicas, complicações pós-operatórias e impacto na qualidade de vida. Além de ter sido submetido a um maior tempo cirúrgico, o grupo tratado com a mastectomia radical apresentou alterações fisiológicas mais intensas e pontuações superiores nas escalas de nocicepção, sendo observado maior ocorrência de complicações pós-operatórias e maior impacto na qualidade de vida. A partir desse estudo foi possível concluir que, uma vez que não existem informações suficientes que apontem um maior risco para o desenvolvimento de novas lesões malignas em cadelas com histórico de câncer de mama, os tumores mamários devem ser tratados com o procedimento cirúrgico mais simples, necessário para a remoção completa da lesão e do tecido linfático associado, priorizando assim a recuperação pós-operatória e a qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: Cães, neoplasias mamárias, cirurgia, dor.

ABSTRACT

Surgery is the treatment of choice in regional control of mammary neoplasms in female dogs. Numerous surgical techniques may be used, as long they respect the anatomy of the mammary gland of the bitch, the lymphatic drainage and the known prognostic factors previously described in the literature. In this work, the study of the aspects related to postoperative of patients that underwent radical and regional mastectomy, aims to demonstrate the clinical disadvantages conferred to the patient when aggressive surgical techniques are performed with prophylactic intent. Therefore, eighteen dogs were properly selected for each technique. Patients were evaluated for pos-surgical pain (nociception), hematological, postoperative complications and impact on quality of life. Besides being subjected to a longer surgical time, the group treated with radical mastectomy showed more intense physiological changes and higher scores on scales of nociception, being observed higher incidence of postoperative complications and greater impact on quality of life. From this study it was concluded that, since there are not sufficient data that suggested an increased risk for the development of new malignant lesions in dogs with a history of breast cancer, mammary tumors should be treated with the simplest surgical procedure necessary for the complete removal of the tumor and associated lymphoid tissue, thereby furthering the postoperative recovery and quality of life of the patient.

Key-words: Dogs, mammary neoplasms, surgery, pain.

1- INTRODUÇÃO

Os tumores da glândula mamária representam 42% de todos os tumores da cadela (Johnson, 1993). Apesar dos inúmeros esforços para o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas, a cirurgia continua sendo o tratamento de escolha para a maioria dos cães com tumores mamários (Sorenmo, 2003; Lana et al., 2007). Diversas técnicas cirúrgicas podem ser utilizadas, mas a escolha deve se basear no conhecimento da drenagem linfática, na quantidade e localização das lesões, e nos fatores prognósticos descritos na literatura, com destaque para o estadiamento (tamanho do tumor, presença de metástases em linfonodos ou à distância) e presença de características de malignidade como aderências (à pele ou à musculatura), ulceração e necrose (Brodey et al., 1983; Sorenmo, 2003; Lana et al., 2007; Hedlund, 2008; Cassali et al., 2011). O objetivo da cirurgia é o controle regional da doença com o procedimento mais simples e menos invasivo necessário para a remoção completa dos nódulos tumorais e tecido linfático adjacente (Lana et al., 2007). Em um estudo prospectivo realizado por MacEwen et al. (1985), com 144 cadelas, não foi observada diferença na sobrevida e taxa de recidiva quando as técnicas de mastectomia simples e radical foram comparadas. Apesar disso, alguns pesquisadores têm sugerido a realização de procedimentos cirúrgicos mais extensos, em uma abordagem preventiva, diante da possibilidade de aparecimento de novas lesões no tecido mamário remanescente (Gilbertson et al., 1983; Stratmann et al., 2008). No entanto, não existem informações suficientes que apontem um maior risco para o desenvolvimento de novas lesões malignas em cadelas com histórico de câncer de mama e nenhum estudo demonstrou, efetivamente, qualquer benefício da cirurgia radical, realizada de forma profilática (Polton, 2009; Cassali et al., 2011).

As vantagens e desvantagens de cada procedimento cirúrgico foram exaustivamente debatidas (Ferguson, 1985), embora os aspectos relacionados ao pós-operatório dos pacientes não tenham sido contemplados.

A mastectomia consiste na remoção cirúrgica de tecido mamário, em extensão variável, sendo realizada de forma rotineira na clínica-cirúrgica de pequenos animais (Horta et al., 2010), com duração média de 50 minutos (Al-Asadi et al., 2010). Trata-se de um procedimento de baixa morbidade, uma vez que o tecido mamário não apresenta conexões diretas com nenhuma outra cavidade corporal ou estrutura visceral (Hedlund, 2008). No entanto, é considerada uma cirurgia invasiva, com margem significativa para o desenvolvimento de complicações pós-operatórias, principalmente quando o cirurgião decide pela realização de procedimentos mais extensos (Hedlund, 2008; Polton, 2009). No estudo realizado por Al-Asadi et al. (2010), foram observadas complicações pós-operatórias em 41,2% das cadelas submetidas à mastectomia, com destaque para a ocorrência de seroma, deiscência da ferida cirúrgica e edema do membro posterior.

A mastectomia provoca, ainda, dor aguda intensa, principalmente de origem somática, embora lesões de nervos periféricos também possam causar dor do tipo neuropática (Hardie e Kyles, 1995; Hedlund, 2008). A inflamação secundária ao trauma pode sustentar o estímulo nociceptivo e cursar, inclusive, com sensibilização da área lesada (hipersensibilização periférica) e tecidos próximos (hipersensibilização central) (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

A dor, em seus aspectos emocionais, não pode ser avaliada nos animais (Merskey et al., 1979), sendo o termo nociceção mais adequado (Le Bars et al., 2001), uma vez que considera o processamento de um estímulo nocivo em níveis periférico e central, com consequências apenas autonômicas (Merskey et al., 1979; Loeser e Treede, 2008).

Situações dolorosas e estressantes comprometem o bem-estar do animal provocando alterações comportamentais e neuroendócrinas que podem ser identificadas de forma subjetiva e objetiva, respectivamente (Hardie, 2002; Hellyer et al., 2007). Os indicadores objetivos incluem uma série de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, referidos como marcadores de estresse, com destaque para a pressão arterial, resposta leucocitária, glicemia e níveis séricos de cortisol (Paddleford, 2001; Mathews, 2000; Malm et al., 2005a; Malm et al., 2005b; Mollenhoff et al., 2005; Hellyer et al., 2007; Weiser, 2007; Selmi et al., 2009; Moll et al., 2011).

A realização de procedimentos agressivos, com incisões amplas e ressecções extensas, muitas vezes sem indicação clínica adequada e sem benefícios evidentes, mas como técnica profilática, provavelmente encontra-se associada ao aumento da nocicepção e estresse pós-operatório comprometendo a qualidade de vida dos pacientes (Sorenmo, 2003; Lana et al., 2007).

Este trabalho teve como objetivo avaliar as diferenças na nocicepção, ocorrência de complicações pós-operatórias e impacto na qualidade de vida nos pacientes submetidos à mastectomia regional e radical unilateral.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia e fisiologia das glândulas mamárias na cadela

O tecido mamário, caracterizado como uma glândula apócrina túbulo-alveolar composta, compreende o estroma conjuntivo e o parênquima epitelial, além de ductos, vasos e nervos (Frandsen, 1979). Os alvéolos representam a unidade funcional da glândula mamária, agrupados em lóbulos cuja separação é realizada por septos conjuntivos (Kolb, 1987). O epitélio alveolar, com padrão cúbico simples, sintetiza e secreta proteínas e lipídios durante a lactação. A secreção produzida nos alvéolos é drenada pelos ductos alveolares até os ductos intralobulares e destes, para os ductos interlobulares (Frandsen, 1979; Kolb, 1987). A saída de cada lóbulo resulta na formação de canais secretores mais calibrosos, com epitélio cúbico estratificado, denominados ductos

galactíferos que vão desembocar no seio galactífero antes de seguir para o ducto papilar ou canal do teto, que apresenta diferenciação epitelial escamosa (Frandsen, 1979).

Os alvéolos e ductos são circundados por células mioepiteliais que se contraem sob a influência da ocitocina, permitindo a ejeção do leite. As fibras musculares lisas circundantes do seio galactífero tornam-se mais numerosas em torno do canal do teto, permitindo a formação do esfíncter mamário (Frandsen, 1979; Kolb, 1987).

A cadela possui de 4 a 5 pares de mamas, denominadas torácicas craniais (M1), torácicas caudais (M2), abdominais craniais (M3), abdominais caudais (M4) e inguinais (M5) (Fig. 1) (Patsikas e Dessiris, 2006; Hedlund, 2008; Sorenmo et al., 2011). As mamas inguinal e abdominal caudal são irrigadas pelas artérias e veias epigástricas superficiais, que se originam da artéria pudenda externa, próximo ao linfonodo inguinal superficial. A mama abdominal cranial recebe vascularização dos vasos epigástricos superficiais craniais, que irrigam, juntamente com os vasos cutâneos laterais e ventrais (sexto e sétimo par), a mama torácica caudal. A mama torácica cranial é irrigada pelos vasos torácicos laterais e quarto a sexto par dos vasos cutâneos laterais e ventrais (Hedlund, 2008).

A circulação linfática, de maior interesse para a disseminação tumoral (Lana et al., 2007), promove comunicação entre algumas glândulas ipsilaterais, mas não existem conexões entre as cadeias mamárias direita e esquerda (Sorenmo, 2003). Todas as mamas apresentam drenagem independente para o linfonodo mais próximo. Sendo assim, as mamas torácicas são drenadas pelos linfonodos axilares e as mamas inguinais e abdominais caudais pelos linfonodos inguinais. A mama abdominal cranial pode apresentar drenagem em direção à axila e/ou para os linfonodos inguinais (Sorenmo, 2003; Patsikas e Dessiris, 2006; Sorenmo et al., 2011).

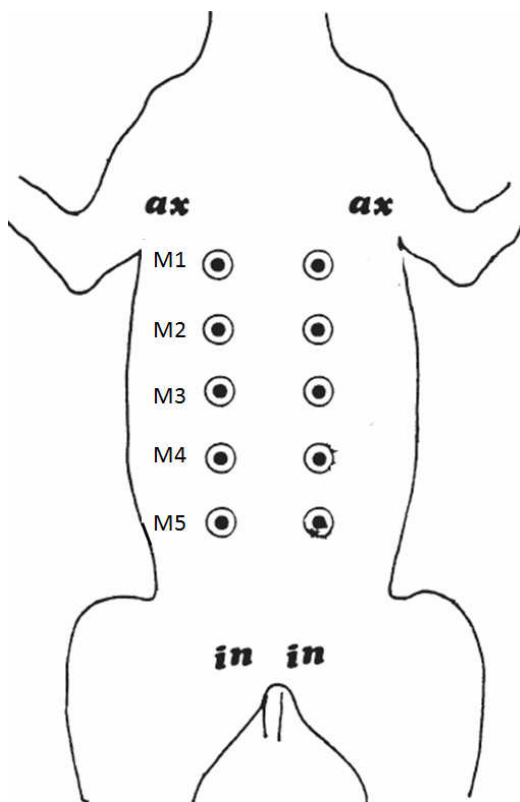


Figura 1 – Desenho esquemático da região ventral de uma cadela em decúbito dorsal (adaptado de Patsikas e Dessiris, 2006). Observar os cinco pares de mama denominados torácicas craniais (M1), torácicas caudais (M2), abdominais craniais (M3), abdominais caudais (M4) e inguinais (M5). Linfonodos axilares (ax) e inguinais (in).

2.2 Neoplasias mamárias na cadela

2.2.1 Incidência

As neoplasias mamárias representam o segundo tumor mais frequente nos cães, imediatamente após as neoplasias da pele e tecido subcutâneo (Samuel et al., 1999), sendo relatada uma incidência em 53,3% das cadelas (Moe, 2001).

Essa incidência, no entanto, encontra-se intimamente relacionada ao status reprodutivo e expectativa de vida dos animais (Lana et al., 2007). O risco de desenvolvimento de tumores mamários aumenta de 0,5% para 8% e 26%, se a castração for realizada, respectivamente, antes do primeiro, segundo ou terceiro ciclo estral

subsequente (Schneider et al., 1969). A castração após o terceiro cio não reduz o risco de desenvolvimento de lesões malignas, mas pode diminuir a ocorrência de determinados tumores benignos (Misdorp, 1991). A ovariectomia precoce, no entanto, reduz, de forma significativa, a ocorrência de neoplasias mamárias, conforme observado em estudos recentes realizados nos Estados Unidos (Sorenmo, 2003). As cadelas acometidas apresentam idade média de 10 a 11 anos, com rara ocorrência em animais jovens, com idade inferior a quatro anos (Lana et al., 2007). Observa-se aumento do risco relativo de 1%, para 6% e 13% em cadelas com seis, oito e 10 anos, respectivamente (Egenvall et al., 2005).

A predisposição racial não se encontra bem estabelecida na literatura, uma vez que a diferença pode estar relacionada ao perfil da população canina atendida. No entanto, Zatloukal et al. (2005) apontaram um maior risco relativo para o desenvolvimento de tumores mamários nas raças Poodle e Cocker Spaniel.

Estima-se que 41 a 53% dos tumores mamários da cadela sejam malignos (Brodey et al., 1983; Gilbertson et al., 1985). No entanto, pode-se observar maior incidência de lesões malignas de acordo com características regionais, associadas ao uso de contraceptivos e atraso na busca por assistência veterinária, conforme observado por De Nardi et al. (2002) e Filho et al. (2010).

2.2.2 Etiologia

O desenvolvimento da glândula mamária ocorre sob a influência de hormônios somatotróficos como o hormônio do crescimento (*growth hormone*, GH), prolactina e fatores de crescimento semelhantes à insulina, mas também, hormônios gonadais como o estrógeno e a progesterona (Sorenmo et al., 2011). A carcinogênese é resultado da subversão dos mecanismos homeostáticos que regulam o crescimento, diferenciação e morte celular, pelo acúmulo progressivo de mutações no genoma celular (Argyle e Khanna, 2007). Essas alterações podem ser herdadas ou adquiridas somaticamente em consequência de processos endógenos ou da exposição aos vários fatores ambientais, como determinadas substâncias químicas, radiações ionizantes e vírus oncogênicos (Rodaski e Piekarz, 2009).

A dependência hormonal é descrita em 96% dos tumores mamários benignos e em 55% das lesões malignas a partir da detecção imuno-histoquímica para receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) (Martin de las Mulas, 2005).

Nas cadelas, a administração de ciproionato de estradiol, com objetivo de promover o aborto, encontra-se associado ao crescimento ductal, embora não tenha sido evidenciado aumento na incidência de tumores mamários (Lana et al., 2007). No entanto, a administração de progestágenos sintéticos, como o acetato de megestrol e o acetato de medroxiprogesterona, com o objetivo de prevenir o estro, encontra-se associada ao desenvolvimento lóbulo-alveolar, com hiperplasia dos elementos secretórios e mioepiteliais, e maior predisposição a formação de nódulos benignos (Misdorp, 1991). O risco do desenvolvimento de tumores malignos aumenta após a administração, por longos períodos, de altas doses de hormônios estrogênicos em combinação com progestágenos sintéticos (Rutteman, 1992).

2.2.3 Comportamento biológico

O comportamento biológico das neoplasias mamárias na cadela é extremamente variável, pois se encontra intimamente relacionado ao tipo histológico e inúmeros fatores prognósticos estabelecidos na literatura (Cassali et al., 2011).

Assim como ocorre para as neoplasias mamárias da mulher (Mohammed et al., 2011), o sistema linfático representa a principal rota de metástase para as patologias malignas das mamas de cães e gatos (Sorenmo, 2003; Lana et al., 2007; Cassali et al., 2011). Os principais sítios acometidos por metástases distantes são os pulmões, linfonodos sublobulares, esternais e pré-escapulares, fígado, rins e, mais raramente, ossos (Lana et al., 2007).

O carcinoma inflamatório representa uma entidade específica de doença neoplásica (Lana et al., 2007). Clinicamente, é caracterizado por apresentar crescimento extremamente rápido, com invasão dos vasos linfáticos da pele, resultando na formação de um processo inflamatório exagerado associado ao edema dos membros posteriores (Lana et al., 2007; Cassali et al., 2011). Representa apenas 7,6% das neoplasias mamárias malignas, mas apresenta curso clínico fulminante e elevado potencial metastático (Cassali et al., 2011).

2.2.4 Diagnóstico e estadiamento

O exame clínico inicia-se na identificação do paciente quanto ao sexo, idade e *status* reprodutivo. Durante a anamnese, devem ser registradas as informações referentes ao tempo de desenvolvimento da lesão, histórico de neoplasia, pseudociese e aborto, características do ciclo estral (regular/irregular), número de partos, utilização de hormônios anticoncepcionais e abortivos (Ferreira et al., 2003).

O paciente deve ser submetido a um exame físico completo, com avaliação da condição geral, aferição dos parâmetros vitais (temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória e pulso), avaliação das mucosas, linfonodos regionais e grau de hidratação (Cassali et al., 2011).

O exame físico específico deve permitir o estadiamento da doença neoplásica, uma vez que a identificação de metástases em linfonodos ou órgãos distantes encontra-se associada ao pior prognóstico, com impacto na abordagem terapêutica do paciente (Owen, 1980; Marchetti et al., 2012).

O estadiamento do paciente é um fator prognóstico independente, pois avalia a extensão da doença durante a progressão do câncer, sendo definido pelo tamanho do tumor primário (T), envolvimento de nódulos linfáticos (N) e presença de metástases à distância (M), conforme disposto no Quadro 1 (adaptado de Owen, 1980 e Cassali et al., 2011). As duas cadeias mamárias e os linfonodos regionais devem ser minuciosamente explorados. As lesões devem ser caracterizadas quanto a localização, tamanho, presença de aderências à pele ou musculatura, necrose, ulceração e inflamação (Lana et al., 2007). Linfonodos com alteração de forma, consistência ou volume, devem ser submetidos à punção aspirativa com agulha fina para coleta de

material para exame citológico, que apresenta sensibilidade e especificidade de 100% e 96%, respectivamente, para a identificação de macrometástases (Cassali et al., 2011; Horta et al., 2013). A radiografia é o método padrão para a detecção de metástases pulmonares com diâmetro superior a 6mm, devendo ser realizada em todos os pacientes com neoplasias mamárias, em pelo menos duas projeções (lâtero-lateral e ventro-dorsal). A pesquisa de metástases em outros órgãos deve ser realizada de acordo com os sinais clínicos observados no paciente (Lana et al., 2007). A detecção precoce de lesões menores pode ser realizada com o auxílio da tomografia computadorizada (Cassali et al., 2011).

Quadro 1 – Estadiamento das neoplasias mamárias na espécie canina, considerando o tamanho do tumor primário (T), envolvimento de nódulos linfáticos (N) e presença de metástases à distância (M).

T – Tumor primário

T ₁	< 3cm de diâmetro
T ₂	3-5cm de diâmetro
T ₃	>5cm de diâmetro
T ₄	Carcinoma inflamatório

N – Nódulos linfáticos

N ₀	Sem evidência de envolvimento dos linfonodos regionais
N ₁	Envolvimento dos linfonodos regionais ipsilaterais
N ₂	Envolvimento dos linfonodos regionais bilaterais

M – Metástases distantes

M ₀	Sem evidência de metástases distantes
M ₁	Evidência de metástases distantes, mesmo que apenas em linfonodos distantes.

Estádio	T	N	M
I	T1	N0 ou N1	M0
II	T2	N0 ou N1	M0
III	T3	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N2	
IV	T4	Qualquer N	Qualquer M
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Adaptado de Brodey et al. (1983) e Cassali et al. (2011).

O diagnóstico final só é obtido, no entanto, após a instituição do tratamento cirúrgico e realização do exame histopatológico (Cassali et al., 2011). Uma variedade de tipos histológicos pode ocorrer na mama da cadela, conforme descrito no Quadro 2 (Lana et al., 2007; Cassali et al., 2011).

Neoplasias benignas incluem os tumores mistos benignos, adenomas, papilomas e fibroadenomas. Neoplasias malignas são, em sua maioria, de origem epitelial (carcinomas), mas sarcomas puros ou mistos (carcinossarcomas) também podem ocorrer (Lana et al., 2007).

Quadro 2 – Classificação histológica dos tumores mamários diagnosticados na espécie canina.

LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS	
Hiperplasia epitelial	Lesões de células colunares
Hiperplasia lobular	Alteração de célula colunar
Hiperplasia ductal	Hiperplasia de célula colunar
Adenose	Lesões atípicas de células colunares
NEOPLASIAS BENIGNAS	
Adenoma	
Adenomioepitelioma ou adenoma complexo	
Adenoma basalóide	
Fibroadenoma	
Papiloma ductal	
Tumor misto benigno	
NEOPLASIAS MALIGNAS	
Carcinomas	Carcinomas especiais
Carcinoma <i>in situ</i> ductal ou lobular	Carcinoma micropapilar
Carcinoma em tumor misto	Carcinoma lobular invasivo ou pleomórfico
Carcinoma tubular, papilar ou túbulo-papilar	Carcinoma secretório, mucinoso ou rico em lipídeos
Carcinoma sólido	Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma complexo	Carcinoma de células escamosas
	Carcinoma anaplásico
	Carcinoma mamário com diferenciação sebácea
Sarcomas	Outros sarcomas
Fibrossarcoma	Condrossarcoma
Osteossarcoma	Lipossarcoma
Carcinossarcoma	Hemangiossarcoma
Carcinoma em tumor misto	Mastocitoma

Adaptado de Cassali et al. (2011).

2.2.5 Fatores prognósticos

O estadiamento avançado e a identificação de características de malignidade importantes, como invasão tecidual (aderências à pele ou musculatura), necrose e ulceração encontram-se claramente associados a um pior prognóstico das cadelas com neoplasias mamárias (Lana et al., 2007; Cassali et al., 2011). Da mesma forma, as informações obtidas no exame histopatológico, como tipo histológico, grau de diferenciação, pleomorfismo, índice mitótico, obtenção de margens cirúrgicas e presença de necrose apresentam valor prognóstico de extrema relevância para o clínico (Cassali et al., 2011).

A técnica imuno-histoquímica permite a identificação de receptores celulares e moléculas relacionadas à progressão tumoral, o que resulta na definição de fatores prognósticos importantes, que podem, inclusive, prever o comportamento da doença e a resposta a determinados tratamentos (Cassali et al., 2011; Horta et al., 2012).

A presença de receptores hormonais (RE e RP), por exemplo, é claramente relacionada ao melhor prognóstico dos pacientes caninos com carcinomas mamários (Graham et al., 1999; Sorenmo, 2003; Horta et al., 2012), enquanto a expressão de ciclooxigenase-2 (COX-2) encontra-se associada a um pior prognóstico com maior expressão nos tumores de mama de graduação mais elevada (Cassali et al., 2011; Horta et al., 2012).

2.2.6 Tratamento

A cirurgia é o tratamento de escolha para todos os cães com tumores mamários, exceto aqueles com carcinomas inflamatórios (Sorenmo, 2003; Lana et al., 2007). Uma variedade de técnicas cirúrgicas podem ser utilizadas com destaque para lumpectomia ou nodulectomia, mastectomia simples, mastectomia regional ou mastectomia radical (Lana et al., 2007; Hedlund, 2008). A escolha da técnica cirúrgica deve se basear na drenagem linfática, na quantidade e localização das lesões, e nos fatores prognósticos descritos na literatura, com destaque para o estadiamento (tamanho do tumor, presença de metástases em linfonodos ou à distância) e presença de características de malignidade como aderências

(à pele ou à musculatura), ulceração e necrose (Brodey et al., 1983; Sorenmo, 2003; Lana et al., 2007; Hedlund, 2008; Cassali et al., 2011).

Tratamentos adjuvantes devem ser realizados em pacientes selecionados, com destaque para a quimioterapia, utilização de inibidores de ciclooxigenase e hormonioterapia (Sorenmo, 2003; Lana et al., 2007; Cassali et al., 2011; Horta et al., 2012). A quimioterapia é indicada para o tratamento adjuvante de pacientes em estadiamento avançado (metástases em linfonodos regionais ou órgãos distantes), mas pode ser utilizada também como complementação terapêutica para neoplasias que reúnam características de prognóstico desfavorável.

A expressão de COX-2 encontra-se relacionada à progressão tumoral e representa um valor preditivo em potencial, tendo em vista a possibilidade da associação de inibidores seletivos da COX-2, como o firocoxib, em tratamentos adjuvantes (Cassali et al., 2011; Lavallo et al., 2012).

A inibição dos receptores de estrogênio, por meio de fármacos anti-estrogênicos, como o tamoxifeno, e da ovariectomia, podem influenciar na sobrevida dos pacientes com neoplasias mamárias que expressam receptores hormonais (Sorenmo, 2003; Lana et al., 2007; Horta et al., 2012). No entanto, apesar do potencial terapêutico, o tamoxifeno pode promover efeitos colaterais graves na cadela relacionados ao efeito agonista em outros tecidos, como por exemplo, no útero, aumentando o risco do desenvolvimento de piometra (Tavares et al., 2010).

O conhecimento dos fatores prognósticos e preditivos da patologia mamária das cadelas se justifica a partir do momento em que a decisão terapêutica possa ser alterada. O objetivo não é só identificar os pacientes que podem se beneficiar de determinado tratamento, mas minimizar o número de pacientes submetidos a tratamentos desnecessários, priorizando assim, a qualidade de vida do paciente (Cassali et al., 2011).

2.3 Fisiopatologia da dor

2.3.1 Contextualização histórica

“A dor é uma emoção que vive no cérebro”. Esta, provavelmente, é a definição mais antiga de dor, e foi postulada por Platão, a cerca de 375 a.C (Hellebrekers, 2002a). No entanto, a experiência dolorosa é muito mais remota do que isso, pois é parte integrante da vida, encontrando-se presente desde o nascimento até a morte de cada indivíduo (Castelli, 2000).

Apesar da importância histórica, a dor foi negligenciada por muito tempo na Medicina Veterinária (Hellyer et al., 2007), do mesmo modo que o fez a anestesiologia humana em relação aos neonatos (Hellebrekers, 2002a; Hellyer et al., 2007). A resposta frente a um estímulo nocivo era considerada apenas um reflexo de proteção, determinado pelo sistema nervoso autônomo (Hellebrekers, 2002a).

O conceito atual de dor, proposto pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain*, IASP), refere-se a uma sensação ou experiência emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão (Merskey et al., 1979). A complexidade deste conceito decorre da própria fisiologia do processo que é resultado da experiência de cada indivíduo (Hellyer et al., 2007).

2.3.2 Nociceção

2.3.2.1 Conceito

O termo nociceção foi introduzido por Sherrington (1910) e compreende o processamento de um estímulo nocivo em níveis periférico e central, com consequências autonômicas (Merskey et al., 1979) e comportamentais, mas que não incluem, necessariamente, a experiência dolorosa (Sherrington, 1910; Loeser e Treede, 2008).

Trata-se de um processo fisiológico constituído por pelo menos quatro fases: transdução, transmissão, modulação e projeção (Loeser e Treede, 2008). De uma forma simplificada (Fig.

2), consiste em uma cadeia contendo três categorias de neurônios (Lamont et al., 2000). O neurônio de primeira ordem (neurônio primário), do tipo pseudounipolar, se ramifica em um processo periférico e um central. O processo periférico apresenta terminações nervosas livres altamente especializadas denominadas nociceptores (Loeser e Treede, 2008). Os corpos celulares estão localizados periféricamente, nos gânglios da raiz dorsal da medula ou nos gânglios dos nervos cranianos (Machado, 2003d). O processo central origina inúmeros ramos colaterais que terminam em sinapses com neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula (Lamont et al., 2000). Os neurônios de segunda ordem são responsáveis pela condução do estímulo até áreas supra-espinais, a partir das quais o estímulo é projetado até o córtex por meio de neurônios de terceira ordem (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). No entanto, as vias nociceptivas são muito mais complexas e envolvem, além da integração dos estímulos sensoriais, uma rede vasta de neurônios e mecanismos facilitatórios e inibitórios que resultam na percepção consciente da dor.

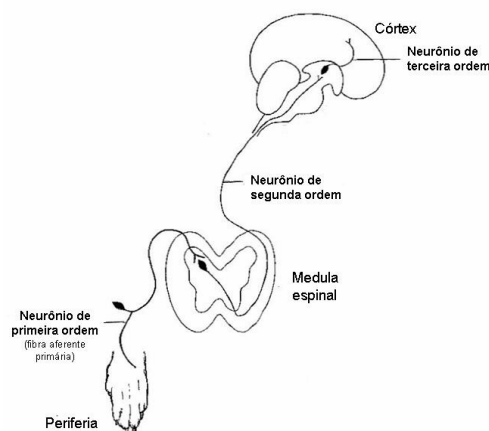


Figura 2 – Desenho esquemático representando, de forma simplificada, o processo de nociceção em uma cadeia de três neurônios: neurônio de primeira ordem (fibra aferente primária), neurônio de segunda ordem e neurônio de terceira ordem (adaptado de Lamont et al., 2000).

2.3.2.2 Transdução

A transdução representa a primeira fase da nocicepção e compreende a detecção de um estímulo nocivo pelos nociceptores com a consequente produção de um potencial de ação a ser conduzido pela fibra aferente primária (Lamont et al., 2000).

Assim como para qualquer receptor sensorial, existe uma especificidade quanto ao tipo e intensidade do estímulo, sendo necessário atingir limiares individuais para que ocorra a alteração do potencial de ação (Hellyer et al., 2007). Os nociceptores apresentam limiar consideravelmente mais alto do que termorreceptores e mecanorreceptores, e podem ser classificados pela modalidade do estímulo ambiental ao qual respondem ou são sensíveis – térmico, mecânico, químico ou elétrico.

A maioria dos nociceptores, no entanto, responde a mais de um desses estímulos, sendo designados polimodais (Lamont, 2008). Os nociceptores silenciosos compreendem uma categoria isolada e tornam-se sensíveis apenas em processos inflamatórios (Siddal e Cousins, 1995).

Diferente de outros receptores orgânicos, a ativação repetida e sustentada de nociceptores resulta na intensificação da resposta a estímulos subsequentes, potencializando a nocicepção (Lamont et al., 2000). Nesse ponto, existe também um mecanismo inibitório decorrente da liberação de β -endorfinas, que resulta na ativação de receptores anti-nociceptivos, com consequente atenuação do estímulo doloroso (Hellyer et al., 2007).

2.3.2.3 Transmissão

Os receptores sensoriais encontram-se acoplados a fibras aferentes primárias responsáveis pela transmissão do estímulo e classificadas conforme seu diâmetro, grau de mielinização e velocidade de condução (Lamont et al., 2000). Dessa forma, os neurônios sensoriais de primeira ordem podem ser agrupados em três grandes grupos: A β , A δ e C (Klaumann et al., 2008). As fibras A β são mielinizadas, apresentam grande diâmetro (>10 μ m) e alta velocidade de condução (30-70m/s). Encontram-se associadas apenas a mecanorreceptores, de baixo limiar, responsáveis por sensações inócuas como toque, pressão e

propriocepção (Le Bars et al., 2001; Hudspith et al., 2006). Fibras A δ e C podem estar associadas a mecanorreceptores, termorreceptores (temperatura) ou nociceptores (Le Bars et al., 2001). Aproximadamente 75% das fibras A δ apresentam, em suas terminações nervosas, receptores de baixo limiar, que respondem a estímulos inócuos, enquanto apenas 25% das fibras C estão acopladas a esse tipo de receptor (Le Bars et al., 2001; Millan, 2002). As fibras A δ , finamente mielinizadas e de diâmetro intermediário (2-6 μ m), permitem uma velocidade de condução intermediária (12-30m/s) (Le Bars et al., 2001; Hudspith et al., 2006). São responsáveis pela sinalização da “dor primária” (Lamont et al., 2000) ou “dor rápida”, descrita como uma sensação localizada e transitória semelhante a uma pontada. As fibras C não são mielinizadas e apresentam diâmetro pequeno (0,4-1,2 μ m), o que resulta em uma baixa velocidade de condução (0,5-3m/s) (Le Bars et al., 2001; Muir, 2002). Caso o estímulo nocivo persista por determinado período ou atinja determinada magnitude, há recrutamento das fibras C, mediando uma “dor secundária” ou “dor lenta” descrita como uma sensação difusa semelhante a uma queimação, mas que persiste além do término do estímulo doloroso (Lamont et al., 2000).

Fibras A δ e C estão distribuídas no periósteo, pele, subcutâneo, peritônio, pleura, osso subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendões, fáscia e vísceras, embora a concentração seja extremamente variável conforme a espécie e localização anatômica (Lamont et al., 2000).

Na fase de transmissão, o potencial de ação gerado nos nociceptores atinge os corpos celulares dos neurônios de primeira ordem e é conduzido, pelo processo axonal central, até a terminação nervosa (Hudspith et al., 2006). Nesse local ocorre a liberação de neurotransmissores como o glutamato e a substância P que atuam em receptores excitatórios presentes no sistema nervoso central (SNC) (Lamont et al., 2010). As fibras aferentes primárias da cabeça convergem para os gânglios sensoriais dos nervos cranianos trigêmeo, facial, glossofaríngeo e vago para então penetrarem no tronco cerebral (Machado, 2003d). Estas fibras chegam ao corno dorsal da medula através do trato espinal (Hellyer et al., 2007).

As fibras aferentes primárias que inervam o restante do corpo convergem, periféricamente, nos gânglios da raiz dorsal, para então penetrarem no corno dorsal da medula (Machado, 2003d).

2.3.2.4 Modulação e projeção

A modulação compreende o processamento inicial do estímulo nocivo na medula espinal, enquanto a projeção compreende a condução do estímulo para áreas supra-espinais por meio de neurônios de segunda ordem (Lamont et al., 2000).

Inúmeros neurotransmissores estão envolvidos na modulação da dor, com destaque para noradrenalina, acetilcolina, serotonina, óxido nítrico, β -endorfinas, ácido γ -aminobutírico (GABA), glicina, glutamato, aspartato, substância P, neuropeptídeo-Y, somatostatina, neurotensina, bombesina, colecistocinina, peptídeo intestinal vasoativo e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (Muir, 2002; Lamont, 2008). A ação destes neurotransmissores depende do tipo de receptor em que ocorre a ligação, com destaque para os receptores inibitórios de GABA e glicina e os receptores excitatórios para glutamato, como ácido α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e cainato (KAI) (Lamont, 2008). O glutamato e o aspartato interagem também com receptores excitatórios N-metil-D-aspartato (NMDA), cuja ativação é facilitada pela estimulação simultânea dos receptores AMPA e KAI (Lamont et al., 2000).

A distribuição dos corpos neuronais na substância cinzenta da medula espinal não é uniforme, o que permitiu uma divisão funcional em dez extratos ou lâminas (Rexed, 1964). O corno dorsal da medula, constituído por seis lâminas, recebe o estímulo nociceptivo transmitido pelos axônios aferentes primários, que interagem, de forma direta ou indireta, com três populações de células nervosas: interneurônios, neurônios proprioespinais e neurônios de projeção (Lamont, 2002).

Os interneurônios concentram-se na lâmina II do corno dorsal, mais precisamente na substância gelatinosa (*substantia gelatinosa*, SG) (Lamont et al., 2000). A ativação dos interneurônios por estímulos espinais ou supra-espinais (Machado,

2003a) resulta na liberação de neurotransmissores capazes de promover ação excitatória ou inibitória, de acordo com o tipo de receptor ativado (Lamont et al., 2000). O resultado é a modulação do estímulo nociceptivo.

A “Teoria do Portal da Dor”, postulada por Melzack e Wall (1965), introduziu o conceito de integração sensorial ao explicar a influência da estimulação cutânea tátil no alívio da dor e admitiu a interferência de interneurônios inibitórios na modulação do estímulo nociceptivo no SNC (Fig. 3). Considerando a velocidade de condução das fibras A β , estímulos inócuos chegam mais rapidamente ao corno dorsal da medula do que os estímulos nocivos, transmitidos pelas fibras A δ e C (Melzack e Wall, 1965, Le Bars et al., 2001). As fibras A β induzem a atividade de interneurônios que liberam neurotransmissores inibitórios, como as β -endorfinas, acetilcolina, óxido nítrico, GABA e glicina, resultando no bloqueio da transmissão da dor até que os neurotransmissores inibitórios sejam recaptados (Melzack e Wall, 1965; Lamont et al., 2000; Machado, 2003a; Hellyer et al., 2007). Da mesma forma, existem também interneurônios excitatórios, capazes de intensificar o estímulo doloroso a partir da liberação de glutamato, aspartato, substância P, neurotensina, colecistocinina, peptídeo intestinal vasoativo e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (Lamont et al., 2000).

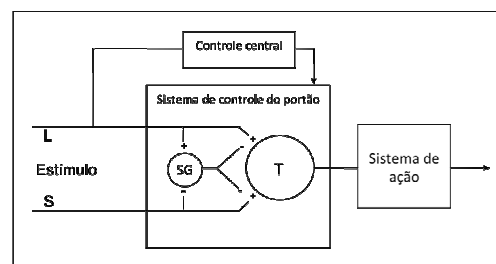


Figura 3 – Desenho esquemático da “Teoria do Portal da Dor” (adaptado de Melzack e Wall, 1965). As fibras nociceptivas A δ e C são representadas pela letra S (“small-diameter fibers”), enquanto as fibras sensitivas A β , pela letra L (“large-diameter fibers”). Os interneurônios inibitórios estão representados pela letra SG (“substantia gelatinosa”) e os neurônios medulares que recebem e transmitem o estímulo nociceptivo, pela letra T (“transmission”). Estimulação/inibição (+/-).

Os neurônios propriospinais estão envolvidos na integração de estímulos em diferentes locais e na atividade reflexa (Lamont et al., 2000). Já os neurônios de projeção são responsáveis pela condução do estímulo nociceptivo para áreas supra-espinais (Hellyer et al., 2007; Lamont, 2008). Podem ser classificados em três grupos: (1) neurônios nociceptivos específicos (*nociceptive-specific*, NS), ativados apenas por estímulos mecânicos e térmicos transmitidos pelas fibras Aδ e C; (2) neurônios dinâmicos de amplo alcance (*wide dynamic range*, WDR), que recebem, além de estímulos nociceptivos, estímulos inócuos transmitidos pelas fibras Aβ; e (3) neurônios complexos, que participam da integração da atividade aferente somática e visceral a partir de conexões polissinápticas (Lamont et al., 2000; Muir, 2002).

A informação acerca do dano tecidual é conduzida pelos neurônios de projeção por quatro vias principais: espinotalâmica, espinomesencefálica, espinocervical e espinohipotalâmica (Lamont et al., 2000).

A via espinotalâmica pode ser dividida filogeneticamente em neoespinotalâmica (lateral) e paleoespinotalâmica (medial) (Machado, 2003a). O feixe neoespinotalâmico é responsável pela projeção clássica da dor (Lamont et al., 2000). Neurônios NS, cujos corpos celulares concentram-se na lâmina I, emitem prolongamentos axonais que cruzam o plano mediano da medula pela substância branca, chegando ao funículo lateral do lado oposto, onde ocorre inflexão cranial, formando o trato espinotalâmico lateral (Machado, 2003a). Ao nível da ponte, as fibras desse trato se unem com as do espinotalâmico ventral para constituir o lemnisco espinal, que termina no tálamo (diencefalo), realizando sinapse com neurônios de terceira ordem (Lamont et al., 2000; Machado, 2003d). A via é somatotópica, de forma que a representação das diferentes partes do corpo pode ser identificada em seus núcleos e tratos com projeção na área cortical oposta (Machado, 2003a; Machado, 2003d). A via neoespinotalâmica é filogeneticamente mais recente e parece estar relacionada quase que exclusivamente com a projeção da “dor rápida”, bem localizada e transmitida pelas fibras Aδ (Machado, 2003d).

A via paleoespinotalâmica apresenta o trajeto interrompido na formação reticular (Machado, 2003d). Neurônios WDR, cujos corpos celulares encontram-se distribuídos nas lâminas V e VI (corno dorsal) e também na lâmina VII (corno ventral), emitem axônios que se dirigem ao funículo lateral do mesmo lado e do lado oposto, onde ocorre inflexão cranial, formando o trato espinoreticular (Lamont et al., 2000; Machado, 2003a). Este se une ao trato espinotalâmico lateral, mas termina na formação reticular, realizando sinapse com neurônios de terceira ordem para então serem conduzidos ao tálamo (Machado, 2003a). A via paleoespinotalâmica, filogeneticamente mais antiga, não apresenta organização somatotópica e é responsável pela projeção da “dor lenta”, difusa e transmitida pelas fibras C (Lamont et al., 2000; Machado, 2003d). Os neurônios WDR respondem também a estímulos inócuos transmitidos pelas fibras Aβ (Lamont et al., 2000; Le Bars et al., 2001). No entanto, sob condições inflamatórias, estas fibras podem sofrer reorientação, tornando-se aberrantes com liberação de neurotransmissores de ação excitatória como a substância P, intensificando o estímulo nocivo (Woolf, 1993; Backonja, 2003).

Estudos anatômicos comparativos demonstraram diferenças entre as espécies na densidade das fibras que constituem os tratos neoespinotalâmico e paleoespinotalâmico (Lamont et al., 2000). A maior densidade do trato medial dos animais domésticos sugere que a caracterização e localização do estímulo seja menos refinada nessas espécies, mas que o componente afetivo-motivacional possa ter maior influência (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

Na via espinomesencefálica, neurônios de projeção com origem nas lâminas I e V conduzem o estímulo nociceptivo contralateralmente até a substância cinzenta periaquedutal (*periaqueductal gray*, PAG), próximo à formação reticular (mesencefalo), e núcleos parabraquiais (ponte) (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). Os neurônios parabraquiais projetam-se em direção ao corpo amigdalóide (diencefalo), que representa um dos principais componentes do sistema límbico, e sugere a interferência de aspectos afetivo-motivacionais na percepção da dor (Lamont et al., 2000; Klaumann et al., 2008).

O trato espinocervical permite a projeção talâmica do estímulo nociceptivo a partir das lâminas III e IV (Lamont et al., 2000; Klaumann et al., 2008). O trato espino-hipotalâmico, por outro lado, compreende axônios provenientes das lâminas I, V e VIII, que se projetam diretamente no hipotálamo (diencefalo) (Klaumann et al., 2008).

2.3.3 Percepção dolorosa

A percepção dolorosa ocorre em múltiplas regiões supra-espinais e inclui a integração, o processamento e o reconhecimento das informações nociceptivas (Lamont et al., 2000). A existência de múltiplos alvos da informação sensorial nas regiões supra-espinais caracteriza, no homem, pelo menos três componentes da dor: discriminativo-sensorial, afetivo-emocional e cognitivo (Farina et al., 2003).

Após a fase de modulação, o estímulo nocivo é projetado, por diferentes vias neurológicas para o tálamo e hipotálamo (Lamont et al., 2000). No entanto, nas vias paleoespinal-talâmica e espinomesencefálica ocorre ativação inicial da PAG e formação reticular (Lamont et al., 2000; Klaumann et al., 2008). A formação reticular é uma agregação difusa de neurônios de tamanhos e tipos diferentes, sem distinção entre substância branca e cinzenta, mas separados por uma rede de fibras nervosas, que ocupa a parte central do tronco encefálico (Machado, 2003b). Apesar de existirem regiões circunscritas com funções especializadas, denominados núcleos da formação reticular, a interação entre os mesmos é essencial para que ocorra a atividade unificada do sistema reticular, com consequente integração da experiência dolorosa (Lamont et al., 2000).

A projeção da dor para os núcleos talâmicos laterais resulta na transmissão da informação ao córtex somestésico, responsável pelo componente discriminativo-sensorial da dor, que permite a identificação, localização e caracterização do estímulo nociceptivo (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

Diferente do que se pensava, os fenômenos emocionais ocorrem em áreas específicas do encéfalo (Lamont et al., 2000). Na face medial de cada hemisfério cerebral, observa-se um anel cortical contínuo, denominado lobo límbico (Machado, 2003c). No entanto, componentes

subcorticais do diencefalo também integram o sistema límbico, e incluem o corpo amigdalóide (amígdala), núcleos septais da área septal, núcleos mamilares do hipotálamo, núcleos ventrais do tálamo e núcleos habenulares do epitélamo (Lamont et al., 2000; Machado, 2003c). O sistema límbico compreende as áreas encefálicas responsáveis pela regulação dos processos emocionais e do sistema nervoso autônomo (Machado, 2003c). A projeção do estímulo nociceptivo para o hipotálamo – seja por intermédio da PAG ou diretamente pela via espino-hipotalâmica – ou para os núcleos talâmicos mediais permite a deflagração do componente afetivo-motivacional da dor, caracterizado por respostas comportamentais, emocionais, autonômicas e neuroendócrinas (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

As conexões entre as vias nociceptivas e o sistema límbico encontram-se amplamente descritas na neuroanatomia animal e apresentam desenvolvimento similar ao da espécie humana (Hellyer et al., 2007). A reação emocional negativa e o sofrimento fazem parte do componente afetivo-motivacional da dor, plenamente desenvolvido nos animais (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

O componente cognitivo, pouco desenvolvido nos animais, é gerado por funções corticais superiores e representa o resultado do condicionamento cultural e experiência de cada indivíduo (Hellyer et al., 2007).

O conhecimento acerca dos neurotransmissores e receptores que atuam em nível supra-espinhal ainda é escasso (Muir, 2002; Hudspeth et al., 2006). Os mediadores excitatórios incluem os aminoácidos glutamato e aspartato enquanto outras substâncias como acetilcolina, histamina, noradrenalina, serotonina, dopamina, GABA e glicina estão relacionadas à modulação descendente da dor, afetando, de forma geral, a excitabilidade do SNC (Lamont et al., 2000).

2.3.4 Modulação descendente

A percepção da dor provoca alterações na neurotransmissão supra-espinal de forma a desencadear um mecanismo modulatório descendente capaz de inibir ou facilitar a nocicepção (Lamont, 2008). Esse sistema (Fig. 4), extremamente complexo, inclui uma série de conexões envolvendo quatro estruturas principais no SNC: (1) estruturas tálamocorticais (córtex, corpo amigdalóide e hipotálamo); (2) mesencéfalo (PAG e núcleo do trato solitário); (3) ponte/bulbo (medula rostral ventromedial, núcleo parabraquial, núcleo dorsoreticular e núcleos noradrenérgicos); (4) medula espinal (corno dorsal) (Yoshimure e Furue, 2006).

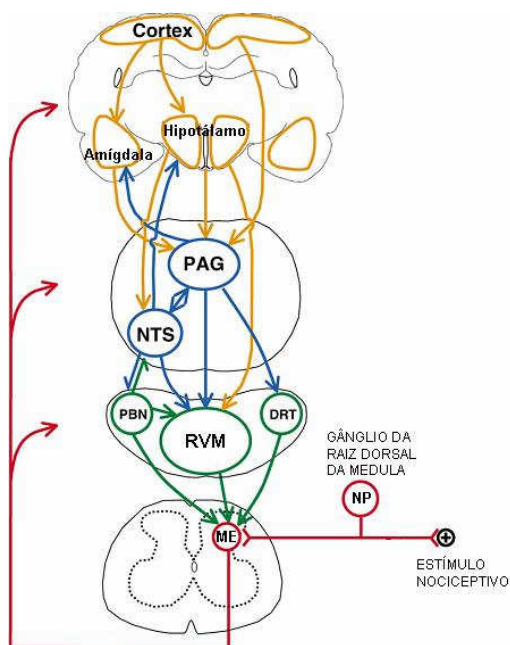


Figura 4 – Desenho esquemático relacionando as diferentes estruturas envolvidas na modulação descendente da dor (adaptado de Millan, 2002). Para simplificação não estão representadas as projeções diretas da substância cinzenta periaquedutal (PAG) e da amígdala para a medula espinal (ME). Núcleo do trato solitário (NTS), núcleo parabraquial (PBN), núcleo dorsoreticular (DRT), medula rostral ventromedial (RVM), neurônio primário (NP).

A ativação da PAG desencadeia um importante sistema de analgesia endógeno (Klaumann et al., 2008; Millan, 2002), devido a grande quantidade de receptores μ (OP3) nos neurônios pós-sinápticos e produção de peptídeos opióides endógenos - encefalinas, endorfinas e dinorfinas (Millan, 2002). A ativação da PAG por estímulo direto do córtex, corpo amigdalóide e hipotálamo (estimulados também pelo córtex), núcleo do trato solitário e pela própria medula espinal, resulta na liberação de opióides, que suprimem a transmissão gabaérgica inibitória no tronco encefálico com consequente ativação de neurônios serotoninérgicos e adrenérgicos das vias descendentes bulboespinais (Millan, 2002; Yoshimure e Furue, 2006). Da mesma forma, a presença de receptores canabinóides do tipo CB1 e a produção de endocanabinóides na formação reticular, em situações de estresse, resultam na inibição da transmissão gabaérgica (Millan, 2002).

Outros neurotransmissores produzidos pela PAG também participam da ativação de estruturas supra-espinais. A hiperpolarização das células no núcleo noradrenérgico A7 (*locus subceruleus*) pode ser mediada também pela substância P (Yoshimure e Furue, 2006), enquanto a liberação de glutamato, neurotensina e serotonina estão relacionados a neurotransmissão no núcleo do trato solitário, medula rostral ventromedial (células *off*) e núcleo dorsoreticular (*dorsal reticular nucleus*, DRT) com consequente ativação dessas estruturas (Lamont et al., 2000; Millan, 2002).

O núcleo do trato solitário (*nucleus tractus solitarius*, NTS) encontra-se reciprocamente conectado com o hipotálamo e núcleo parabraquial (*parabraquial nucleus*, PBN), mas estimula também a medula rostral ventromedial (células *off*). Encontra-se intimamente relacionado com o processamento das informações nociceptivas viscerais, uma vez que recebe estímulo direto do nervo vago (Millan, 2002).

A medula rostral ventromedial (*rostral ventromedial medulla*, RVM), inclui os núcleos magno da rafe, reticular gigantocelular (*nucleus reticularis gigantocellularis*, NRGC) e reticular paragigantocelular (*nucleus reticularis paragigantocellularis*, NRPGC). Nestes núcleos existem três tipos de neurônios que fazem projeções para o corno dorsal da medula, classificados de acordo com sua resposta ao estímulo nociceptivo (Randish e Ness, 2009). Durante o processo de nocicepção observa-se aumento da atividade das células *on*, o oposto ocorre nas células *off* e nenhuma alteração é exibida na atividade das células neutras. A ativação das células *on* resulta na facilitação da nocicepção e parece estar relacionada ao processo de sensibilização central (Millan, 2002; Lamont, 2008; Randich e Ness, 2009). No entanto, a hiperpolarização das células *off* por estímulo direto da PAG, NTS (ativado pela PAG, PBN e hipotálamo), PBN (ativado pelo NTS) e hipotálamo resulta na liberação de noradrenalina e serotonina que atuam no corno dorsal da medula (lâminas I, II e V) (Millan, 2002).

A medula espinal recebe estímulo descendente direto não só da RVM, mas também do NTS, núcleo dorsoreticular, núcleo parabraquial, corpo amigdalóide, núcleos noradrenérgicos e PAG (Millan, 2002). Opióides endógenos (encefalinas, endorfinas e dinorfinas), GABA e glicina promovem antinocicepção pré-sináptica, no corno dorsal da medula, ao inibir a liberação da substância P pela fibra aferente primária, e pós-sináptica, ao inibir os interneurônios excitatórios e estimular os interneurônios inibitórios (Lamont et al., 2000; Millan, 2002).

2.3.5 Efeitos sistêmicos da nocicepção

A dor é regida por um sistema fisiológico altamente controlado e dinâmico. A complexidade desse sistema sensorial decorre de pressão evolutiva para evitar lesões potenciais ou prevenir seu agravamento (Walters, 1994).

De acordo com Dennis e Melzack (1983) a dor desempenha, pelo menos, três funções biológicas importantes: alertar o indivíduo sobre a existência de danos teciduais reais; alertar o indivíduo de um estímulo potencialmente lesivo; e de alertar um grupo social sobre a existência de alguma ameaça. A indução de reflexos e comportamentos de proteção favorece outras

funções biológicas, como a própria regeneração dos tecidos (Le Bars et al., 2001). Nesse contexto a dor oferece uma função adaptativa, cujo objetivo final é otimizar a sobrevivência imediatamente após um estímulo nociceptivo (Dennis e Melzack, 1983).

No entanto, assim como para qualquer outra função biológica, o sistema fisiológico, responsável pela dor, pode ser afetado por processos patológicos (Le Bars et al., 2001). Nesses casos, os mecanismos protetores da dor são substituídos por um estado patológico altamente prejudicial ao paciente, e caracteriza uma condição clínica importante, que resulta em sofrimento, compromete a qualidade de vida e o bem-estar do paciente, além de provocar efeitos deletérios multissistêmicos graves (Page et al., 1993; Lamont et al., 2000; Robertson, 2002; Hellyer et al., 2007).

A simples estimulação de centros medulares responsáveis pela ventilação e circulação e a simples projeção do estímulo nociceptivo para centros hipotalâmicos e outras estruturas do sistema límbico, sem que ocorra, necessariamente, a percepção dolorosa, desencadeiam uma série de reflexos neuroendócrinos, segmentares e suprasegmentares (Sherrington, 1910; Hellyer et al., 2007; Loeser e Treede, 2008).

Isso inclui hiperventilação e aumento dos níveis do hormônio liberador de corticotrofina (*corticotrofin release hormone*, CRH) no hipotálamo, amígdala e *locus ceruleus* (núcleo A6 no tronco encefálico). O CRH atinge a hipófise pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário e estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (*adrenocorticotrophic hormone*, ACTH) e GH (Cunningham, 2004a). A ação do ACTH ocorre principalmente no córtex das glândulas adrenais com consequente liberação de cortisol, aldosterona e hormônios androgênicos. No entanto, o ACTH age também, embora de forma menos intensa, na medula adrenal, na qual provoca a liberação de noradrenalina, dopamina e adrenalina (Lamont et al., 2000; Cunningham, 2004b).

Respostas corticais e diencefálicas podem ocorrer e representam o componente afetivo-motivacional da dor, caracterizado por modificações no comportamento, aprendizado e memória (Hellyer et al., 2007). O estímulo nociceptivo sobre o sistema reticular ativador ascendente (SARA) projeta-se no córtex cerebral de forma a intensificar o estado de vigília do paciente (Machado, 2003b). Alterações psicológicas como ansiedade e medo podem ocorrer e acarretam em maior ativação do hipotálamo e do sistema nervoso simpático com consequente intensificação dos efeitos sistêmicos da dor (Hellyer et al., 2007).

Reflexos segmentares e suprasegmentares, associados ao aumento da liberação de catecolaminas ativam o sistema nervoso autônomo simpático (SNS) (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). Os efeitos imediatos do aumento do tônus simpático são a vasoconstrição e o aumento da frequência cardíaca (Lamont et al., 2000). Isso resulta em aumento da pressão arterial e da função miocárdica, com consequente aumento da taxa metabólica e consumo de oxigênio (Hellyer et al., 2007). A ativação do SNS provoca também midríase, sudorese, piloereção, aumento do tônus da musculatura esquelética e redução do tônus dos tratos gastrointestinal e urinário (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

A ativação do SNS diminui a liberação de insulina, mas induz a secreção de glucagon cujos efeitos encontram-se, principalmente, no metabolismo hepático (Cunningham, 2004b). O glucagon aumenta a produção de adenosina monofosfato cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) no fígado, que provoca a redução da síntese de glicogênio, aumento da glicogenólise e gliconeogênese (Cunningham, 2004b; Hellyer et al., 2007). A deficiência de insulina (Hellyer et al., 2007) promove aumento da lipólise, com consequente aumento dos níveis de ácidos graxos livres no sangue. Os ácidos graxos são oxidados pelo fígado até a formação de corpos cetônicos, que representam ânions ácidos, capazes de produzir acidose pela depleção dos íons bicarbonato. O GH, também aumentado em resposta à dor, desempenha ação sinérgica com o glucagon no metabolismo de carboidratos e lipídios (Cunningham, 2004b).

Os elevados níveis de aldosterona favorecem a excreção de potássio, mas promovem o aumento da reabsorção renal de água e sódio, com consequente redução da taxa de filtração glomerular (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

O aumento dos níveis plasmáticos de cortisol promove efeito catabólico importante no fígado, músculos e tecido adiposo (Cunningham, 2004b). Ocorre aumento da gliconeogênese e da degradação de lipídios e proteínas (Lamont et al., 2000). O cortisol, juntamente com as catecolaminas, promove também um aumento da resistência periférica à insulina (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). O resultado é o estabelecimento de um estado hipermetabólico caracterizado por hiperglicemia, aumento das reservas de glicogênio hepático e aumento da excreção urinária de nitrogênio (Cunningham, 2004b; Hellyer et al., 2007).

O cortisol promove a estabilização das membranas lisossomais, o que previne a ativação da fosfolipase A₂. Dessa forma, ocorre bloqueio do metabolismo do ácido aracdônico e da formação de mediadores inflamatórios importantes. O resultado é a supressão da resposta inflamatória com comprometimento da dilatação capilar e deposição de fibrina, com consequente retardo da cicatrização tecidual (Cunningham, 2004b).

A resposta fisiológica ao estresse, mediada pelo cortisol, pode ser detectada no leucograma devido a alterações em vários tipos celulares (Weiser, 2007). Os corticosteróides podem provocar aumento dos neutrófilos e desvio nuclear para a direita (hipersegmentação) devido ao aumento da permanência dessas células na circulação, associada à redução da marginalização e migração das células para os tecidos, conforme relatado por Raskin et al., 2004; Weiser, 2007; Stockham e Scott, 2011a. Pode ocorrer também lise intravascular de eosinófilos e linfócitos, com redução desses tipos celulares (Raskin et al., 2004; Stockham e Scott, 2011a). A ocorrência de monocitose é variável no cão (Raskin et al., 2004; Weiser, 2007) e encontra-se associada ao aumento da permanência dos monócitos na circulação.

Page et al. (1993) sugerem que a supressão dos linfócitos NK em pacientes oncológicos com dor pós-operatória encontra-se associada ao aumento da colonização de sítios metastáticos. Em seu estudo, Page et al. (1993) demonstraram que ratos com câncer submetidos a tratamento analgésico têm 80% menos chance de desenvolver metástases.

O cortisol inibe também a atividade da vasopressina nos túbulos distais, além de aumentar a filtração glomerular. A consequência é o aumento da produção de urina, acompanhada de polidipsia (Cunningham, 2004b). No estômago, o cortisol pode aumentar a secreção de ácido clorídrico, o que justifica o aumento da toxicidade gastrointestinal aos anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes com dor (Lamont et al., 2000; Cunningham, 2004b; Hall, 2004).

A resposta ao estresse, promovida pela nocicepção, é uma adaptação evolutiva desenvolvida com o objetivo de otimizar a taxa de sobrevivência imediatamente após uma injúria (Lamont et al., 2000). Respostas similares também foram identificadas durante a anestesia geral sem cirurgia, como um mecanismo protetor, na tentativa de reverter a depressão do SNC (Hellyer et al., 2007). No entanto, a persistência destes sintomas é deletéria e contribui para a morbidade do paciente (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). As respostas neuroendócrinas desencadeadas podem ser suficientes para iniciar e manter um estado de choque (Lamont et al., 2000). Por outro lado, em pacientes com dor crônica, o eixo neuroendócrino pode ser suprimido para poupar o organismo de seus efeitos deletérios (Hellyer et al., 2007). Os resultados da supressão desse eixo podem ser catastróficos, a exemplo da inibição da glândula adrenal pelo etomidato, associada ao aumento da taxa de mortalidade, durante a anestesia de pacientes críticos (Bergen e Smith, 1997).

2.3.6 Hipersensibilização

O fenômeno de hipersensibilização decorre de alterações na função do sistema nervoso devido à capacidade de adaptação do mesmo, denominada plasticidade (Lamont et al., 2000).

A sensibilização periférica está relacionada a alterações no limiar de ativação dos nociceptores sob determinadas condições. De uma forma geral, todo estímulo nociceptivo, por mais brando que seja, encontra-se associado com certa inflamação local (Lamont et al., 2000). Células lesadas e fibras aferentes primárias liberam uma grande quantidade de mediadores químicos como substância P, neuroquinina A e peptídeo relacionado ao gene de calcitonina (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). Além de promover efeitos excitatórios diretos nas fibras simpáticas, esses mediadores provocam vasodilatação com extravazamento de proteínas plasmáticas e recrutamento de células inflamatórias (Hudspith et al., 2006). Mastócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas contribuem para a formação de uma sopa inflamatória que inclui diversos mediadores inflamatórios, como íons de hidrogênio e potássio, noradrenalina, bradicinina, histamina, serotonina, óxido nítrico, citocinas e produtos do ácido aracdônico (Lamont et al., 2000). Estes mediadores apresentam ação sinérgica e resultam em drástica redução dos limiares de ativação dos nociceptores acoplados as fibras Aδ e C, facilitando a primeira etapa da nocicepção, a transdução do sinal (Lamont et al., 2000; Hudspith et al., 2006). Nociceptores silenciosos, acoplados às fibras C, demonstram alto limiar, mesmo sob estímulos extremos, mas respondem vigorosamente sob condições inflamatórias e contribuem, portanto, de forma definitiva para o desenvolvimento da sensibilização periférica (Muir, 2002). A manifestação clínica deste fenômeno é a hiperestesia primária, ou seja, um aumento da resposta local a estímulos nociceptivos térmicos e mecânicos (Hudspith et al., 2006).

A sensibilização central está relacionada ao aumento da resposta dos neurônios excitatórios no corno dorsal da medula (Lamont et al., 2000). A ativação repetida e sustentada dos nociceptores, mesmo que sob estímulos de baixa frequência, resulta na somatória dos potenciais de ação gerados, principalmente naqueles gerados pelas fibras C, o que proporciona despolarização neuronal crescente e duradoura com liberação prolongada de glutamato (Muir, 2002; Hudspith et al., 2006). A ativação dos receptores AMPA e KAI pelo glutamato evocam um potencial sináptico rápido ao modificar a estrutura dos receptores NMDA de forma a aumentar sua sensibilidade ao glutamato (Lamont et al., 2000; Hudspith et al., 2006). A ativação dos receptores NMDA nos neurônios de segunda ordem do corno dorsal da medula remove íons magnésio, com consequente abertura dos canais iônicos associados ao receptor, permitindo o influxo de cálcio e sódio e intensificação da despolarização (Lamont et al., 2000). Taquicininas, como substância P e neurocinina A, liberadas sob condições inflamatórias, ligam-se a receptores NK1 e NK2 com consequente ativação da proteína-quinase C que, por sua vez, modifica a estrutura dos receptores NMDA, aumentando também sua sensibilidade ao glutamato (Lamont et al., 2000; Hudspith et al., 2006). Dessa forma, estímulos nociceptivos brandos resultam em uma resposta álgica clinicamente superior ao esperado, de forma semelhante ao que ocorre na hiperestesia primária (sensibilização periférica), mas justificada em nível central, e denominada hiperestesia secundária (Merskey et al., 1979; Loeser e Treede, 2008).

A sensibilização central também provoca alterações nos neurônios WDR no corno dorsal da medula, que passam a responder de forma exacerbada ou anormal aos estímulos inócuos aferentes conduzidos pelas fibras A β (Lamont et al., 2000). Essas fibras podem sofrer ainda um processo de reorientação, conhecido como brotamento, que resulta na ocupação aberrante da substância gelatinosa da medula espinal e participação ativa na nocicepção (Hudspith et al., 2006). Dessa forma, estímulos inócuos, que eram incapazes de ativar nociceptores, tornam-se dolorosos, em um fenômeno conhecido como alodinia (Loeser e Treede, 2008).

2.4. Classificação da dor

A complexidade da fisiopatogenia da dor resulta em uma classificação extremamente variável e também complexa que considera, além das consequências fisiológicas da dor, a duração e origem dessa experiência.

A dor fisiológica é aquela transitória e sem importância clínica, na qual ainda não existe um dano tecidual real (Hellebrekers, 2002b). Representa um fenômeno protetor, raro e de difícil reconhecimento (Lamont et al., 2000). A dor patológica ou clínica, por outro lado, é acompanhada de dano tecidual com alterações dinâmicas no sistema nervoso periférico e central (Lamont et al., 2000; Hellebrekers, 2002b).

As classificações que se seguem consideram apenas a dor patológica. A partir de uma perspectiva temporal, pode-se classificar a dor quanto a sua duração em aguda e crônica (Lamont et al., 2000).

A dor aguda se desenvolve imediatamente após um trauma tecidual ou inflamação e tem, como exemplo clássico, a dor pós-operatória em cirurgias. A sensibilização da área lesada e tecidos próximos a qualquer estímulo externo pode ser considerada uma adaptação biológica, pois minimiza intervenções no processo cicatricial (Lamont et al., 2000; Hellebrekers, 2002b). No entanto, a dor aguda não apresenta função protetora, como a dor fisiológica, e deve ser tratada adequadamente.

A dor crônica, secundária a uma doença ou lesão, é definida arbitrariamente como aquela que persiste por mais de três a seis meses (Garcia e Altman, 1997) ou que persiste por mais tempo que o curso da doença (Merskey, 1979). Pode ser resultado de um estímulo nociceptivo sustentado, como em processos inflamatórios crônicos, com destaque para o câncer e alterações osteoartriticas, ou autônoma, sem relação temporal com a causa inicial (Lamont et al., 2000; Yazbek, 2008). A resposta à dor crônica geralmente é exagerada em duração e/ou amplitude, e não apresenta qualquer função adaptativa ou vantagem ao paciente. Enquanto a dor aguda é considerada como um sintoma, a dor crônica caracteriza uma doença por si só e contribui de forma definitiva para a morbidade do paciente (Maticic et al., 2010).

De acordo com a localização da lesão a dor pode ser classificada como somática, visceral ou neuropática (Lamont et al., 2000). Os mecanismos neurológicos envolvidos na resposta nociceptiva são extremamente variáveis conforme o tipo tecidual, mas um paciente pode experimentar, de forma simultânea, mais de um tipo de dor, denominada dor mista (Hellyer et al., 2007; Yazbek, 2008).

A dor somática é resultante da ativação de nociceptores presentes no periósteo, pele, tecido subcutâneo, osso subcondral, cápsulas articulares, vasos sanguíneos, músculos, tendões e fâscias musculares, com consequente transmissão por fibras A δ e C (Regan e Peng, 2000). A dor somática é contínua, facilmente localizada e piora com movimentação ou toque da área afetada devido ao fenômeno de hipersensibilização periférica e central (Yazbek, 2008).

A dor visceral possui características clínicas peculiares. Resulta da ativação de nociceptores quando há estiramento, distensão ou necrose de órgãos ocos ou da cápsula e regiões adjacentes de vísceras sólidas como pulmão, fígado, baço e rins (Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). Em órgãos ocos, o exemplo clássico é o trato gastrointestinal, no qual é possível observar uma grande concentração de nociceptores silenciosos, particularmente sensíveis a torção, tração, dilatação, contração ou isquemia e inflamação da mucosa (Lamont et al., 2000; Yazbek, 2008). A transmissão da dor visceral é realizada principalmente pelas fibras C e trato paleoespinotalâmico (Lamont et al., 2000), o que caracteriza uma dor difusa, intermitente e de difícil controle, mesmo em repouso, muitas vezes associada a náuseas e vômitos (Yazbek, 2008). A dor referida é um fenômeno marcante na dor visceral, embora possa ocorrer também em processos nociceptivos de origem somática (Cadden e Orchardson, 2001). Consiste na projeção da dor com consequente sensibilização da pele e outras estruturas somáticas fora da raiz nervosa (Lamont et al., 2000). A projeção da dor segue um padrão segmentar de dermatomo, cuja origem embrionária geralmente é comum ou próxima (Cadden e Orchardson, 2001).

A dor neuropática, por sua vez, não envolve a estimulação de nociceptores, mas lesão direta no sistema nervoso central ou periférico (Yazbek, 2008). Lesões em fibras aferentes provocam despolarização neuronal de duração prolongada que culmina com o aumento da sensibilidade dos receptores NMDA ao glutamato, com consequente hipersensibilização secundária (Lamont et al., 2000). Após determinado tempo, ocorre despolarização neuronal ectópica decorrente do desenvolvimento de conexões periféricas aberrantes originárias de axônios e corpos celulares colaterais de diferentes tipos de fibras sensoriais, com recrutamento, inclusive fibras A β (Woolf, 1993; Backonja, 2003). Além disso, ocorre também inibição do sistema de analgesia endógeno (Backonja, 2003). Este tipo de dor caracteriza-se por hipersesestesia secundária e alodinia, sendo descrita por humanos como uma sensação de queimação e formigamento (Regan e Peng, 2000; Backonja, 2003). Em Medicina Veterinária, pode-se observar lambedura excessiva, automutilação e mordiscamento (Yazbek, 2008).

A dor pode ser classificada ainda de acordo com a sua intensidade em leve, moderada e grave, embora essa classificação possa ser altamente subjetiva, especialmente na Medicina Veterinária, na qual torna-se imperativo o desenvolvimento de métodos e protocolos padronizados para reconhecimento, mensuração e tratamento da dor (Yazbek, 2008).

2.5 Avaliação da dor em pequenos animais

Assim como ocorre na Medicina Humana, a identificação da nocicepção no paciente veterinário é fundamental para a instituição de um tratamento adequado. Este se torna imperativo ao considerarmos as consequências sistêmicas da dor, que comprometem a saúde e o bem-estar do animal (Malm et al., 2005b; Hardie, 2002; Hellyer et al., 2007).

Dessa forma, com o objetivo de identificar a dor nos animais de companhia, indicadores objetivos e subjetivos têm sido utilizados, no entanto, padronizações rigorosas são necessárias para se aferir, com confiabilidade, a gravidade do processo (Paddleford, 2001; Hardie, 2002; Brondani et al., 2011).

Inicialmente, deve-se considerar que a experiência dolorosa é semelhante nos animais e nos seres humanos e que, por analogia, qualquer procedimento ou lesão capaz de infligir dor no homem, é também nociva ao paciente veterinário (Hardie, 2002), conforme disposto no Quadro 3 para os procedimentos clínicos e cirúrgicos mais frequentemente realizados em cães e gatos.

Apesar dos problemas éticos relacionados à pesquisa, existem inúmeros testes experimentais que podem ser utilizados para o estudo da nocicepção em animais conscientes (Le Bars et al., 2001). Os testes são objetivos e quantificáveis, pois se baseiam no tempo de resposta a um estímulo doloroso agudo, seja esse estímulo mecânico, térmico, elétrico ou químico (Le Bars et al., 2001; Valadão et al., 2002). Os testes mecânicos e térmicos, com destaque para os testes da placa quente (*“hot plate”*) e de retirada da cauda (*“tail-flick”*) se destacam por serem menos invasivos e apresentarem maior reprodutibilidade (Le Bars et al., 2001).

Esses testes experimentais são excelentes para a comparação da eficácia de fármacos analgésicos em animais de laboratório, mas são extremamente limitados para aplicação na rotina e clínica médica de pequenos animais para a avaliação, controle e tratamento da dor (Le Bars et al., 2001; Hardie, 2002).

O teste mecânico produzido a partir dos filamentos de von Frey, no entanto, mostrou-se confiável para a quantificação da hiperalgesia pós-operatória em homens (Pedersen et al., 1998), roedores (Brennan et al., 1996) e cães (Pohl et al., 2011), permitindo a avaliação da dor pós-operatória com precisão (Valadão et al., 2002). O dispositivo de von Frey é composto por vinte e um filamentos de nylon de diferentes diâmetros, fixados em uma placa de acrílico. A aplicação de filamentos progressivamente mais calibrosos próximo à área lesada resulta em uma resposta nociceptiva provocada pela pressão exercida pelas hastes, com posterior transformação em parâmetros de força mensuráveis (Pedersen et al., 1998).

Quadro 3 – Intensidade da dor esperada para determinados procedimentos clínicos e cirúrgicos.

Intensidade da dor	Procedimentos clínicos e cirúrgicos
Dor ausente ou mínima	Procedimentos simples como tricotomia, contenção física, remoção de suturas e troca de curativos.
Dor leve	Procedimentos invasivos como cateterização urinária e limpeza do conduto auditivo; cirurgias simples como tartarectomia, drenagem de abscessos e debridamento de feridas.
Dor moderada	Cirurgias de médio porte como suculectomia perianal, remoção de tumores cutâneos, cistotomia, extração dentária, orquiectomia, ovariohisterectomia, cesareanas e sutura de feridas extensas.
Dor intensa	Cirurgias de grande porte como ablação do canal auditivo, laparotomias, toracotomias, redução de fraturas, amputação de membros e laminectomias.

Adaptado de Mitch e Hellyer (2002).

Na clínica de pequenos animais, situações dolorosas e estressantes podem alterar a secreção dos hormônios hipofisários que regulam diretamente as funções relacionadas ao bem-estar do animal (Malm et al., 2005b). A estimulação das glândulas adrenais pelo hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), independente da ocorrência da percepção dolorosa, resulta em liberação de corticosteróides e catecolaminas que podem ser dosados no soro e no plasma, respectivamente (Hellyer et al., 2007).

O cortisol é um parâmetro consistente para avaliação da resposta neuroendócrina ao estresse cirúrgico em cães (Mastrocinque e Fantoni, 2003; Malm et al., 2005b) e gatos (Smith et al., 1999), no entanto, este parâmetro nem sempre se correlaciona com outros métodos de avaliação nociceptiva (Hellyer et al., 2007). O cortisol apresenta um padrão de resposta rápido, com elevações significativas em um minuto após exposição ao agente (Knol et al., 1992), sendo esperadas nas primeiras 12 a 36 horas após o trauma cirúrgico (Bush et al., 1991), com alterações mais evidentes após 90 minutos do início da cirurgia (Church et al., 1994). Fox et al. (1998) verificaram que a concentração de cortisol tendeu à normalidade entre cinco e 24 horas após a cirurgia em cadelas submetidas à ovariossalpingo-histerectomia, com tratamento analgésico adequado. O cortisol provoca alterações marcantes nos leucócitos, com a determinação de um leucograma de estresse caracterizado por neutrofilia, linfopenia, eosinopenia e monocitose (Stockham e Scott, 2011).

A mensuração de catecolaminas representa outro parâmetro objetivo para a avaliação da hiperalgesia pós-cirúrgica em cães, com destaque para as elevações nos níveis de epinefrina, liberadas pelas glândulas adrenais (Rawlings et al., 1989). Nos gatos, alterações mais significativas ocorreram na concentração de norepinefrina, produzida por terminações nervosas situadas nos vasos sanguíneos (Lin et al., 1993). Deve-se proceder de forma criteriosa para a dosagem das aminas plasmáticas, pois apresentam meia-vida curta e são extremamente termolábeis (Rawlings et al., 1989).

Os corticosteróides e catecolaminas alteram o metabolismo da glicose, resultando no estabelecimento de um estado hipermetabólico caracterizado pelo aumento da glicemia (Hellyer et al., 2007), com resultados inconstantes na literatura (Smith et al., 1999; Maticic et al., 2010).

A ativação simpatoadrenal resulta em aumento da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura corporal, podendo ocorrer midríase e palidez das membranas mucosas, que também podem ser avaliados (Paddleford, 2001; Lamont, 2002). Esses parâmetros, juntamente às dosagens de cortisol, catecolaminas e glicose devem, sempre que possível, ser incluídos nas avaliações objetivas de nocicepção em animais submetidos à traumas agudos.

Apesar da avaliação objetiva, todos os indicadores fisiológicos são influenciados por outros fatores como estresse, ansiedade e, no caso da glicemia, a própria lesão tecidual, com aplicação limitada se utilizados isoladamente, mas extremamente úteis quando associados à alterações comportamentais e escalas de avaliação nociceptivas (Dobromylskyj et al., 2000; Hellyer et al., 2007; Brondani et al., 2011).

As alterações comportamentais são consideradas indicadores subjetivos de dor, pois dependem de uma série de fatores, que incluem a espécie animal estudada, fatores genéticos dentro da espécie, sexo, peso corporal, existência de condicionamento prévio, dominância social do animal, saúde geral do paciente e condições inerentes ao meio ambiente e ao avaliador no momento da observação (Hardie, 2002; Hellyer et al., 2007; Brondani et al., 2011).

A dor é uma experiência individual, sendo impossível prever o quanto dessa experiência será traduzida em um comportamento observável e mensurável (Hardie, 2002).

O Quadro 4 reúne as principais alterações comportamentais relatadas em cães e gatos por Mathews (2000), Hardie et al. (2002), Lamont (2002), Malm et al. (2005a) e Brondani et al. (2011).

Enquanto os felinos apresentam comportamentos de dor extremamente sutis (Lamont, 2002; Brondani et al., 2011), cães com dor aguda podem manifestar carência, aumento ou redução do nível de atividade, indiferença ao meio ambiente, andar desanimado ou tenso, inquietação, agitação, tentativas de fuga, vocalização (geralmente interrompida quando o animal é confortado), tremores, submissão, desconfiança ou agressividade (Mathews 2000, Hardie 2002; Malm et al., 2005a). Podem proteger a parte do corpo que está dolorida e assumir posturas anormais com cabeça baixa,

dorso arqueado (cifose), posição de “prece” ou relutância em deitar-se, permanecendo sentado durante várias horas (Hardie, 2002; Malm et al., 2005a). Hardie (2002) relata a necessidade de uma experiência extremamente dolorosa para que os comportamentos mais óbvios apareçam.

Segundo relatos de Haskins (1992) e Malm et al. (2005a), animais com dor aguda podem apresentar aumento do tônus da musculatura abdominal e tentar proteger a área acometida. Dependendo da intensidade da dor, desconforto ou estresse momentâneo do animal, a palpação do sítio cirúrgico pode provocar diferentes reações, como olhar atento, tensão abdominal, evasão do estímulo, vocalização e tentativa de morder o examinador (Haskins, 1992; Dobromylskyj et al., 2000; Hardie, 2002; Malm et al., 2005a; Hellyer et al., 2007).

Quadro 4 – Principais comportamentos sugestivos de dor aguda identificados em cães e gatos.

Alterações comportamentais	Cão	Gato
Temperamento	Submissão, desconfiança ou agressividade.	Submissão, desconfiança ou agressividade.
	Aumento (carência) ou diminuição da interação social.	Diminuição da interação social.
Nível de atividade	Diminuído ou aumentado.	Diminuído.
	Pode permanecer em decúbito ou sentado por várias horas,	Tentativa de esconder a parte do corpo que está dolorida.
Postura	assumir posição de prece ou permanecer com o dorso arqueado (cifose).	Pode permanecer sentado ou com o dorso arqueado (cifose) por várias horas.
	Raramente protege a parte do corpo que está dolorida.	
Movimentação	Claudicação ou rigidez.	Relutância em se movimentar.
	Relutância em se movimentar.	
	Frequente, lamúrias, ganidos, gemidos, choros e rosnados.	Rara.
Vocalização	Geralmente a vocalização é interrompida quando o animal é confortado.	Pode apresentar som ronronante constante, lamúrias e choros em caso de dor intensa, rosnados ou chiados (sopro sibilante) quando manipulado.
	Pode rosnar quando manipulado.	Depressão. Redução do apetite.
	Lambadura da área dolorida.	Lambadura incessante da área dolorida.
Outras alterações	Pode apresentar tremores e respiração ofegante, além de carência (busca por atenção) excessiva.	Tentativa de se esconder em lugares fechados e escuros. Ausência de auto-limpeza. Pode apresentar dissociação do ambiente em caso de dor intensa.

Adaptado de Mathews (2000), Hardie (2002), Lamont (2002), Malm et al. (2005a) e Brondani et al. (2011).

De acordo com os trabalhos de Hellyer e Gaynor (1998) e Malm et al. (2005), a vocalização é um dos indicadores subjetivos mais utilizados para avaliação de dor pós-operatória, sendo muito mais frequente nos cães do que nos gatos (Mathews, 2000; Brondani et al., 2011). Gatos com dor excessiva podem produzir, de forma constante, som ronronante e, em casos de dor excessiva, podem expressar lamúrias e choros, enquanto nos cães, manifestações como ganidos e gemidos possam ocorrer, além das lamúrias e choros, sob estímulos nociceptivos de intensidade variável (Hellyer e Gaynor, 1998; Mathews, 2000; Malm et al., 2005a). Ambas as espécies podem assumir comportamentos agressivos e rosnar quando alguém se aproxima ou quando são manipulados (Hardie, 2002). A vocalização pode ser constante, intermitente ou ocorrer somente após manipulação do paciente, além de poder ser interrompida ou não quando o paciente é confortado (Mathews, 2000; Malm et al., 2005a). No entanto, segundo Mathews (2000), animais com dor não precisam, necessariamente, manifestar vocalização. Assim como qualquer outro indicador de nociceção ou dor, é importante a inclusão de um conjunto de sinais comportamentais para sugerir uma condição dolorosa (Dobromylskyj et al. 2000, Hellyer et al. 2007).

A subjetividade das avaliações comportamentais exige a utilização de escalas numéricas que quantifiquem a dor por meio de escores. A escala visual analógica (EVA), disposta na Fig. 5, é um sistema de pontuação semi-objetivo utilizado para quantificar a intensidade da dor (Mathews, 2000). A EVA baseia-se numa linha reta de 100mm de comprimento que descreve a intensidade dolorosa do paciente de acordo com o ponto marcado na escala e posteriormente medido com uma régua numérica, sendo que as duas extremidades, zero e 100mm, representam, respectivamente, a ausência de dor ou a maior dor possível (Mastroncique e Fantoni, 2003).



Figura 5 – Escala visual analógica baseada em uma linha reta de 100mm, sendo 0mm a ausência de dor e 100mm a maior dor possível (adaptado de Mitch e Hellyer, 2002).

Tradicionalmente utilizada na Medicina, a EVA mostra-se limitada para utilização em animais, uma vez que sua precisão é prejudicada pela variabilidade entre observadores (Holton et al., 1998). Por essa razão, foram desenvolvidas inúmeras escalas compostas (Hardie, 2002).

A Escala Composta de Dor de Glasgow, disposta no Quadro 5 é, provavelmente, a escala validada mais confiável para utilização em cães, sendo desenvolvida a partir de uma lista dos comportamentos mais comuns associados a dor segundo 69 cirurgiões veterinários (Holton et al., 1998; Mitch e Hellyer, 2002).

As escalas desenvolvidas na Universidade do Colorado para a avaliação da dor aguda em cães e gatos (Fig. 6 e 7) são extremamente convenientes e de fácil aplicação, no entanto, carecem estudos que permitam sua validação (Mitch e Hellyer, 2002; Hellyer et al., 2006).

Apesar de ainda não terem sido validadas, escalas multivariadas, construídas a partir da associação de indicadores objetivos e subjetivos, têm sido propostas para diferentes situações. Em uma tentativa de validação rigorosa, Firth e Haldane (1999) desenvolveram a Escala de Dor da Universidade de Melbourne incluindo indicadores objetivos e subjetivos, conforme demonstrado no Quadro 6. A escala permitiu diferenciar os cães que foram submetidos à cirurgia daqueles que foram apenas anestesiados, com excelente concordância entre os avaliadores quanto à contagem da população inteira, mas com diferenças individuais que chegaram até 4,5 pontos. Malm et al. (2005a) desenvolveu uma escala de evolução nociceptiva (Quadro 7) que, embora não tenha sido validada, foi utilizada em animais submetidos à ovariossalpingo-histerectomia pelas abordagens aberta e laparoscópica, com evidências de diferenças entre os dois grupos.

Quadro 5 – Escala Composta de Dor de Glasgow baseada em quatro situações (A-D) e seis descrições (I-VI).

A. Observação do animal no canil.**(I) O cão está:**

- 0 Quieto
- 1 Chorando ou choramingando
- 2 Gemendo
- 3 Gritando

(II) Em relação à ferida cirúrgica ou área dolorida o cão está:

- 0 Ignorando qualquer ferida ou área dolorida
- 1 Olhando para ferida ou área dolorida
- 2 Lambendo a ferida ou área dolorida
- 3 Coçando a ferida ou área dolorida
- 4 Mordendo a ferida ou área dolorida

B. Passeio com guia fora do canil (se possível)**(III) Ao se levantar ou andar o cão está:**

- 0 Normal
- 1 Claudica
- 2 Devagar ou relutante
- 3 Duro
- 4 Se recusa a se movimentar

C. Aplicação de pressão leve em uma área de cinco centímetros ao redor da ferida cirúrgica ou área dolorida (se existente, incluindo abdômen)**(IV) O cão:**

- 0 Não faz nada
- 1 Olha ao redor
- 2 Foge
- 3 Rosna ou protege a área
- 4 Tenta morder
- 5 Chora

D. Avaliação geral do paciente**(V) O cão está:**

- 0 Feliz e contente ou feliz e animado
- 1 Quieto
- 2 Indiferente ou não-responsivo ao ambiente
- 3 Nervoso ou ansioso ou medroso
- 4 Deprimido ou não-resposivo à estimulação

(VI) O cão está:

- 0 Confortável
- 1 Sem posição
- 2 Inquieto
- 3 Arqueado ou tenso
- 4 Rígido

Escore de zero a 24, resultante do somatório de todas as descrições realizadas (mínimo quatro). Quanto maior a pontuação maior a dor pós-operatória. Adaptado de Mitch e Hellyer (2002).

		Psicológico e comportamental	Resposta à palpação	Tensão
0		Descansando confortável Feliz e contente Não interfere na ferida Interessado ou curioso sobre o ambiente	Sem sensibilidade à palpação da ferida ou palpação em qualquer lugar	Mínima
1		Contente ou discretamente inquieto Distrai facilmente pelo ambiente	Reage a palpação da ferida ou outra parte do corpo, olhando para o local, fugindo ou chorando	Leve
2		Olha desconfortável quando em repouso Pode chorar, lamber ou coçar a ferida sozinho Orelhas caídas, expressão facial preocupada Não quer interagir, mas fica olhando ao redor	Foge, chora, protege ou se afasta	Leve a moderada
3		Inquieto, chorando, gemendo, mordendo a ferida sozinho Guarda ou protege a ferida mudando a distribuição de peso do corpo Pode relutar em mover todo ou parte do corpo	Pode ser sutil (mexe olho ou ↑FR) se estiver sentindo muita dor ou for estóico Pode ser exagerado, como choro agudo, mordida ou tentativa ou fuge	Moderada
4		Gemendo ou gritando constantemente sozinho Pode morder a ferida, mas reluta em se mover Potencialmente não responsivo ao ambiente Dificuldade de se distrair da dor	Chora à palpação não dolorosa Pode reagir agressivamente à palpação	Moderada a severa

Figura 6 – Escala da Universidade do Colorado proposta para avaliação da dor aguda em cães, com escore de zero a quatro (adaptada de Hellyer et al., 2006).

		Psicológico e comportamental	Resposta à palpação	Tensão
0		Descansando confortável Contente e calmo sozinho Interessado ou curioso sobre o ambiente	Não se incomoda com a palpação da ferida ou palpação em qualquer lugar	Mínima
1		Sinais geralmente sutis e difíceis de detectar no hospital, mas fácil de detectar em casa pelo proprietário (alheio ao ambiente e mudança de hábito) No hospital pode estar contente ou ligeiramente inquieto Menos interessado no ambiente, mas ainda olha para ver o que está acontecendo	Pode ou não reagir a palpação da ferida.	Leve
2		Menos responsivo, quer ficar só Quieto, perda do brilho nos olhos Fica todo encolhido, olhos parcialmente fechados Pêlo mal cuidado, pode lamber muito uma área dolorida ou irritada Redução de apetite, falta de interesse por comida.	Responde agressivamente à aproximação ou tenta escapar se a área dolorida é palpada Tolera atenção, pode até gostar de ser acariciado se a área dolorida for evitada	Leve a moderada
3		Constantemente ronronando, chiando ou miando sofrido sozinho Pode morder a ferida, reluta em se mover sozinho.	Ronrona ou chia à palpação de área não dolorida Reage agressivamente à palpação, rejeita fortemente o contato	Moderada
4		Prostrado Potencialmente não responsivo ao ambiente, com dificuldade para se distrair da dor Receptivo a cuidado (mesmo gatos selvagens serão mais tolerantes ao contato).	Pode não responder à palpação Postura rígida para evitar movimento doloroso	Moderada a severa

Figura 7 – Escala da Universidade do Colorado proposta para avaliação da dor aguda em gatos, com escore de zero a quatro (adaptada de Hellyer et al., 2006).

Quadro 6 – Escala de Dor da Universidade de Melbourne.		
Variável	Critério	Escore
Dados fisiológicos		
a.	Dados fisiológicos dentro dos valores de referência	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c. Escolha apenas um:		
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d. Escolha apenas um:		
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e.	Temperatura retal acima do fisiológico	1
f.	Salivação	2
Resposta à palpação		
Escola apenas um:	Sem alteração do comportamento pré-cirúrgico	0
	Protege/Reage quando tocado	2
	Protege/Reage antes de ser tocado	3
Nível de atividade		
a. Escola apenas um:	Em repouso, dormindo ou semi-consciente	0
	Em repouso, acordado	1
	Comendo	0
	Inquieto (caminhando, levantando e deitando)	2
	Rolando ou se auto-mutilando	3
Postura		
a.	Guardando ou protegendo a área afetada	2
b. Escolha apenas um:	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado/em estação, cabeça para cima	1
	Em pé, cabeça baixa	2
	Movimentando	0
	Postura anormal (posição de reza, arqueado)	2
Vocalização		
Escola apenas um:	Não vocaliza	0
	Vocaliza quando tocado	2
	Vocalização intermitente	2
	Vocalização contínua	3
Estado mental		
Escola apenas um:	Submisso	0
	Muito amigável	1
	Desconfiado	2
	Agressivo	3
TOTAL		
Escore de zero a 22. Quanto maior a pontuação maior a dor pós-operatória.		
Adaptado de Firth e Haldane (1999).		

Quadro 7 – Escala de Evolução Nociceptiva.

Parâmetro	Escore	Descrição
PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS		
Locomoção espontânea	0	Sim
	1	Não
Postura corporal	0	Em pé
	1	Deitado e levanta ao estímulo
	2	Deitado, levanta ao estímulo e cifose
	3	Deitado e não levanta ao estímulo
Interferência do animal na ferida cirúrgica	0	Não
	1	Sim
Reação do animal à palpação da área operada	0	Sem reação
	1	Leve desconforto, atento à palpação, olhar para a área manipulada
	2	Desconforto, movimentação, agitação, tentativas para sair do estímulo da palpação
	3	Reação agressiva, movimentação, vocalização, retirada do estímulo, tentativa de morder
Abdômen	0	Normal
	1	Tensão da parede abdominal
Vocalização	0	Não
	1	Sim
Apetite	0	Normorexia
	1	Hiporexia
	2	Anorexia
PARÂMETROS FISIOLÓGICOS		
Frequência cardíaca	0	0% a 15% acima do valor no pré-operatório
	1	De 16% a 29% acima do valor no pré-operatório
	2	De 30% a 45% acima do valor no pré-operatório
	3	Acima de 45% do valor no pré-operatório
Frequência respiratória	0	0% a 15% acima do valor no pré-operatório
	1	De 16% a 29% acima do valor no pré-operatório
	2	De 30% a 45% acima do valor no pré-operatório
	3	Acima de 45% do valor no pré-operatório
Temperatura corporal	0	Temperatura normal
	1	Temperatura retal acima da variação normal para a espécie canina
Evacuação	0	Sim
	1	Não
Escore de zero a 20. Quanto maior a pontuação maior a dor pós-operatória. Malm et al. (2005a)		

3- MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Seleção dos animais

18 cadelas, de diferentes raças, com diagnóstico clínico de tumor mamário foram submetidas à mastectomia regional, e 18, à mastectomia radical unilateral. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: alterações nos exames pré-cirúrgicos (hemograma, uréia e creatinina, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativada), alterações cardíacas graves e presença de metástases pulmonares identificadas nas radiografias torácicas (látero-lateral e ventro-dorsal). Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais (23/2011) e a autorização para participação de cada cadela foi obtida de seu respectivo proprietário a partir de um termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 Escolha da técnica cirúrgica

As lesões, em cada glândula mamária, foram devidamente identificadas e caracterizadas quanto ao tamanho, presença de aderências, necrose e ulceração (Cassali et al., 2011).

O estadiamento clínico foi realizado para cada paciente, considerando, em caso de nódulos múltiplos, a lesão de estadiamento mais avançado, de acordo com os critérios definidos por Owen (1980) e citados por Cassali et al. (2011), considerando o tamanho do tumor primário, envolvimento de linfonodos regionais e ocorrência de metástases à distância.

A técnica cirúrgica foi escolhida de acordo com a quantidade e localização de lesões, respeitando a drenagem linfática e os fatores prognósticos estabelecidos na literatura (estadiamento e presença de características de malignidade). A mastectomia regional foi indicada para a remoção das conexões linfáticas envolvidas em mamas acometidas por lesões maiores que três centímetros. A exérese da mama abdominal cranial durante a mastectomia regional tornou-se necessária, em alguns casos, para a obtenção de margens cirúrgicas ou quando haviam lesões de um a três centímetros nessa glândula. A mastectomia radical foi realizada quando lesões maiores que três centímetros envolveram a mama

abdominal cranial. As mastectomias regional e radical também foram realizadas em casos de lesões múltiplas, entre um a três centímetros, com o propósito de formar uma única ferida cirúrgica a partir da incisão e ressecção contínuas do tecido mamário. Não foram incluídos neste estudo animais com lesões menores que um centímetro, submetidos à nodulectomia, ou animais, com lesões de até três centímetros, restritas a uma única mama, submetidos à mastectomia simples.

3.3 Anestesia, cirurgia e pós-operatório

Os pacientes foram internados pela manhã e os procedimentos cirúrgicos ocorreram impreterivelmente à tarde, a fim de oferecer um período de ambientação de seis horas, importante para minimizar condições de estresse ao ambiente hospitalar, que poderiam provocar alterações nos parâmetros clínicos e comprometer as avaliações (Hellyer et al., 2007). Todos os pacientes foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 2 horas, a fim de evitar êmese trans-operatória ou pós-operatória e pneumonia por aspiração (Selmi et al., 2009).

As cadelas foram pré-medicadas com maleato de acepromazina¹ (0,05 mg/kg/IM) e sulfato de morfina² (0,3 mg/kg/IM). Em seguida a indução anestésica foi realizada com propofol³ (5 mg/kg/IV). Após a intubação orotraqueal, a anestesia foi mantida com isoflurano⁴ em aparelho de anestesia inalatória com vaporizador termo compensado para o referido agente anestésico⁵ e sistema circular semi-fechado para cães maiores que 7 kg e sistema de não-reinalação Rees-Baraka para cães menores que 7kg.

¹ Acepran®, Vetnil, Louveira, São Paulo, Brasil

² Dimorf®, Cristália, São Paulo, São Paulo, Brasil

³ Fresofol 1%®, Fresenius Kabi Brasil Ltda, Campinas, São Paulo, Brasil.

⁴ Isothane® 100 ml, Baxter Hospitalar Ltda., Santo Amaro, São Paulo, Brasil.

⁵ Aparelho Conquest 3000 com Vaporizador calibrado para isoflurano. HB Hospitalar, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Durante o procedimento anestésico, os animais foram mantidos à temperatura corporal de 35,5 e 39,5°C, com auxílio de colchão térmico. A pressão arterial média foi mantida entre 70 e 100mmHg, saturação de oxigênio na hemoglobina superior a 96%, frequência cardíaca entre 60 e 140 bpm e frequência respiratória de 8 a 16 mpm, com aferições a cada cinco minutos. Realizou-se alterações na concentração do anestésico inalatório, na velocidade de infusão de fluidoterapia e instituiu-se ventilação controlada conforme a necessidade, para manutenção dos parâmetros fisiológicos citados acima.

A antissepsia do campo cirúrgico foi realizada segundo os princípios descritos por Fossum et al. (2008) e a técnica cirúrgica, conforme descrito por Hedlund (2008), por uma mesma equipe cirúrgica. Foi realizada uma incisão elíptica ao redor de um bloco de mamas (mastectomia regional) ou de todas as mamas de um mesmo lado (mastectomia radical unilateral) respeitando a distância de dois a três centímetros dos tumores. O tecido mamário foi seccionado pelos tecidos subcutâneos até a fáscia muscular da parede abdominal. A ligadura dos vasos epigástricos foi realizada, precocemente, com fios de poliglecaprone⁶ calibre 3-0. As bordas cutâneas foram aproximadas até o centro do defeito, com suturas cruzadas, em padrão Sultan, seguidas de um segundo plano simples contínuo com fio de poliglecaprone calibre 2-0 ou 0. A dermorrafia foi realizada com padrão simples separado, utilizando fio de nylon⁷ 3-0. A remoção da mama inguinal envolveu, invariavelmente, a remoção dos linfonodos inguinais correspondentes, mas a exérese dos linfonodos axilares só foi realizada quando estes apresentaram alterações quanto ao tamanho, forma ou consistência (Lana et al., 2007).

Com a finalidade de comprimir o espaço morto, imobilizar o tecido e sustentar a ferida, uma bandagem de crepom, alcochoada ventralmente com gaze estéril, foi aplicada ao redor do tronco, envolvendo toda a extensão da ferida cirúrgica, e mantida por 48 horas.

A antibioticoterapia foi realizada com cefalotina sódica⁸ (30mg/kg/IV) 30 minutos antes da cirurgia e a cada 8 horas durante o internamento. Após a alta hospitalar, os pacientes continuaram sendo medicados com cefalexina⁹ (30mg/kg/VO) a cada 12 horas, até completar 10 dias.

Imediatamente após a cirurgia, cada animal foi medicado com sulfato de morfina (0,2mg/kg/IV) e meloxicam¹⁰ (0,2mg/kg/IV). Nas primeiras 24 horas, os animais foram mantidos no Hospital Veterinário e a analgesia foi realizada com cloridrato de tramadol¹¹ (3 mg/kg/IV), a partir de seis horas decorridas da cirurgia, e repetida a cada oito horas. Após a alta hospitalar, os pacientes foram medicados com meloxicam (0,1 mg/kg/VO) a cada 24 horas por quatro dias e cloridrato de tramadol (3 mg/kg/VO) a cada oito horas por cinco dias.

O tempo cirúrgico foi definido como o momento a partir da incisão cirúrgica até o término da dermorrafia. A ferida cirúrgica foi medida, em centímetros, após o término do procedimento.

O tecido removido foi acondicionado em formalina 10% e enviado para exame histopatológico no Laboratório de Patologia Comparada do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

⁶ Caprofyl®, Ethicon Inc., São José dos Campos, São Paulo, Brasil.

⁷ Nylon®, Ethicon Inc., São José dos Campos, São Paulo, Brasil.

⁸ Cefariston®, Ariston, Morón, Buenos Aires, Argentina.

⁹ Cefalexina, Medley, Campinas, São Paulo, Brasil.

¹⁰ Maxicam®, Ourofino Agronegócio, Cravinhos, São Paulo, Brasil.

¹¹ Cloridrato de Tramadol, União Química Farmacêutica Nacional S/A, Jabaquara, São Paulo, Brasil.

3.4 Avaliação da nocicepção

Os pacientes foram avaliados em 10 momentos, incluindo o pré-operatório, trans-operatório, pós-operatório imediato e tardio. O primeiro momento de avaliação dos animais, T1, corresponde ao momento do diagnóstico inicial do tumor mamário, no consultório, junto ao proprietário do animal, cerca de 10 dias antes da cirurgia. No pré-operatório, os pacientes foram avaliados em três tempos: T2 – imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica; T3 – 15 minutos após a administração da medicação pré-anestésica; T4 – 5 minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal. No período trans-operatório, T5, os pacientes foram avaliados a cada cinco minutos e seus parâmetros

fisiológicos mantidos estáveis. No pós-operatório imediato (primeiras 24 horas), os pacientes foram avaliados em três tempos, enquanto ainda estavam com a bandagem compressiva: T6 – duas horas após a cirurgia; T7 – 12 horas após a cirurgia; T8 – 24 horas após a cirurgia. No pós-operatório tardio, os animais foram avaliados em dois tempos, conforme os retornos cirúrgicos agendados: T9 (retirada da bandagem compressiva e avaliação da ferida cirúrgica) – 48 horas após a cirurgia, imediatamente antes da retirada das ataduras, T10 – 10 dias após a cirurgia, imediatamente antes da retirada dos pontos de pele.

Os indicadores estudados em cada momento de avaliação encontram-se dispostos no Quadro 8.

Quadro 8 – Indicadores utilizados para acesso à nocicepção em cadelas submetidas à mastectomia regional e radical unilateral em cada um dos dez momentos de avaliação (T1-T10).

	Momento de avaliação	Cortisol sérico	Glicemia	FC	FR	TC	PAS / PAD / PAM	pO ₂	Escala nociceptivas
Primeira consulta	T1			X	X	X			
	T2	X	X	X	X	X	X		
Pré-operatório	T3			X	X	X			
	T4	X	X	X	X	X	X		
Trans-operatório	T5			X	X	X	X	X	
	T6	X	X	X	X	X	X		X
Pós-operatório imediato	T7			X	X	X			X
	T8	X	X	X	X	X	X		X
Pós-operatório tardio	T9			X	X	X			X
	T10			X	X	X			X

Frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), temperatura corporal (TC), pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), saturação de oxigênio na hemoglobina (pO₂), escalas nociceptivas (incluindo indicadores comportamentais).

Amostras de sangue foram obtidas por punção da veia jugular, em T2, T4, T6 e T8, invariavelmente no período da tarde, para mensuração dos indicadores objetivos séricos. A dosagem de cortisol sérico foi realizada no Laboratório Hermes Pardini pelo método de quimioluminescência, mediante armazenamento do sangue, sob refrigeração, em tubos estéreis contendo ativador de coagulação, por no máximo 24 horas. Foram considerados os intervalos de referência de 1,0-6,0 mcg/dL (Nelson et al. 2004). A glicemia foi aferida no sangue total, em aparelho portátil Trackease Smart System (fitas Trackease)¹² imediatamente após a coleta, considerando os intervalos de referência de 70-110 mg/dL (Nelson et al., 2004).

Os parâmetros fisiológicos incluíram frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal e pressão arterial. Os três primeiros foram aferidos em todos os dez momentos de avaliação, considerando os intervalos de referência de 60-160bpm, 18-36mpm e 37,5-39,2°C, respectivamente (Feitosa, 2008). A pressão arterial não-invasiva foi aferida pelo método oscilométrico, no membro anterior direito, utilizando aparelho de pressão digital¹³ e manguito com largura de 40% da circunferência do membro do animal, posicionado sobre o terço médio do rádio-ulna direito, em T2, T4-T6 e T8, com o paciente em decúbito dorsal durante o procedimento cirúrgico ou lateral esquerdo nos demais momentos de avaliação. O valor obtido para cada paciente, em cada momento de avaliação, foi resultante da média aritmética de três aferições. Para pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram considerados os intervalos de referência de 80-120mmHG, 60-80mmHG e 65-95mmHG, respectivamente (Brown e Renick, 2002). Nos momentos de avaliação em que os animais encontravam-se no canil (T2, T6-T10), os mesmos foram retirados e permaneceram 5-10 minutos na sala de preparo, longe de outros animais para completa adaptação antes das aferições. Em T5, foi mensurada também a

saturação de oxigênio na hemoglobina com aparelho de oximetria de pulso digital¹⁰.

Para o estudo da nocicepção pós-cirúrgica (T6-T10) foram utilizadas, além das variáveis fisiológicas, duas escalas de avaliação nociceptiva. A Escala da Universidade do Colorado, adaptada de Hellyer et al. (2006), considera alterações comportamentais e resposta à palpação em uma área de dois centímetros ao redor da ferida cirúrgica, com escore variando de zero a quatro (Fig. 6). A Escala de evolução nociceptiva pós-operatória desenvolvida a partir do proposto por Malm et al. (2005a) considera cinco indicadores nociceptivos fisiológicos (objetivos) e cinco comportamentais (subjetivos), com escore variando de zero a 26 (Quadro 9). Em ambas as escalas, pontuações mais elevadas encontram-se associadas à maior resposta nociceptiva. Uma vez que não havia intenção de provar a repetibilidade desses resultados, as avaliações foram realizadas por um único avaliador treinado, conforme descrito em gatos por Slingsby e Water-Pearson (2000) e em cães por Selmi et al. (2009), Maticic et al. (2010), Moll et al. (2011) e Kim et al. (2011).

A administração de resgate analgésico, com morfina, na dose de 0,3mg/kg, por via intramuscular, foi realizada nos pacientes que atingiram doze ou mais pontos na escala de evolução nociceptiva pós-operatória.

3.5 Avaliação hematológica

Amostras de sangue, obtidas por punção da veia jugular, no pré-operatório, antes da administração de qualquer medicação (T2) e 24 horas após a cirurgia (T8) foram armazenadas, sob refrigeração, em tubos estéreis contendo EDTA, por até quatro horas, para a realização do hemograma no Laboratório de Análises Clínicas da Escola de Veterinária da UFMG em Analisador Hematológico Veterinário Abacus¹⁴. A contagem diferencial de leucócitos e análise morfológica das células foi realizada sob microscopia óptica, utilizando esfregaços sanguíneos corados em Panótico¹⁵. Os valores de referência seguem o proposto por Jain (1993).

¹² Trackease Smart System – fitas Trackease, Accumed, Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brasil.

¹³ Veterinary Digital Blood Pressure & Heart Beat Monitor & Spo2 Monitor, Contec, Modelo: 08A

¹⁴ Analisador Hematológico Veterinário Abacus, Diatron, São Paulo, São Paulo, Brasil.

¹⁵ Panótico Rápido LB®, Laborclin, Pinhais, Paraná, Brasil.

Quadro 9 – Escala de evolução nociceptiva pós-operatória.

Paciente:	Ficha clínica:	Data:	Hora:
Categoria	Descritor	Contagem	
• Dados comportamentais:			
Estado mental/ temperamento	Semelhante ao estado antes da cirurgia	0	
	Alterado mas submisso	1	
	Alterado mas fracamente amigável	1	
	Alterado mas desconfiado	2	
	Alterado mas agressivo	3	
Nível de atividade/ disposição	Semelhante ao nível antes da cirurgia / alimentando-se	0	
	Em repouso (em decúbito ou de pé) ou dormindo	1	
	Inquieto	2	
	Rolando ou se auto-mutilando	3	
Postura	Decúbito levantando ao estímulo, sentado ou em pé com cabeça erquida	0	
	Movimentando, sentado ou em pé com cabeça tendendo para baixo	1	
	Decúbito não levantando ao estímulo	2	
	Guardando ou protegendo a área afetada (inclusive posição fetal)	2	
	Em pé com posição de prece ou dorso arqueado	3	
Vocalização	Não vocaliza	0	
	Vocalização leve ao toque ou ao mudar de posição	1	
	Vocalização exagerada ao toque ou ao mudar de posição	2	
	Vocalização espontânea, mas pára quando tocado	2	
	Vocalização espontânea contínua	3	
Resposta à palpação da área ao redor da ferida cirúrgica (2cm)	Nenhuma alteração	0	
	Leve desconforto, animal fica atento à palpação e olha para a área manipulada, mas com a parede abdominal relaxada.	1	
	Desconforto moderado, animal fica atento à palpação e olha para a área manipulada, mas com a parede abdominal contraída.	2	
	Reação imediata com movimentação e tentativa de evasão do estímulo doloroso.	2	
	Reação imediata com vocalização, tentativa de evasão do estímulo doloroso podendo agir com agressividade.	3	
• Dados fisiológicos:			
Frequência cardíaca	0 a 20% acima do valor no pré-operatório	0	
	20 a 50% acima do valor no pré-operatório	1	
	50 a 100% acima do valor no pré-operatório	2	
	Acima de 100% do valor no pré-operatório	3	
Frequência respiratória	0 a 20% acima do valor no pré-operatório	0	
	20 a 50% acima do valor no pré-operatório	1	
	50 a 100% acima do valor no pré-operatório	2	
	Acima de 100% do valor no pré-operatório	3	
Temperatura corporal	Temperatura normal	0	
	Temperatura abaixo da faixa de referência	1	
	Temperatura acima da faixa de referência	1	
Pupilas	Normais	0	
	Dilatadas	2	
Sialorréia	Ausente	0	
	Presente	2	
Escore de zero a 26, quanto maior a pontuação maior a dor pós-operatória. Adaptado de Malm et al. (2005a).			

3.6 Avaliação das complicações pós-operatórias

Conforme descrito por Hedlund (2008) e Al-Asadi et al. (2010), foram avaliadas, rigorosamente, nove complicações pós-operatórias, que incluíram: edema de membro posterior, hematoma, enfisema subcutâneo, deiscência, infecção da ferida cirúrgica, sangramento, seroma, hiperestesia e alodinia.

No pós-operatório imediato, os pacientes foram examinados quanto à ocorrência dessas alterações duas, 12 e 24 horas após a cirurgia, que correspondem aos momentos de avaliação de nocicepção T6, T7 e T8, respectivamente. No pós-operatório tardio, as complicações associadas ao tratamento cirúrgico foram avaliadas dois dias após a cirurgia, no retorno de 48 horas, correspondente ao T9, e dez dias após o procedimento, imediatamente antes da retirada dos pontos de pele, que correspondeu ao T10.

Devido à variação na gravidade do edema de membro posterior, hematoma, enfisema subcutâneo e deiscência da ferida cirúrgica, essas quatro complicações, foram classificadas como discretas, moderadas ou intensas. O edema do membro posterior foi classificado como discreto, quando não provocou complicações mecânicas ao paciente, moderado quando prejudicou a deambulação do paciente e intenso, quando impediu a deambulação do paciente. A ocorrência de hematoma e enfisema subcutâneo também foi classificada quanto à gravidade em discreto, quando restrito a um único ponto em uma área de até dois centímetros ao redor da ferida, moderado quando ocorreu em mais de um ponto, mas respeitando a área de até dois centímetros ao redor da ferida em cada ponto e intenso, quando se estendeu além de dois centímetros ao redor da ferida. A ocorrência de deiscência foi classificada em discreta, moderada e grave quando observada em menos de 10%, entre 10 e 30% e mais que 30% da ferida cirúrgica.

As demais complicações pós-operatórias foram identificadas, sem classificação quanto à intensidade. A presença de infecção foi considerada positiva caso fosse observada qualquer quantidade de secreção purulenta na ferida cirúrgica, seromas, a partir do acúmulo de fluido seroso no interior da ferida. Foram considerados sangramentos, apenas as hemorragias pós-operatórias ativas. As respostas decorrentes de sensibilização periférica e central foram diferenciadas de acordo com o tipo de estímulo provocado, sendo que, para hiperestesia, foi realizada uma pressão leve em uma área próxima (até dois centímetros) na porção média da ferida cirúrgica, enquanto para alodinia, foi realizada a mesma pressão em uma área distante, (entre cinco e seis centímetros), também na porção média da ferida.

3.7 Avaliação do impacto na qualidade de vida

Para avaliação do impacto provocado na qualidade de vida dos pacientes submetidos à cada técnica cirúrgica, foi desenvolvido um questionário contendo oito perguntas relacionadas ao dia-a-dia do animal durante o pós-operatório (Quadro 10). O questionário foi desenvolvido a partir do proposto por Yazbek e Fantoni (2005), mas selecionando perguntas que poderiam ser associadas à dor, estresse ou desconforto experimentados pelos pacientes durante o pós-operatório. O escore obtido variou de zero a 24, sendo que pontuações mais elevadas eram relacionadas ao maior impacto na qualidade de vida do animal.

Quadro 10 – Questionário para avaliação da qualidade de vida pós-operatória em cães submetidos à mastectomia.

1. O pós-cirúrgico alterou a vida do animal?
 0. Não
 1. Um pouco
 2. Muito
 3. Muitíssimo
2. Como estava o nível de atividade do animal?
 0. Normal
 1. Um pouco diminuído/aumentado
 2. Bastante diminuído (permanece quieto por várias horas)
 3. Bastante aumentado (permanece em movimento, sem posição por várias horas)
3. O animal continuou a fazer atividades de lazer (brincar, passear)?
 0. Normalmente
 1. Frequentemente
 2. Raramente
 3. Nunca mais fez
4. Como estava o temperamento do animal (mais submisso ou agressivo)?
 0. Normal
 1. Mudou pouco
 2. Alguns episódios de alteração
 3. Totalmente alterado
5. Quanta atenção o animal está dando para a família?
 0. Não mudou/está normal
 1. Aumentou muito (carência)
 2. Pouca atenção
 3. Está indiferente
6. O animal sentiu dor?
 0. Nunca
 1. Raramente
 2. Frequentemente
 3. Sempre
7. O animal manteve o apetite?
 0. Normal
 1. Pouco
 2. Só comia quando forçado/estimulado (o que gosta)
 3. Não
8. Como está o sono do animal?
 0. Normal
 1. Bom
 2. Ruim
 3. Muito ruim

Score de zero a 24, quanto maior a pontuação, pior é a qualidade de vida do paciente no pós-operatório. Adaptado de Yazbek e Fantoni (2005).

3.8 Delineamento experimental e análise estatística

Foi utilizado um delineamento inteiramente casualizado com parcelas subdivididas, no qual os procedimentos cirúrgicos constituíram as parcelas, sendo mastectomia regional (grupo 1) e radical unilateral (grupo 2), os momentos de avaliação representaram as subparcelas e cada animal, uma unidade experimental ou repetição. Foram consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$.

Antes da aplicação dos testes de comparação, os dados paramétricos foram testados quanto à normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) e homocedasticidade.

O tempo anestésico e a extensão da ferida cirúrgica, nos dois grupos, foram submetidos a análise de variância e as médias comparadas pelo teste de Fisher. A associação entre essas duas variáveis foi realizada pela correlação de Pearson.

O acesso à nocicepção pós-operatória nos pacientes incluiu indicadores objetivos (paramétricos) e subjetivos (não paramétricos). Após transformação logarítmica ($\log_{10}$), os indicadores objetivos séricos (cortisol e glicose séricos), apresentaram distribuição normal de probabilidades e homogeneidade entre as variâncias, sendo submetidos à análise de variância e teste de Fisher para comparação entre as parcelas e Tukey, para comparação entre as subparcelas. Com exceção da PAS, nenhum outro parâmetro fisiológico utilizado no acesso à nocicepção atendeu aos critérios de normalidade e homocedasticidade, optando-se, assim como para os indicadores subjetivos, por métodos não paramétricos. A PAS foi submetida à análise de variância e teste de Fisher para comparação entre as parcelas e Tukey, para comparação entre as subparcelas. As demais respostas foram classificadas como quantitativas (parâmetros fisiológicos, incluindo PAD e PAM, e escores obtidos nas escalas de avaliação nociceptiva) ou qualitativas não dicotômicas (temperamento, nível de atividade, postura corporal, vocalização, palpação do sítio cirúrgico), sendo submetidas ao teste de Mann-Whitney para comparação entre as parcelas e Kruskal-Wallis seguido pelo pós-teste de Dunns, para comparação entre as subparcelas.

Para frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura corporal, as subparcelas T3-T8 foram comparadas apenas com T2, enquanto as subparcelas T9 e T10, foram comparadas com T1. O teste exato de Fisher foi utilizado para avaliar diferenças entre as parcelas e entre as subparcelas na dispersão de frequência das respostas qualitativas dicotômicas (dilatação da pupila e vocalização excessiva). Os aspectos comportamentais identificados a partir de T7 (sem efeito dos medicamentos anestésicos) resultaram em 144 observações (72 em cada parcela), cuja dispersão de frequência, conforme a pontuação na escala de evolução nociceptiva pós-operatória, foi analisada pelo teste de qui-quadrado. Os pacientes que apresentaram tumores mamários com aderências ou ulcerações foram comparados àqueles submetidos à mesma técnica cirúrgica, mas que não apresentaram tais agravantes, utilizando o mesmo modelo estatístico.

Para testar e medir a associação entre os indicadores nociceptivos, em cada parcela (grupos 1 e 2), foram utilizadas as correlações de Pearson, quando envolveram os indicadores objetivos séricos e PAS (subparcelas T2, T4, T6 e T8 – 72 repetições em cada grupo), e Spearmann, quando envolveram PAD e PAM (subparcelas T2, T4, T6 e T8 – 72 repetições em cada grupo) ou os escores obtidos nas escalas nociceptivas (subparcelas T6 e T8 – 36 repetições em cada grupo). As correlações significativas foram consideradas fortes quando ocorreram em mais de 49% da população estudada ($r > 0,07$), moderada, quando ocorreram em 9 a 49% ($0,3 < r < 0,7$), e fraca, quando ocorreram em menos de 9% da população ($r < 0,3$).

No hemograma, atenderam aos critérios de normalidade e homocedasticidade os valores obtidos para volume globular, concentração de hemoglobina, número de hemácias, leucócitos totais e plaquetas, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), e, após transformação logarítmica ($\log_{10}$), os valores obtidos para a contagem diferencial de leucócitos. Estes dados foram submetidos à análise de variância e teste de Fisher para comparação entre as parcelas e entre as subparcelas, enquanto os valores obtidos para proteínas plasmáticas, amplitude da variação dos eritrócitos (*red blood cell distribution width*, RDW) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) foram analisados pelo método não-paramétrico, utilizando o teste de Mann-Whitney, para comparação entre as parcelas e subparcelas. O teste de qui-quadrado foi utilizado para avaliar diferenças, nas parcelas e subparcelas, na dispersão de frequência da ocorrência de alterações nos parâmetros do hemograma e na avaliação morfológica das células.

As complicações pós-operatórias foram descritas, em cada momento de avaliação, para os dois grupos. As diferenças entre as parcelas (grupos 1 e 2) foram analisadas pelo teste de qui-quadrado.

Os escores obtidos a partir do questionário de avaliação da qualidade de vida foram submetidos ao teste de Mann-Whitney, para comparação entre as parcelas (grupos 1 e 2).

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os animais do grupo 1 apresentaram idade variando entre cinco e 13 anos ($9,8 \pm 2,4$) e peso médio de 9,6 kg, enquanto no grupo 2, a idade variou entre seis e 14 anos ($10,5 \pm 1,9$) e o peso médio foi de 11,3 kg.

A caracterização das lesões e respectivos diagnósticos histopatológicos, associados ao estadiamento do paciente e procedimento cirúrgico realizado encontram-se dispostos nos Quadros 11 (grupo 1) e 12 (grupo 2).

Tumores mamários com ulcerações cutâneas foram diagnosticados em 5,6% (1/18) e 33,3% (6/18) dos pacientes submetidos à mastectomia regional e radical, respectivamente, enquanto a presença de aderências à pele ou à musculatura, foi identificada em 55,6% (10/18) e 61,1% (11/18) dos pacientes dos grupos 1 e 2, respectivamente.

No grupo submetido à mastectomia regional, foi necessária a retirada da mama abdominal cranial para a obtenção de margens cirúrgicas ou exérese de lesões entre um e três centímetros nessa mama, em apenas seis pacientes. Os linfonodos inguinais foram removidos em doze cadelas do grupo 1, todas envolvendo a retirada da mama inguinal correspondente. A mastectomia radical unilateral foi realizada em dezoito cadelas, e todas tiveram os linfonodos inguinais correspondentes removidos, enquanto os linfonodos axilares foram removidos em apenas uma cadela.

Considerando todas as cirurgias realizadas neste estudo ($n=36$), o tempo cirúrgico variou de 20 a 90 minutos (42 ± 14 minutos). Al-Asadi et al. (2010) relataram o tempo médio de 50 minutos para a remoção dos tumores mamários, sem distinção entre as técnicas cirúrgicas.

Observou-se, neste estudo, menor duração da cirurgia e menor extensão da ferida cirúrgica nos animais submetidos à mastectomia regional (35 ± 11 minutos e 11 ± 4 cm) em comparação àqueles submetidos à mastectomia radical (48 ± 16 minutos e 24 ± 7 cm), com $p < 0,02$ e $p < 0,0001$, respectivamente. A correlação entre essas duas variáveis foi positiva ($p < 0,0001$; $r_p = 0,593$) e o aumento do tempo anestésico relacionou-se ao aumento da extensão da ferida cirúrgica em 59,3% dos pacientes.

Quadro 11 – Caracterização das lesões e respectivos diagnósticos histopatológicos, associados ao estadiamento (adaptado de Cassali et al. 2011) nos 18 pacientes submetidos à mastectomia regional (grupo 1).							
Cadela	Localização	Tamanho	Aderência	Ulceração	Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico linfonodos	Estadiamento
G1A01*	Abdominal caudal esquerda	6,5cm	Sim	Não	Carcinoma sólido-tubular	Metástase (linfonodo inguinal)	III
G1A02	Torácica cranial esquerda	0,2-0,4cm (vários)	Não	Não	Carcinoma em tumor misto	Não se aplica	I
	Torácica caudal esquerda	0,2-0,4cm (vários)	Não	Não	Tumor misto, adenoma, papiloma		
G1A03	Torácica cranial esquerda	3,0cm	Sim	Não	Tumor misto benigno	Não se aplica	Não se aplica
G1A04*	Abdominal caudal esquerda	1,0cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	I
	Inguinal esquerda	2,0cm			Carcinoma em tumor misto		
G1A05	Inguinal esquerda	1,5cm	Não	Não	Carcinoma “in situ”	Hemossiderose (linfonodo inguinal)	I
G1A06*	Abdominal cranial direita	0,2cm (vários)	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
	Abdominal caudal direita	0,2cm (vários)	Não	Não	Carcinoma “in situ”	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	I
	Inguinal direita	0,2cm (vários)	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
G1A07	Abdominal caudal direita	1,0cm	Não	Não	Carcinoma “in situ”	Hemossiderose (linfonodo inguinal)	I
	Inguinal direita	4,3cm	Sim	Não	Processo tumoral infartado		
G1A08*	Torácica cranial direita	0,3cm (vários)	Não	Não	Carcinoma papilar		
	Torácica caudal direita	0,3cm (vários)	Não	Não	Carcinoma “in situ”	Não se aplica	I
	Abdominal cranial direita	0,3cm (vários)	Não	Não	Papiloma		
G1A09	Abdominal caudal direita	1,8cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto	Sem alteração (linfonodo inguinal)	I
	Inguinal direita	0,3cm (vários)	Não	Não	Carcinoma papilar, papiloma		
G1A10	Torácica cranial esquerda	3,0cm	Sim	Não	Tumor misto benigno	Não se aplica	Ø
G1A11	Inguinal direita	4,5cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto	Hemossiderose (linfonodo inguinal)	II
G1A12	Abdominal caudal esquerda	0,3cm	Não	Não	Hiperplasia ductal	Sem alteração (linfonodo inguinal)	I
	Inguinal esquerda	1,5cm	Não	Não	Carcinoma papilar		
G1A13	Torácica cranial esquerda	2,5cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto	Não se aplica	I
	Torácica caudal esquerda	0,8cm	Não	Não	Hiperplasia ductal		
G1A14*	Abdominal cranial direita	1,8cm	Sim	Não	Tumor misto benigno	Metástase (linfonodo inguinal)	II
	Inguinal direita	3,5cm	Sim	Sim	Carcinoma em tumor misto		
G1A15	Abdominal caudal esquerda	0,6cm	Não	Não	Tumor misto benigno	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	III
	Inguinal esquerda	7,0cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto		
G1A16	Inguinal direita	3,0cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	II
G1A17*	Abdominal cranial direita	0,6cm (vários)	Não	Não	Tumor misto benigno	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	Não se aplica
	Abdominal caudal direita	0,6cm (vários)	Não	Não	Hiperplasia ductal		
G1A18	Inguinal direita	3,0cm	Não	Não	Tumor misto benigno	Hemossiderose (linfonodo inguinal)	Não se aplica
Não se aplica o diagnóstico histopatológico de linfonodos quando os mesmos não foram removidos durante a cirurgia, e nem o estadiamento de pacientes com neoplasias benignas.							
* Exérese da mama abdominal cranial durante o procedimento cirúrgico.							

Quadro 12 – Caracterização das lesões e respectivos diagnósticos histopatológicos, associados ao estadiamento (adaptado de Cassali et al. 2011) nos 18 pacientes submetidos à mastectomia radical (grupo 2).							
Cadeia	Localização	Tamanho	Aderência	Ulceração	Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico linfonodos	Estadiamento
G2A01	Torácica cranial direita	2,0cm	Não	Não	Carcinoma tubular	Sem alteração (linfonodo inguinal)	I
	Abdominal cranial direita	2,2cm	Não	Não	Carcinoma tubular		
	Abdominal caudal direita	1,6cm	Não	Não	Carcinoma tubular		
	Inguinal direita	3,0cm	Não	Não	Carcinoma tubular		
G2A02	Abdominal cranial esquerda	3,0cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto	Sem alteração (linfonodo inguinal)	II
	Abdominal caudal esquerda	1,0cm	Não	Não	Tumor misto benigno		
	Inguinal esquerda	1,0cm	Não	Não	Tumor misto benigno		
	Torácica cranial direita	1,0cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
G2A03	Torácica caudal direita	1,0cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	I
	Abdominal cranial direita	1,2cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Abdominal caudal direita	1,3cm	Não	Não	Carcinoma sólido-tubular		
	Torácica cranial direita	5,0cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto		
G2A04	Torácica caudal direita	0,3cm (vários)	Não	Não	Hiperplasia ductal	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	III
	Abdominal cranial direita	0,3cm (vários)	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
	Abdominal caudal direita	0,3cm (vários)	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
	Inguinal direita	0,3cm (vários)	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
G2A05	Torácica cranial esquerda	18cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	III
	Torácica caudal esquerda	1,0cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Abdominal cranial esquerda	0,6cm	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
	Abdominal caudal esquerda	11cm	Sim	Sim	Tumor misto benigno		
G2A06	Inguinal esquerda	1,0cm	Não	Não	Carcinoma “in situ”	Metástase (linfonodo inguinal)	II
	Torácica caudal direita	1,7cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Abdominal cranial direita	3,2cm	Sim	Sim	Carcinoma papilar		
	Abdominal caudal direita	1,3cm	Não	Não	Hiperplasia ductal		
G2A07	Torácica cranial direita	0,5cm	Não	Não	Hiperplasia ductal	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	I
	Torácica caudal direita	1,0cm	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
	Abdominal caudal direita	2,0cm	Não	Não	Carcinoma papilar		
	Inguinal direita	2,5cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
G2A08	Torácica cranial esquerda	0,3cm (vários)	Não	Não	Carcinoma em tumor misto	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	I
	Torácica caudal esquerda	1,5cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Abdominal caudal esquerda	0,9cm (vários)	Não	Não	Carcinoma papilar		
	Inguinal esquerda	0,2cm	Não	Não	Hiperplasia ductal		
G2A09	Abdominal cranial direita	3,4cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto	Sem alteração (linfonodo inguinal)	II
G2A10	Torácica cranial direita	0,3cm	Não	Não	Hiperplasia ductal	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	III
	Torácica caudal direita	6,0cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto		
G2A11	Inguinal direita	10,5cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto	Metástase (linfonodo inguinal)	III
	Torácica cranial esquerda	1,3cm	Sim	Não	Cisto de inclusão epidérmica		
	Torácica caudal esquerda	0,5cm (vários)	Não	Não	Hiperplasia ductal		
	Abdominal caudal esquerda	1,8cm	Não	Não	Hiperplasia ductal		
G2A12	Inguinal esquerda	8,5cm	Sim	Sim	Carcinoma tubular	Metástase (linfonodo inguinal)	II
	Torácica cranial esquerda	1,2cm	Sim	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Abdominal cranial esquerda	2,0cm	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
	Abdominal caudal esquerda	2,5cm	Sim	Sim	Carcinoma tubular		
G2A13	Torácica caudal esquerda	4,0cm	Não	Não	Tumor misto benigno	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	I
	Abdominal cranial esquerda	0,3cm (vários)	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Abdominal caudal esquerda	1,5cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Inguinal esquerda	0,5cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
G2A14	Abdominal cranial direita	4,0cm	Sim	Não	Carcinoma “in situ”	Paniculite (linfonodo inguinal)	II
G2A15	Torácica caudal esquerda	0,5cm	Não	Não	Carcinoma “in situ”	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	III
	Abdominal cranial esquerda	10,0cm	Sim	Sim	Carcinoma em tumor misto		
	Abdominal caudal esquerda	1,5cm	Não	Não	Tumor misto benigno		
	Inguinal esquerda	0,7cm	Não	Não	Carcinoma “in situ”		
G2A16	Torácica caudal esquerda	1,0cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto	Hiperplasia reacional (linfonodo inguinal)	II
	Abdominal cranial esquerda	4,0cm	Sim	Não	Carcinoma papilar		
	Inguinal esquerda	1,0cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Torácica caudal esquerda	2,0cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
G2A17	Abdominal cranial esquerda	3,0cm	Sim	Sim	Carcinoma tubular	Metástase (linfonodo inguinal)	II
	Abdominal caudal esquerda	1,5cm	Não	Não	Tumor misto benigno		
	Inguinal esquerda	0,5cm	Não	Não	Carcinoma em tumor misto		
	Abdominal cranial esquerda	10,0cm	Sim	Não	Carcinoma micropapilar		
G2A18*	Abdominal cranial esquerda	10,0cm	Sim	Não	Carcinoma micropapilar	Metástase (linfonodo axilar e inguinal)	III

Não se aplica o diagnóstico histopatológico de linfonodos quando os mesmos não foram removidos durante a cirurgia, e nem o estadiamento de pacientes com neoplasias benignas.

* Exérese dos linfonodos axilares durante o procedimento cirúrgico.

4.1 Avaliação da nocicepção

4.1.1 Indicadores objetivos séricos

As concentrações médias de cortisol sérico (mcg/dL) em cada avaliação (T2, T4, T6 e T8), nos dois grupos, estão representadas na Fig. 8. Em uma análise descritiva geral, as médias dos valores de cortisol sérico ultrapassaram os valores normais para a espécie canina apenas no T6 do grupo submetido à mastectomia radical ($8,1 \pm 5,3$ mcg/dL). No grupo submetido à mastectomia regional, não foi observada diferença entre os tempos, enquanto no grupo 2 foi observada diferença no T6 em relação às demais avaliações: T2 ($4,3 \pm 2,2$ mcg/dL), T4 ($5,6 \pm 3,7$ mcg/dL) e T8 ($4,6 \pm 1,4$ mcg/dL). Quando os dois grupos foram comparados nos diferentes momentos de avaliação, foi observada diferença no T6, com níveis mais baixos de cortisol sérico nos animais operados pela abordagem regional ($4,2 \pm 2,3$ mcg/dL), com $p < 0,004$.

Os valores médios obtidos para a glicemia (mg/dL) em cada avaliação (T2, T4, T6 e T8), nos dois grupos, estão representadas na Fig. 9. Em uma análise descritiva geral, as médias dos valores de glicose sanguínea ultrapassaram os valores normais para a espécie canina no T6 de ambos os grupos. Na comparação estatística entre os tempos de avaliação, nos grupos 1 e 2 houve diferença no T6 ($145,7 \pm 46,0$ e $192,6 \pm 61,1$ mg/dL, respectivamente) em relação aos demais momentos de avaliação: T2 ($96,3 \pm 23,7$ e $100,7 \pm 16,4$ mg/dL, respectivamente), T4 ($106,2 \pm 25,6$ e $114,2 \pm 28,3$ mg/dL, respectivamente) e T8 ($108,8 \pm 22,2$ e $121,8 \pm 25,7$ mg/dL, respectivamente). Quando os dois grupos foram comparados entre si, em cada momento, foi observada diferença durante as duas avaliações pós-operatórias, no T6 ($p < 0,01$) e T8 ($p < 0,04$), com valores superiores de glicose sanguínea nos animais operados pela abordagem radical.

O fato de não ter sido observada elevação dos valores séricos de glicose e cortisol imediatamente após a indução anestésica (T4) indica que a manipulação dos animais, incluindo a contenção física, venopunção, administração de medicamentos e intubação orotraqueal, não interferiram na função neuroendócrina e metabólica, conforme observado por Church et al. (1994) e Caldeira et al. (2006). O aumento do cortisol sérico, duas horas após a cirurgia (T6), ocorreu apenas nos animais do grupo 2, provavelmente devido à sensibilização nociceptiva periférica e central (Bush et al., 1991; Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). Adicionalmente, observou-se no T6, o estabelecimento de um estado hiperglicêmico em ambos os grupos, devido ao efeito catabólico do cortisol e resistência periférica à insulina conforme relatado por Cunningham et al. (2004a). O declínio desses parâmetros na avaliação subsequente (T8) indica diminuição da sensibilização central e da reação inflamatória, com menor influência nas respostas neuroendócrinas e metabólicas, conforme observado por Fox et al. (1998). As diferenças observadas, entre os grupos, em T6 para o cortisol e em T6 e T8 para a glicemia podem ser associadas ao maior efeito nociceptivo provocado pela mastectomia radical.

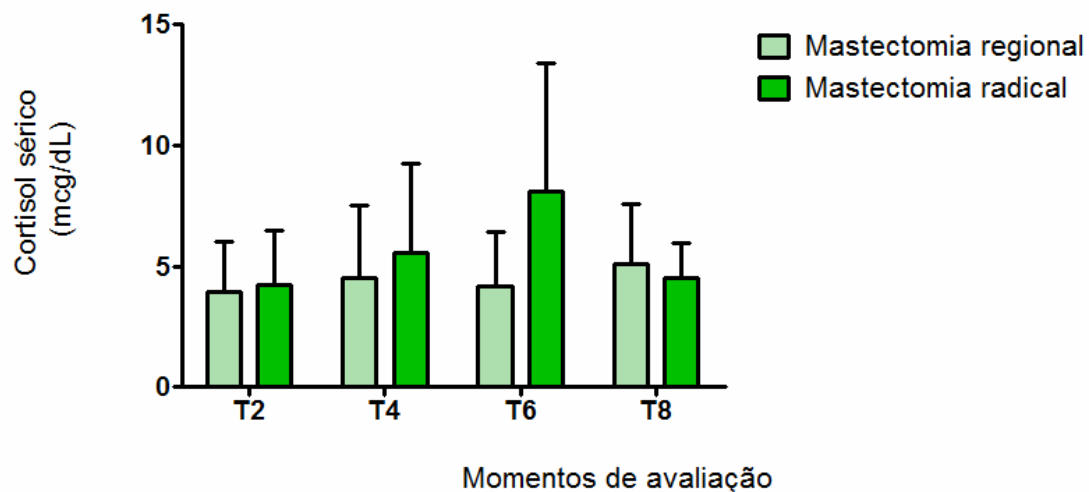


Figura 8 – Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para o cortisol sérico (mcg/dL), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

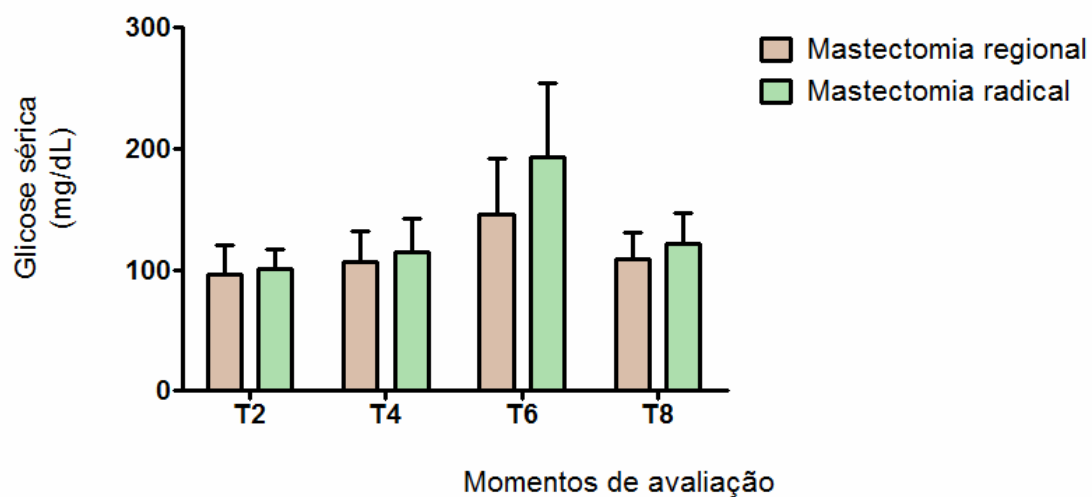


Figura 9 – Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a glicose sérica (mg/dL), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

4.1.2 Parâmetros fisiológicos

Os valores médios obtidos para as frequências cardíacas em cada tempo (T1-T10), nos dois grupos, estão representados na Fig. 10. Em uma análise descritiva geral, as médias dos valores das frequências cardíacas não ultrapassaram os valores normais para a espécie canina em nenhum momento de avaliação. No grupo submetido à mastectomia regional foi observada diferença ($p<0,05$) no T3 e T5, com $110,3\pm23,9$ e $108,4\pm15,3$ bpm, respectivamente, em relação ao T2 ($136,2\pm22,9$ bpm). No grupo submetido à mastectomia radical foi observada diferença significativa ($p<0,05$) no T3 ($104,9\pm21,7$ bpm), em relação ao T2 ($132,2\pm18,9$ bpm), T6($134,4\pm32$ bpm), T7 ($136,4\pm23,1$ bpm) e T8 ($134,4\pm23$ bpm). Quando os dois grupos foram comparados, não foi observada diferença ao longo de todas as avaliações pós-operatórias.

Os valores médios obtidos para as frequências respiratórias em cada tempo (T1-T10), nos dois grupos, estão representados na Fig. 11. Em uma análise descritiva geral, as médias dos valores das frequências respiratórias, encontraram-se normais para a espécie canina em quase todos os momentos de avaliação, com exceção do T4 e T5, em que os animais, encontravam-se sob efeito anestésico. Em ambos os grupos observou-se grande oscilação da frequência respiratória, mas o valor máximo foi obtido 12 horas após a cirurgia (T7).

Nos grupos 1 e 2, foi observada diferença, em relação ao T2 ($70,3\pm49,1$ mpm e $43,16,6$ mpm, respectivamente), em T4 ($22,7\pm20,2$ mpm e $19,1\pm10,5$ mpm, respectivamente) e T5 ($11,5\pm5,9$ mpm e $11,4,4,5$ mpm, respectivamente). Quando os dois grupos foram comparados, não foi encontrada diferença ao longo de todas as avaliações pós-operatórias.

Os valores médios obtidos para a temperatura corporal em cada avaliação (T1-T10), nos dois grupos estão representados na Fig. 12. Em relação aos valores do pré-operatório, e apesar da utilização do colchão térmico, foi observada redução durante a anestesia geral e retorno anestésico (T4-T6), com normalização a partir do T7, em ambos os grupos. Em uma análise descritiva geral, as médias dos valores de temperatura corporal mostraram-se abaixo do intervalo de referência durante a anestesia geral e retorno anestésico (T4-T6) em ambos os grupos, sendo que os valores mais baixos ocorreram durante o procedimento cirúrgico (T5). Nos grupos 1 e 2, foram observadas diferenças apenas em relação ao T2 ($38,7\pm0,5$ e $38,5\pm0,4^{\circ}\text{C}$, respectivamente), em T4 ($36,9\pm0,8$ e $36,6\pm0,5^{\circ}\text{C}$, respectivamente), T5 ($35,5\pm1,0$ e $35\pm0,7^{\circ}\text{C}$, respectivamente) e T6 ($36,0\pm1,2$ e $34,8\pm1,3^{\circ}\text{C}$, respectivamente). Quando os dois grupos foram comparados, foi observada diferença no T6 ($p<0,004$), com valores mais baixos de temperatura corporal nos animais operados pela abordagem radical.

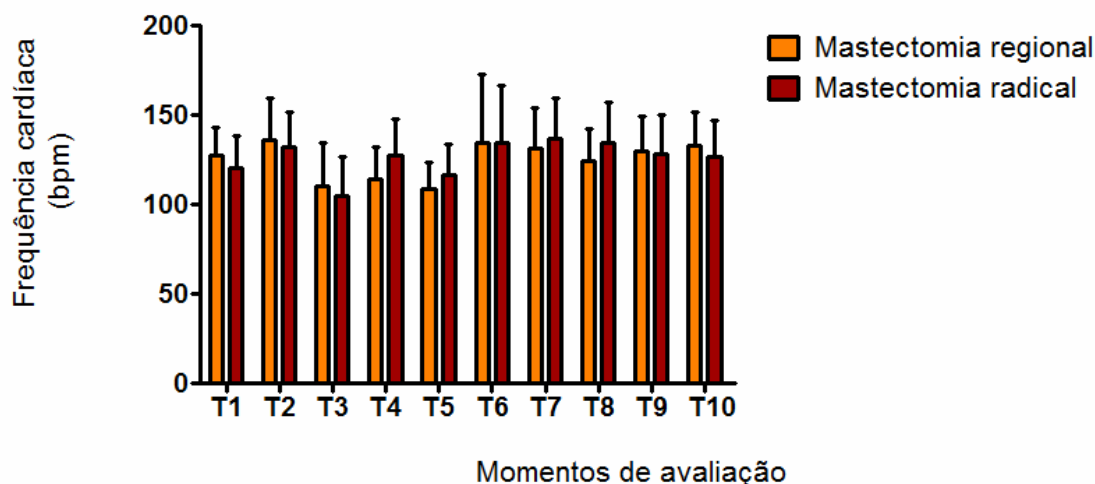


Figura 10 – Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a frequência cardíaca (bpm), nos dez momentos de avaliação (T1-T4 – pré-operatório; T5 – trans-operatório; T6-T10 – pós-operatório), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

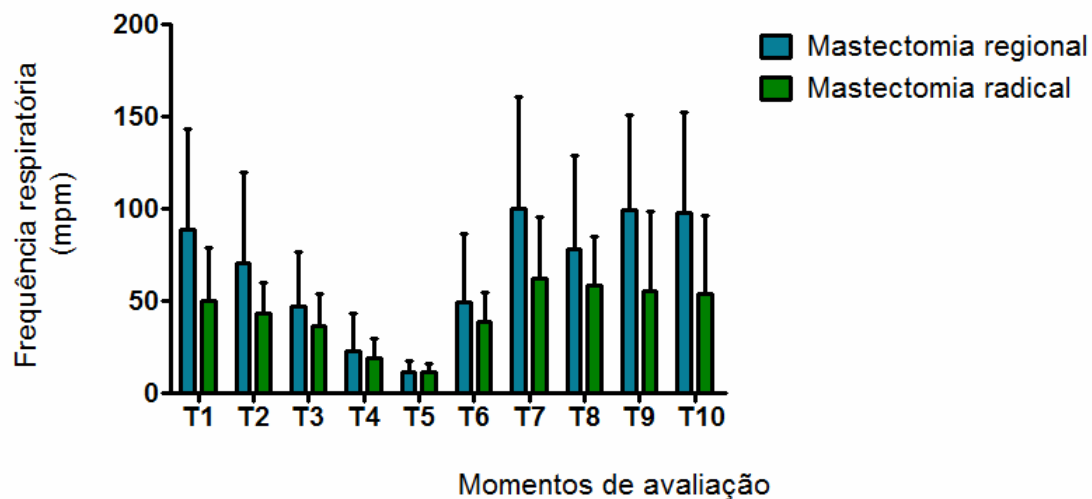


Figura 11 – Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a frequência respiratória (mpm), nos dez momentos de avaliação (T1-T4 – pré-operatório; T5 – trans-operatório; T6-T10 – pós-operatório), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

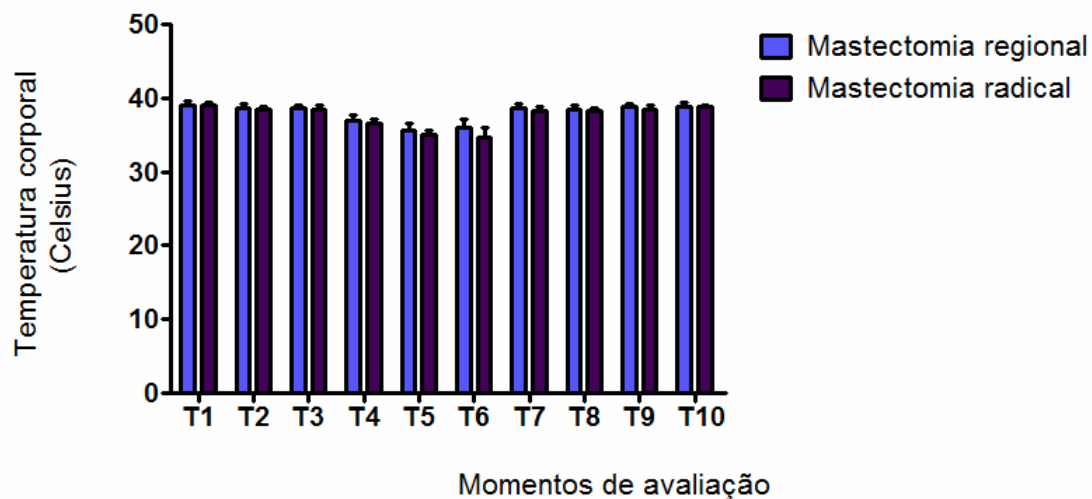


Figura 12 – Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a temperatura corporal (°C), nos dez momentos de avaliação (T1-T4 – pré-operatório; T5 – trans-operatório; T6-T10 – pós-operatório), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

Os valores médios obtidos para a PAS, PAD e PAM, em cada avaliação (T2, T4-T6 e T8), nos dois grupos estão representados nas Figs. 13, 14 e 15, respectivamente. O comportamento dessas variáveis e as comparações estatísticas foram semelhantes, o que era esperado, devido à correlação entre essas variáveis. Em relação aos valores do pré-operatório, foi observada redução durante a anestesia geral (T4 e T5), e foi observado aumento no pós-operatório (T6 e T8), em ambos os grupos. Em uma análise descritiva geral, as médias dos valores de PAS, PAD e PAM mostraram-se discretamente elevadas no T2, T6 e T8, em ambos os grupos. Para a PAS, não houve diferença entre os momentos de observação no grupo submetido à mastectomia regional. No grupo submetido à mastectomia radical foi observada diferença em T6 ($141,6 \pm 27,6$ mmHg) e T8 ($138,9 \pm 32,7$ mmHg), em relação ao T4 ($111,1 \pm 18,3$ mmHg) e T5 ($114 \pm 31,9$ mmHg).

Para a PAD, nos grupos 1 e 2, ocorreram diferenças em T4 ($62,7 \pm 22,3$ e $64,4 \pm 25,6$ mmHg, respectivamente) e T5 ($61,6 \pm 17,6$ e $63,3 \pm 20,2$ mmHg, respectivamente), em relação a T2 ($94,2 \pm 20,5$ e $91,1 \pm 19,9$ mmHg, respectivamente) e em T6 ($91,0 \pm 15,7$ e $102,9 \pm 24,4$ mmHg, respectivamente) e T8 ($92,3 \pm 20,3$ e $99,3 \pm 27,4$ mmHg, respectivamente) em relação a T4 e T5. Da mesma forma, para a PAM, nos grupos 1 e 2, ocorreram diferenças em T4 ($79,4 \pm 24,6$ e $79,9 \pm 21,0$ mmHg, respectivamente) e T5 ($78,6 \pm 20,1$ e $80,2 \pm 22,7$ mmHg, respectivamente), em relação ao T2 ($105,2 \pm 21,6$ e $103,8 \pm 18,5$ mmHg, respectivamente) e em T6 ($102,2 \pm 18,0$ e $116,1 \pm 24,6$ mmHg, respectivamente) e T8 ($106,6 \pm 21,0$ e $112,5 \pm 28,1$ mmHg, respectivamente) em relação a T4 e T5. Quando os dois grupos foram comparados, foi observada diferença apenas para a PAS, no T6, com valores inferiores nos animais operados pela abordagem regional ($p < 0,03$).

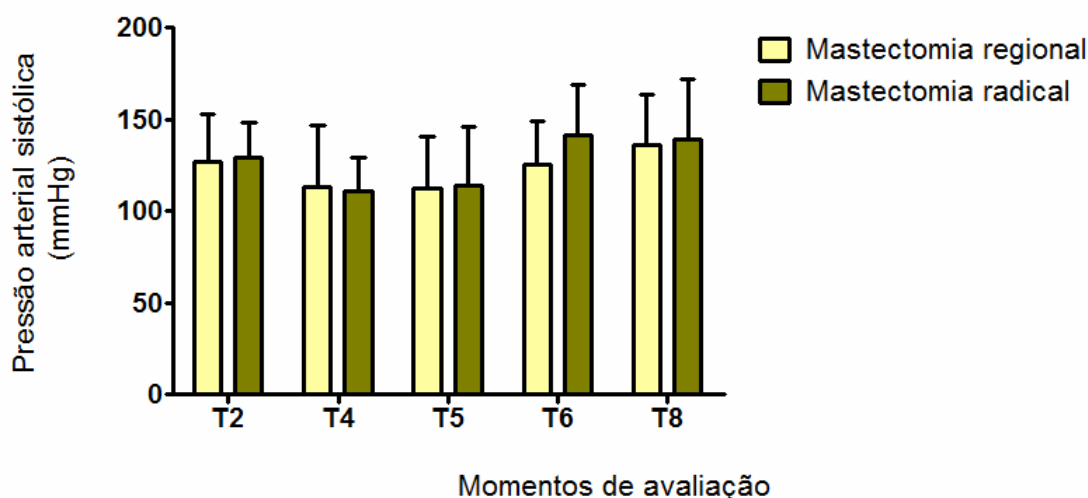


Figura 13 – Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a pressão arterial sistólica (mmHg), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T5 (período trans-operatório), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

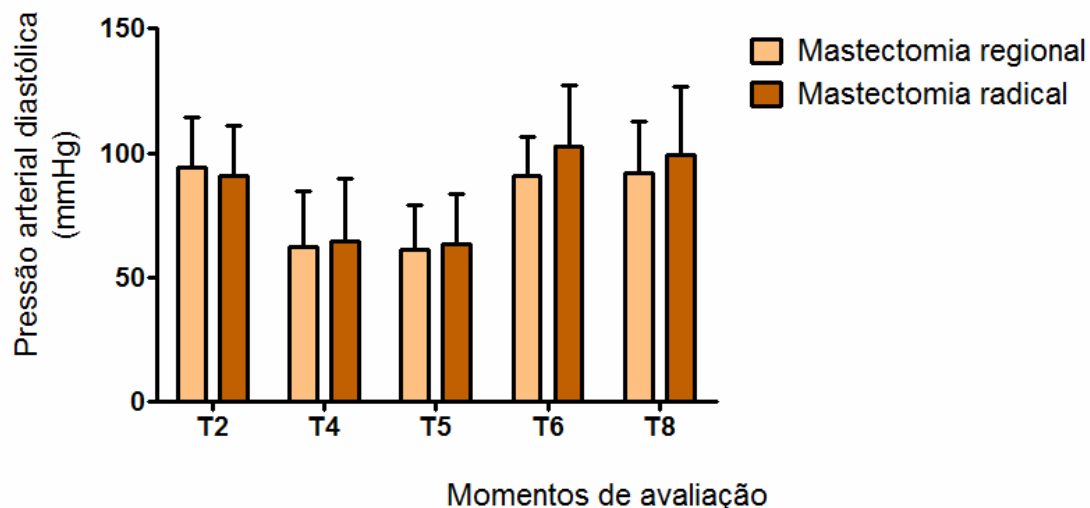


Figura 14 – Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a pressão arterial diastólica (mmHg), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T5 (período trans-operatório), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

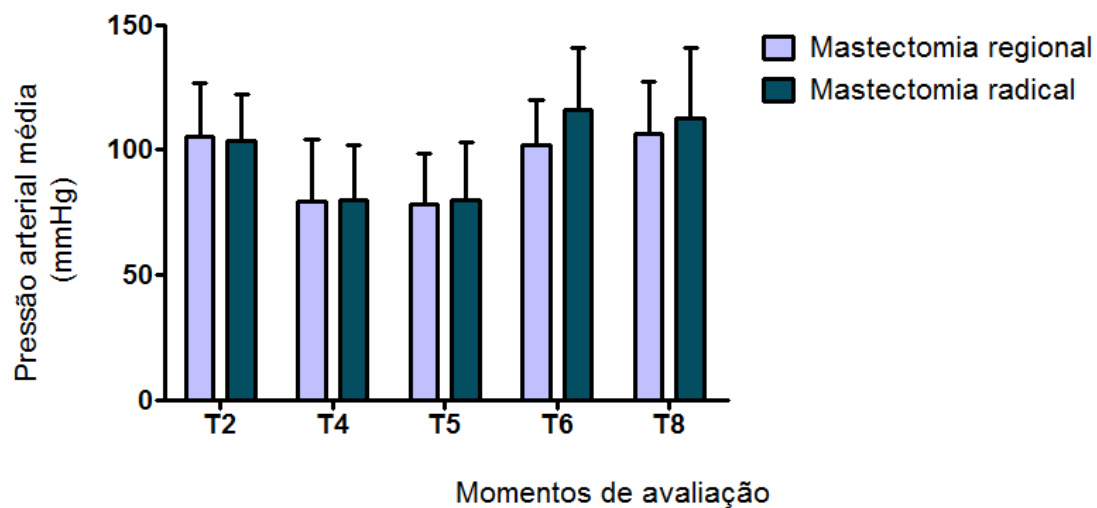


Figura 15 – Representação gráfica contendo média e desvio-padrão obtidos para a pressão arterial média (mmHg), em T2 (imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica), T4 (cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal), T5 (período trans-operatório), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

Segundo Dougdale (2010a), a morfina e a acepromazina desencadeiam depressão respiratória leve, devido à redução da sensibilidade do centro respiratório ao dióxido de carbono. A morfina pode provocar bradicardia e mínima redução da pressão arterial devido à estimulação vagal, enquanto a acepromazina encontra-se associada à maior hipotensão devido à vasodilatação resultante do bloqueio de receptores periféricos α_1 . As diferenças obtidas para as frequências cardíaca, no T3, em relação ao T2, em ambos os grupos, podem estar associadas ao efeito dos medicamentos sedativos.

O propofol utilizado na indução anestésica, cujos efeitos encontram-se mais evidentes no T4, apresenta fórmula lipídica que provoca vasodilatação intensa e consequente hipotensão profunda. Apresenta leve efeito inotrópico negativo sobre o coração e pode causar depressão respiratória de intensidade leve à moderada (Dougdale, 2010b). Como anestésico inalatório, o isoflurano praticamente anula a resposta do centro da ventilação à hipóxia. Possui efeito inotrópico negativo considerável e provoca vasodilatação periférica com moderada redução da pressão arterial (Steffey e Mama, 2007; Dougdale, 2010c). A redução das frequências cardíaca e respiratória, em T4 e T5, em ambos os grupos, sugere que estejam relacionadas à anestesia geral.

A redução da temperatura corporal, em T4, T5 e T6, em ambos os grupos, ocorreu pela depressão da atividade do centro termorregulador pela morfina e acepromazina, mas principalmente pela vasodilatação periférica provocada pela acepromazina, propofol e isoflurano (Dougdale, 2010a,b,c). Observou maior redução da temperatura no grupo submetido à mastectomia radical, em T6, devido ao maior tempo anestésico associado à maior extensão da ferida cirúrgica, conforme descrito por Branson (2007) e Steffey e Mama (2007). A redução da PAS, no grupo 2, e da PAD e PAM, em ambos os grupos, em T4 e T5, está relacionada à vasodilatação periférica provocada pelo uso da acepromazina, propofol e isoflurano (Dougdale, 2010a,b,c).

Os valores mais elevados de PAS, durante o pós-operatório (principalmente em T6), no grupo 2, em função da ativação do sistema nervoso simpático, demonstra maior resposta nociceptiva nos animais submetidos à mastectomia radical (Conzemius et al., 1997; Holton et al., 1998; Helyer et al., 2007).

4.1.3 Indicadores comportamentais e escalas nociceptivas

Alterações no comportamento geral do animal podem estar associadas à experiências dolorosas e incluíram modificações no temperamento, nível de atividade e postura, conforme relatado por Malm et al. (2005a). Segundo Haskins (1992), Hellyer e Gaynor (1998), Mathews (2000) e Hardie (2002).

Em ambos os grupos, um maior número de animais demonstrou alterações no temperamento nas primeiras doze horas do pós-operatório (T6). No grupo 1 houve diferença em relação ao T10, e no grupo 2, em relação ao T9 e T10 ($p<0,05$). Quando os dois grupos foram comparados em cada momento de avaliação, observou-se diferença entre os grupos no T6, T7, T8 e T9, com evidência de que as cadelas submetidas à mastectomia radical apresentaram maiores alterações no temperamento ($p<0,05$). Durante o pós-operatório (T7-T10), em 144 avaliações do temperamento dos animais, ocorreram alterações em 18,1% (15,3% com estado submisso ou fracamente amigável e 2,8% com desconfiança) das observações realizadas nas cadelas do grupo 1 e em 77,8% (50% com estado submisso ou fracamente amigável, 5,6% com desconfiança e 5,6% com agressividade) do grupo 2, evidenciando maiores alterações de temperamento nos animais submetidos à abordagem radical ($p<0,0001$), que podem estar associadas ao maior estímulo nociceptivo induzido por essa técnica cirúrgica (Fig. 16).

Nos dois grupos, não foi observada diferença no nível de atividade dos animais quando os cinco momentos de avaliação (T6-T10) foram comparados. Quando os dois grupos foram comparados, em cada momento de avaliação, observou-se diferença entre os grupos apenas no T9, com evidência de que as cadelas submetidas à mastectomia radical apresentaram maiores alterações no nível de atividade ($p<0,05$). Durante o pós-operatório (T7-T10), em 144 avaliações do nível de atividade dos animais,

ocorreram alterações em 58,3% (41,7% em repouso e 16,7% com inquietação) das observações nas cadelas do grupo 1 e em 76,4% (40,3% e 36,1%, respectivamente) do grupo 2, evidenciando maiores alterações no nível de atividade dos animais submetidos à abordagem radical ($p<0,0001$), o que indica maior desconforto e estresse pós-operatório, provavelmente associado à nocicepção. (Fig. 17).

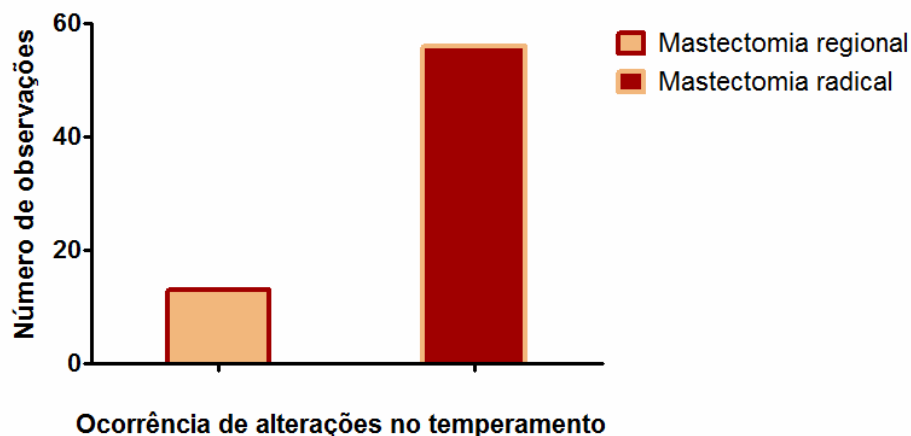


Figura 16 – Representação gráfica contendo o número de observações de alterações no temperamento identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,0001$).

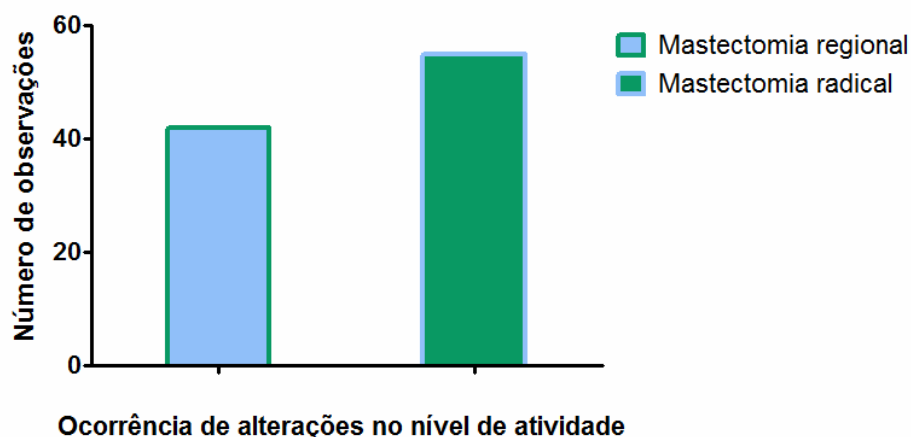


Figura 17 – Representação gráfica contendo o número de observações de alterações no nível de atividade identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,0001$).

Em relação à postura, houve diferença significativa, com maiores alterações, apenas no T6, do grupo submetido à mastectomia radical ($p<0,05$). Quando os dois grupos foram comparados em cada tempo de avaliação, observou-se diferença entre os grupos no T6 e T8, com evidência de que as cadelas do grupo submetido à mastectomia radical apresentaram uma maior incidência de alterações posturais ($p<0,05$). Durante o pós-operatório, em 144 avaliações da postura, foram identificadas alterações em 88,9% das observações no grupo 1 (83,3% em movimento, sentados ou em pé com a cabeça tendendo para baixo e 5,6% em decúbito não levantando ao estímulo, guardando ou protegendo a área afetada) e em 98,5% (81,9% e 16,7%, respectivamente) das observações no grupo 2, com evidências de maiores alterações posturais nos animais submetidos à mastectomia radical ($p<0,02$) (Fig. 18). A posição de prece ou dorso arqueado (escore 3) não foi identificada em nenhuma das observações e segue o proposto por Hardie (2002), que sugere a necessidade de uma experiência extremamente dolorosa para que ocorra a expressão de comportamentos relacionados à nocicepção mais óbvios.

De acordo com os trabalhos de Hellyer e Gaynor (1998) e Malm et al. (2005a), a vocalização é um dos indicadores subjetivos mais utilizados para avaliação de dor pós-operatória em cães e gatos. Em ambos os grupos, um maior número de animais demonstrou alterações na vocalização nas 12 primeiras horas do pós-operatório (T6 e T7). A vocalização, no T6 (2 horas após a cirurgia), no entanto, pode estar relacionada a um estado de confusão pós-anestesia geral (Mathews, 2000) visto que nesse momento, todos os pacientes, de ambos os grupos, encontravam-se em repouso ou dormindo. No grupo 1 foi observada diferença na vocalização dos animais quando T6 foi comparado com T10 ($p<0,05$). No grupo 2, essa diferença ocorreu quando foram comparados T6 e T7 com T9 e T10 ($p<0,05$). Quando os dois grupos foram comparados em cada tempo de avaliação, observou-se diferença entre os grupos em T6, T7 e T8, com evidência de que as cadelas do grupo submetido à mastectomia radical apresentaram uma maior incidência e intensidade de vocalização ($p<0,05$).

Durante o pós-operatório, em 144 avaliações, as cadelas do grupo 1 e 2 apresentaram vocalização em 9,7% (8,3% com vocalização leve ao toque ou ao mudar de posição e 1,4% com vocalização exagerada ao toque ou ao mudar de posição ou vocalização espontânea) e 33,3% (16,6% para cada escore) das observações, respectivamente, sendo observada maior incidência de vocalização nos animais submetidos à mastectomia radical ($p<0,0006$) (Fig. 19). Em nenhuma das observações foi relatada vocalização espontânea não responsiva à manipulação (escore 3). A vocalização é uma resposta nociceptiva importante no estudo da dor em animais. No entanto, segundo Mathews (2000), animais com dor não precisam, necessariamente, manifestar vocalização. Assim como qualquer outro indicador de nocicepção ou dor, é importante a inclusão de um conjunto de sinais comportamentais para sugerir uma condição dolorosa (Dobromylskyj et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

Segundo relatos de Haskins (1992) e Malm et al. (2005a), animais com dor aguda podem apresentar aumento do tônus da musculatura abdominal e tentar proteger a área acometida. Dependendo da intensidade da nocicepção, dor, desconforto ou estresse momentâneo do animal, a palpação do sítio cirúrgico pode provocar diferentes reações, conforme observado neste estudo e relatado por Haskins (1992), Dobromylskyj et al. (2000), Hardie (2002), Malm et al. (2005a) e Hellyer et al. (2007). Neste estudo foram observadas tentativas de evasão do estímulo, tensão abdominal, olhar atento, vocalização e tentativa de morder o examinador. No grupo submetido à mastectomia radical observou-se maior resposta à palpação do sítio cirúrgico no T6 em relação ao T10 ($p<0,05$). Quando os dois grupos foram comparados, em cada tempo de avaliação, observou-se diferença entre os grupos em T6, T7, T8 e T10, com evidência de que as cadelas do grupo submetido à mastectomia radical apresentaram respostas mais intensas à palpação do sítio cirúrgico ($p<0,05$).

Durante o pós-operatório em 144 avaliações, foram obtidas respostas à palpação do sítio cirúrgico em 83,3% (56,9% com leve desconforto e parede abdominal relaxada e 26,4% com desconforto moderado, parede abdominal contraída ou reação imediata com tentativa de evasão do estímulo doloroso) das observações realizadas nas cadelas do grupo 1 e em 97,2% (29,2% com leve desconforto e parede abdominal relaxada; 61,1% com desconforto moderado, parede abdominal contraída ou reação imediata com tentativa de evasão do estímulo

doloroso e 6,9% com reação imediata, vocalização e tentativa de evasão do estímulo doloroso, podendo agir com agressividade) do grupo 2, evidenciando respostas mais intensas à palpação do sítio cirúrgico nos animais submetidos à abordagem radical ($p<0,005$) (Fig. 20). Reações graves, com tentativa de morder o examinador, foram observadas apenas nos animais submetidos à essa técnica cirúrgica e sugere maior dor pós-operatória (Hardie, 2002, Malm et al., 2005a; Hellyer et al., 2007).

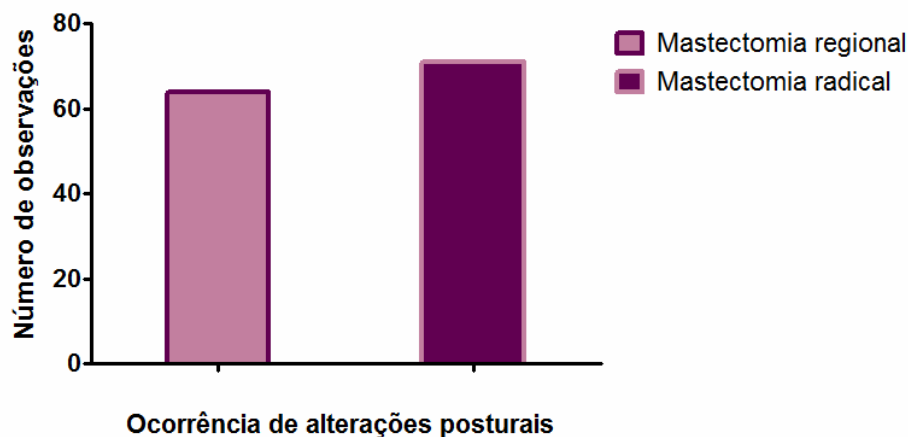


Figura 18 – Representação gráfica contendo o número de observações de alterações posturais identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,02$).

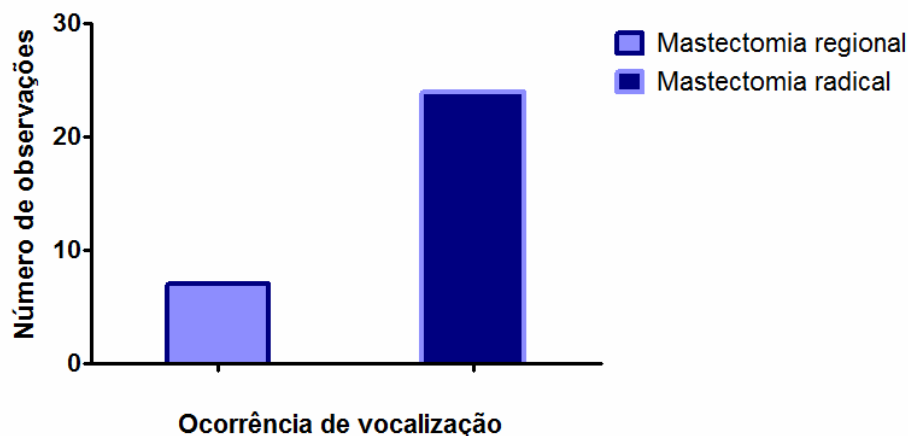


Figura 19 – Representação gráfica contendo o número de observações de vocalização identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,0006$).

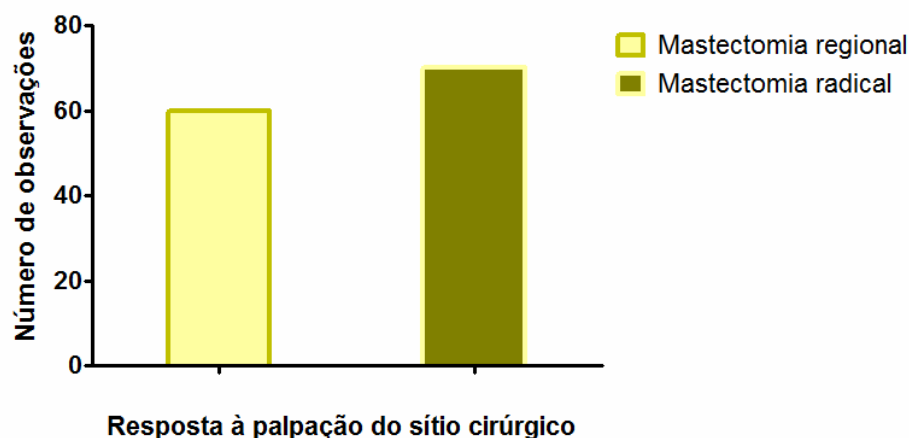


Figura 20 – Representação gráfica contendo o número de observações de resposta à palpação do sítio cirúrgico identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p < 0,005$).

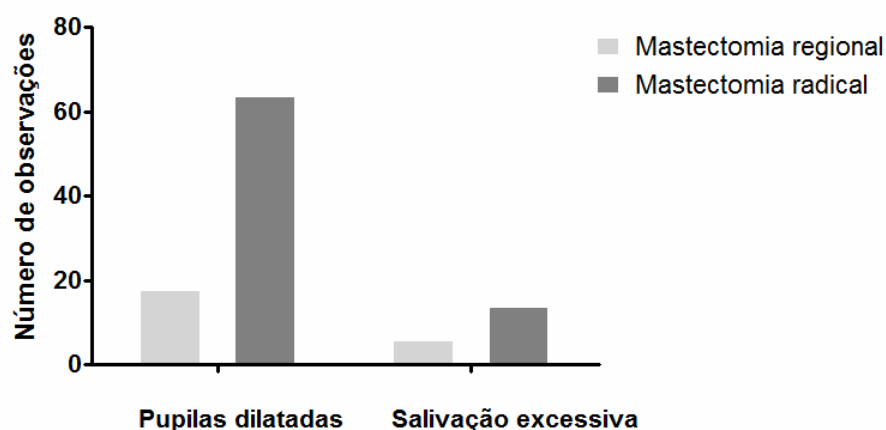


Figura 21 – Representação gráfica contendo o número de observações de pupilas dilatadas e salivação excessiva identificadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante quatro momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 72 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado, apenas para a dilatação pupilar ($p < 0,0001$).

Considerando as 180 avaliações (T6-T10), a ocorrência de dilatação das pupilas e salivação excessiva foi observada em 10% e 3,3% das avaliações das cadelas do grupo 1 e em 35,6% e 7,8% das avaliações das cadelas do grupo 2, respectivamente, com diferença apenas para as observações de dilatação pupilar (Fig. 21) ($p < 0,0001$). No grupo 2, foi observado um maior número de cadelas com as pupilas dilatadas no

T6 em relação ao T7 ($p < 0,04$), T8 ($p < 0,02$), T9 ($p < 0,0001$) e T10 ($p < 0,0001$). Quando as duas abordagens foram comparadas em cada momento de avaliação do pós-operatório, observou-se diferença significativa para a ocorrência de midríase no T6 ($p < 0,0001$) e T7 ($p < 0,0408$), associada a ativação do sistema nervoso simpático devido à nocicepção (Hellyer et al., 2007).

O escore da Universidade do Colorado demonstra a evolução da nocicepção ou desconforto no pós-operatório dos animais (T6-T10), sem considerar os parâmetros fisiológicos, mas apenas alterações comportamentais, sendo sua aplicação fácil, porém pouco sensível, uma vez que o escore inclui apenas quatro categorias. Quando cada abordagem cirúrgica foi avaliada ao longo dos cinco tempos de avaliação, observou-se que, no grupo submetido à mastectomia regional, houve diferença ($p<0,05$) no T6 em relação ao T7, T8, T9 e T10. No grupo submetido à mastectomia radical, houve diferença ($p<0,05$) apenas no T6 em relação ao T9 e T10, e no T7 e T8 em relação ao T10. Quando os dois grupos foram comparados em cada tempo de avaliação, observou-se diferença em T6, T7, T8 e T9, sendo de que as cadelas do grupo submetido à mastectomia radical apresentaram maiores pontuações (Fig. 22).

O escore obtido na escala de evolução nociceptiva pós-operatória é o resultado da associação de dados comportamentais e fisiológicos (frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal, dilatação da pupila e salivação excessiva) observados em T6-T10 (Tab. 1). Quando cada abordagem cirúrgica foi avaliada ao longo dos cinco tempos de avaliação, observou-se que, no grupo submetido à mastectomia regional, houve diferença ($p<0,05$) no T6 em relação ao T8, T9 e T10, e no T7 em relação ao T10. No grupo submetido à mastectomia radical, houve diferença ($p<0,05$) no T6 em relação ao T9 e T10, no T7 em relação ao T10 e no T8 em relação ao T10. Observou-se redução do escore conforme as avaliações se afastavam do momento da cirurgia, o que indica redução do estresse e desconforto pós-operatório resultante de adequado controle analgésico.

Quando os dois grupos foram comparados em cada momento de avaliação, observou-se diferença em todos os cinco momentos, sendo que as cadelas submetidas à mastectomia radical apresentaram maiores pontuações, relacionadas com nocicepção e dor. A instituição do resgate analgésico nos pacientes que atingiram pelo menos 12 pontos na escala de evolução nociceptiva pós-operatória, considerou pontuação inferior a 50% da escala, para se evitar a subestimação da dor do paciente, uma

vez que a decisão pelo resgate analgésico se baseou em um método subjetivo e ainda não validado (Pohl et al., 2011). Durante o pós-operatório em 180 avaliações, foi necessária a realização de resgate analgésico, no grupo 1, em apenas uma cadela (5,56%) e uma avaliação (2,2%), em T6, e, no grupo 2, em dez cadelas (55,56%), em treze avaliações (14,44%), sendo nove em T6, duas em T7 e duas em T8. A diferença foi significativa ($p<0,005$) e a dor pós-operatória foi mais facilmente controlada nos animais do grupo 1. Nas cadelas submetidas à mastectomia radical, deve-se considerar a administração de combinações analgésicas, em baixas doses, como fentanil-lidocaína-cetamina (FLK) ou morfina-lidocaína-cetamina (MLK), em infusão contínua durante a anestesia inalatória, e imediatamente após a cirurgia, com o objetivo de melhorar a analgesia trans e pós-operatória (Bednarski, 2007).

Os sinais comportamentais observados nas duas escalas podem estar relacionados a alterações no estado emocional do paciente, que incluem ansiedade, medo e excitação (Malm et al., 2005a). Da mesma forma, os parâmetros fisiológicos também podem sofrer alterações conforme o estado emocional do paciente e em decorrência dos medicamentos utilizados (Malm et al. 2005a, Dougdale 2010a). Não existe indicador específico para o acesso à nocicepção e dor em animais, no entanto, a associação de vários indicadores, objetivos e subjetivos, parece ser o método mais confiável (Dobromylskyj et al., 2000; Hellyer et al., 2007).

Ulcerações cutâneas, como identificadas nos tumores mamários de alguns pacientes, resultam em estímulo dos nociceptores da pele e podem favorecer o desenvolvimento de uma sensibilização prévia, com interferência na dor pós-operatória (Hardie e Kyles, 1995; Lamont et al., 2000; Hellyer et al., 2007). Da mesma forma, a presença de aderências à pele ou à musculatura, pode exigir uma ressecção cirúrgica mais extensa (Hedlund, 2008), com maior estímulo nociceptivo. No entanto, quando esses pacientes, foram comparados com aqueles sem ulcerações ou aderências, submetidos à mesma técnica cirúrgica, não foi observada diferença nos indicadores nociceptivos.

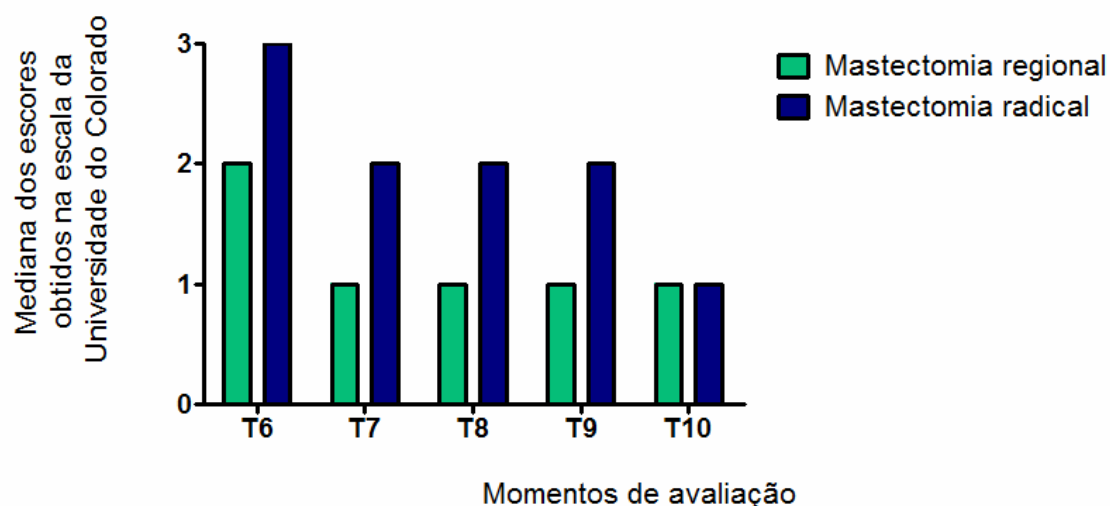


Figura 22 – Representação gráfica contendo a mediana dos escores obtidos na Escala da Universidade do Colorado, em T6 (duas horas após a cirurgia), T7 (12 horas após a cirurgia), T8 (24 horas após a cirurgia) período trans-operatório), T6 (duas horas após a cirurgia) e T8 (24 horas após a cirurgia), T9 (48 horas após a cirurgia) e T10 (10 dias após a cirurgia), nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

Tabela 1 – Mediana dos escores obtidos na escala de evolução nociceptiva pós-operatória.

Momento de avaliação	Grupo 1	Grupo 2
	Mastectomia Regional (n=18)	Mastectomia Radical (n=18)
T6	6,5aA	11,5aB
T7	4,5abcdA	9,0abcdB
T8	4,0cA	8,5abcdB
T9	4,0dA	6,5dB
T10	3,0eA	5,0eB

As medianas seguidas de letras distintas, maiúsculas para as linhas e minúsculas para as colunas diferem pelo teste de Mann-Whitney (entre os grupos) e Kruskal-wallis (entre os momentos de avaliação) com $p < 0,05$.

T6 – duas horas após a cirurgia, T7 – 12 horas após a cirurgia, T8 – 24 horas após a cirurgia, T9 – 48 horas após a cirurgia, T10 – 10 dias após a cirurgia.

4.1.4 Correlações entre os indicadores nociceptivos

Correlações entre os indicadores de acesso à nocicepção foram identificadas principalmente nos animais submetidos à mastectomia radical (grupo 2), conforme descrito na Tab. 2.

O cortisol sérico se correlacionou com a glicemia apenas no grupo 2, em 16,4% dos animais (correlação moderada). Da mesma forma, observou-se correlação do cortisol sérico às duas escalas nociceptivas utilizadas, apenas nos animais submetidos à mastectomia radical. As correlações foram moderadas, ocorrendo em 23,8% das cadelas para a Escala da Universidade do Colorado e em 32,2% para a Escala de evolução nociceptiva pós-operatória.

A glicemia encontrou-se associada à Escala da Universidade do Colorado em ambos os grupos, para os quais a correlação foi moderada, ocorrendo em 34,5% e 30,7% dos animais dos grupos 1 e 2, respectivamente. A escala de evolução nociceptiva pós-operatória só esteve correlacionada à glicemia nos animais submetidos à mastectomia radical, em que a correlação também foi moderada, ocorrendo em 26,6% dos casos.

A correlação entre os valores séricos de glicose e cortisol é esperada se considerarmos a fisiologia do processo, na qual o cortisol promove aumento da glicemia, por aumento do catabolismo e da resistência periférica à insulina (Cunningham et al. 2004a, Hellyer et al. 2007). Apesar da correlação ter sido moderada, ela não ocorreu nos animais submetidos à mastectomia regional, nos quais o aumento da glicose pode estar mais associado ao trauma cirúrgico do que a nocicepção propriamente dita, conforme relatado por Hellyer et al. (2007) e Maticic et al. (2010).

As correlações positivas entre as escalas nociceptivas e os indicadores objetivos séricos (cortisol e glicose), observadas no grupo 2 e apenas entre a glicemia e escala da Universidade do Colorado no grupo 1 confere maior credibilidade às escalas utilizadas. Segundo Hardie (2002), os indicadores comportamentais utilizados para acesso à nocicepção apresentam maior sensibilidade em pacientes com dor moderada à intensa, o que justifica a maior correlação, nos animais submetidos à mastectomia radical.

Foram observadas correlações entre as duas escalas nociceptivas utilizadas, em 43,2% das cadelas do grupo 1 (correlação moderada) e 50,6% das cadelas do grupo 2 (correlação forte). Essa correlação confere maior credibilidade às avaliações realizadas.

A pressão arterial, incluindo PAS, PAD e PAM, não se correlacionou com nenhum outro indicador nociceptivo utilizado. Apesar de não existirem dúvidas de que a dor pós-operatória provoque aumento da pressão arterial por ativação do sistema nervoso simpático (Conzemijs et al. 1997, Holton et al. 1998, Helyer et al. 2007), a ausência de correlação, com outras respostas objetivas (cortisol e glicose) e subjetivas (escalas de avaliação nociceptiva), conforme observado neste estudo e também nos trabalhos de Smith et al. (1999) e Mollenhof et al. (2005), permitem questionar a real importância e credibilidade desse indicador na avaliação da dor pós-operatória em cães e gatos.

Tabela 2 – Correlações entre os indicadores utilizados para o acesso à nocicepção em cadelas submetidas a duas técnicas de mastectomia.

Associações	Grupo 1 Mastectomia Regional	Grupo 2 Mastectomia Radical
Cortisol sérico X Glicose sérica	CNS	$p<0,0004$; $r_p=0,405$
Cortisol sérico X Pressão arterial	CNS	CNS
Cortisol sérico X Escala da Universidade do Colorado	CNS	$p<0,003$; $r_s=0,488$
Cortisol sérico X Escala de evolução nociceptiva pós-operatória	CNS	$p<0,0003$; $r_s=0,567$
Glicose sérica X Pressão arterial	CNS	CNS
Glicose sérica X Escala da Universidade do Colorado	$p<0,0002$; $r_s=0,587$	$p<0,0005$; $r_s=0,554$
Glicose sérica X Escala de evolução nociceptiva pós-operatória	CNS	$p<0,001$; $r_s=0,516$
Pressão arterial X Escala da Universidade do Colorado	CNS	CNS
Pressão arterial X Escala de evolução nociceptiva pós-operatória	CNS	CNS
Escala da Universidade do Colorado X Escala de evolução nociceptiva pós-operatória	$p<0,0001$; $r_s=0,657$	$p<0,0001$; $r_s=0,711$

As correlações significativas foram consideradas fortes quando ocorreram em mais de 49% da população estudada ($r>0,07$), moderada, quando ocorreram em 9 a 49% ($0,3<r<0,7$), e fraca, quando ocorreram em menos de 9% da população ($r<0,3$).
CNS – correlação não significativa, p – nível de significância, r_s – correlação de Spearman, r_p – correlação de Pearson.

4.2 Avaliação hematológica

A média e desvio-padrão obtidos para os valores hematológicos em cada momento de avaliação encontram-se dispostos na Tab. 3, para os grupos 1 e 2.

Na avaliação das proteínas plasmáticas, em uma análise descritiva geral, as médias obtidas encontraram-se dentro dos valores de referência em todos os momentos de avaliação, nos dois grupos. Na análise individual, hiperproteinemia foi encontrada em três animais de cada grupo. Nenhum animal desenvolveu hipoproteinemia após a cirurgia. Houve diferença entre os momentos de observação apenas no grupo 2 ($p<0,002$), com redução das proteínas plasmáticas no pós-operatório, associada à perda de proteína do espaço vascular, devido ao sangramento trans-operatório (Thrall, 2007) de maior importância nos animais submetidos à mastectomia radical. No entanto, quando cada técnica cirúrgica foi comparada em cada momento de avaliação, não foi observada diferença.

No eritrograma, em uma análise descritiva geral, apenas a média do número de hemácias no T8 do grupo 2, encontrava-se abaixo do valor de referência. A análise individual contendo o número de animais que apresentaram alterações nos parâmetros do eritrograma e na avaliação morfológica das hemácias encontram-se dispostos na Tab. 4.

Houve diferença entre os tempos de observação, para os grupos 1 e 2, com valores inferiores, no T8 para o volume globular ($p<0,0004$ e $p<0,01$, respectivamente), concentração de hemoglobina ($p<0,0001$ e $p<0,002$, respectivamente) e número de hemácias ($p<0,0001$ e $p<0,001$, respectivamente). Quando os dois grupos foram comparados, foi observada diferença, no T2 (pré-operatório), apenas para o número de hemácias ($p<0,05$), que se encontrava menor no grupo 2. No T8, houve diferença, com valores inferiores do volume globular ($p<0,04$), hemoglobina ($p<0,007$) e número de hemácias ($p<0,008$) no grupo submetido à abordagem radical. A diminuição desses parâmetros está relacionada à perda de sangue no período trans-operatório, conforme descrito por Thrall (2007) e Walker (2009). Não houve diferença na ocorrência de alterações morfológicas nas hemácias, conforme descrito por Thrall (2007), após hemorragias agudas. A observação de valores inferiores no grupo submetido à mastectomia radical, em comparação ao grupo submetido à abordagem regional, encontra-se associada à hemorragia trans-operatória de maior intensidade no grupo 2. Não foi observada diferença entre os momentos de avaliação e nem entre os grupos para os valores de VCM, CHCM, HCM e RDW, com $p>0,05$.

Considerando o número de animais que apresentaram alterações nos parâmetros do eritrograma e na avaliação morfológica das hemácias, não foi observada diferença entre os grupos e momentos de avaliação ($p>0,05$).

Tabela 3 – Média e desvio-padrão obtidos para os valores hematológicos obtidos no pré-operatório (T2) e pós-operatório (T8) de cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

	Grupo 1 Mastectomia Regional		Grupo 2 Mastectomia Radical	
	T2	T8	T2	T8
Proteínas plasmáticas (g/dL)	7,67 ± 0,78	7,18 ± 0,81	7,87 ± 0,88	7,20 ± 0,59
Volume globular (%)	45,61 ± 4,88	42,17 ± 5,58	41,89 ± 7,23	38,44 ± 5,84
Hemoglobina (g/dL)	15,45 ± 1,63	14,34 ± 1,65	14,24 ± 3,31	12,59 ± 2,28
Hemácias (x10 ⁶ céls/μL)	6,58 ± 0,84	6,00 ± 0,77	6,03 ± 1,00	5,43 ± 0,83
VCM (fL)	70,03 ± 5,85	70,44 ± 4,3	69,64 ± 5,31	70,88 ± 4,73
CHCM (g/dL)	33,9 ± 1,29	32,1 ± 1,74	33,78 ± 4,16	32,68 ± 3,18
HCM (g/dL)	23,74 ± 1,97	24,04 ± 2,08	23,44 ± 2,6	23,15 ± 2,11
RDW (%)	14,79 ± 1,81	14,73 ± 1,76	14,72 ± 1,22	14,57 ± 1,29
Leucócitos totais (céls/μL)	10887,22 ± 3353,53	15433,33 ± 3263,7	9760 ± 4238,08	17058,89 ± 6114,35
Bastonetes (céls/μL)	48,11 ± 99,23	26,94 ± 62,44	40,94 ± 173, 71	209,17 ± 487,01
Segmentados (céls/μL)	11618,72 ± 12698,82	13209,72 ± 2683,68	7913,72 ± 3730,26	15146 ± 5656,89
Eosinófilos (céls/μL)	322,44 ± 381,84	181,33 ± 306,86	271,78 ± 359, 69	145,44 ± 283,91
Basófilos (céls/μL)	0 ± 0	10,39 ± 44,08	0 ± 0	9,83 ± 41,72
Linfócitos (céls/μL)	1341,28 ± 574,10	1103,56 ± 672,83	1080,22 ± 801,79	1010,56 ± 771,07
Monócitos (céls/μL)	611,67 ± 509,18	901,39 ± 739,51	461,67 ± 332,56	609,39 ± 591,89
Plaquetas (x10 ³ céls/μL)	405,89 ± 156,44	368,33 ± 148,62	364,39 ± 162,9	342,22 ± 145,84

VCM – Volume corpuscular médio, CHCM – Concentração de hemoglobina corpuscular média, HCM – Hemoglobina corpuscular média, RDW - *red blood cell distribution width* (amplitude da variação dos eritrócitos).

Tabela 4 – Número e porcentagem de cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18), que apresentaram alterações nos parâmetros do eritograma e na avaliação morfológica das hemácias no pré-operatório (T2) e pós-operatório (T8).

	Grupo 1 Mastectomia Regional		Grupo 2 Mastectomia Radical	
	T2	T8	T2	T8
Anemia normocítica normocrômica	1 (5,56%)	2 (11,11%)	2 (11,11%)	6 (33,36%)
Anemia normocítica hipocrômica	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,56%)	1 (5,56%)
Rouleaux	7 (38,89%)	1 (5,56%)	3 (16,67%)	1 (5,56%)
Policromasia	2 (11,11%)	3 (16,67%)	2 (11,11%)	2 (11,11%)
Hipocromasia	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,56%)	0 (0%)
Macrocitose	1 (5,56%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,56%)
Anisocitose	3 (16,67%)	3 (16,67%)	4 (22,22%)	2 (11,11%)
Poiquilocitose	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,56%)	0 (0%)

No leucograma, em uma análise descritiva geral, a média do número de leucócitos totais foi superior aos valores de referência apenas no grupo submetido à mastectomia radical, no T8. A média do número de neutrófilos segmentados foi superior à referência no T8 em ambos os grupos, mas também no T2 do grupo 1. A análise individual, contendo o número de animais que apresentaram alterações nos parâmetros do leucograma e na avaliação morfológica dos leucócitos encontram-se dispostos na Tab. 5.

Observou-se aumento do número total de leucócitos no T8, em relação ao T2, em ambos os grupos ($p < 0,0001$). Houve diferença entre os tempos, para o número de neutrófilos segmentados ($p < 0,0001$) e eosinófilos ($p < 0,02$), apenas no grupo submetido à mastectomia radical, com médias mais elevadas no T8. Para o número de monócitos, observou-se aumento no T8, em relação ao T2, apenas no grupo submetido à mastectomia regional ($p < 0,05$). Não houve diferença, entre os momentos de avaliação, na contagem diferencial de bastonetes, eosinófilos, basófilos e linfócitos ($p > 0,05$). Quando os dois grupos foram comparados, em cada momento de avaliação, não houve diferença na leucometria total e nem na contagem diferencial de leucócitos ($p > 0,05$).

Considerando o número de animais que apresentaram alterações nos parâmetros do leucograma e na avaliação morfológica dos leucócitos, observou-se aumento significativo, no pós-operatório, na ocorrência de leucocitose ($p < 0,03$) e neutrofilia ($p < 0,0002$), em ambos os grupos. Foi observado aumento significativo na ocorrência de desvio nuclear dos neutrófilos para direita (DNND – presença significativa de neutrófilos hipersegmentados – Fig. 23), conforme se afastava do momento da cirurgia, apenas no grupo submetido à mastectomia radical ($p < 0,007$). Observou-se aumento da ocorrência de monocitose no T8, em relação aos demais tempos de avaliação, apenas no grupo submetido à mastectomia regional ($p < 0,04$).

A ocorrência de desvio nuclear dos neutrófilos para a esquerda regenerativo (DNNE – aumento de neutrófilos jovens), eosinofilia, basofilia, linfocitose, neutrófilos tóxicos, linfócitos reativos e monócitos ativados foi aleatória e não houve diferença entre os tempos de avaliação ($p > 0,05$). Quando os dois grupos foram comparados, observou-se diferença, apenas no T2, para a ocorrência de linfopenia que foi maior no grupo que seria submetido à mastectomia radical ($p < 0,04$). Nas demais avaliações as diferenças entre os grupos foram aleatórias ($p > 0,05$).

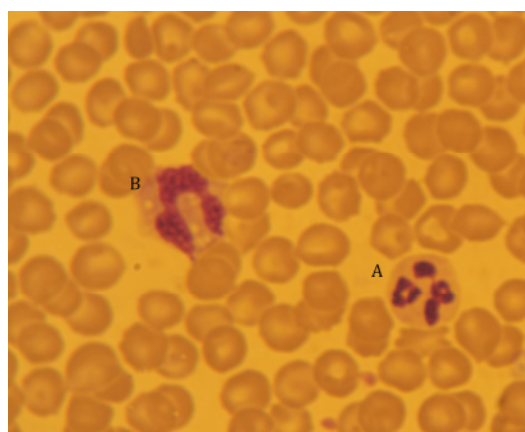


Figura 23 – Avaliação microscópica de amostra de sangue coletada 24 horas após a cirurgia, em uma cadela submetida à mastectomia radical unilateral. Neutrófilo hipersegmentado (A) e monócito (B). Aumento de 1000x. Romanowski (Panótico).

Tabela 5 – Número e porcentagem de cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18), que apresentaram alterações nos parâmetros do leucograma e na avaliação morfológica dos leucócitos, no pré-operatório (T2) e pós-operatório (T8).

	Grupo 1		Grupo 2	
	Mastectomia Regional		Mastectomia Radical	
	T2	T8	T2	T8
Leucocitose	1 (5,56%)	6 (33,33%)	2 (11,11%)	8 (44,44%)
Leucopenia	0 (0%)	0 (0%)	3 (16,67%)	0 (0%)
DNNER	1 (5,56%)	0 (0%)	1 (5,56%)	3 (16,67%)
Neutrofilia	2 (11,11%)	13 (72,22%)	2 (11,11%)	13 (72,22%)
DNND	2 (11,11%)	3 (16,67%)	0 (0%)	6 (33,33%)
Neutropenia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Eosinofilia	1 (5,56%)	0 (0%)	1 (5,56%)	0 (0%)
Eosinopenia	2 (11,11%)	0 (0%)	6 (33,33%)	0 (0%)
Basofilia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Linfocitose	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Linfopenia	4 (22,22%)	9 (50%)	11 (61,11%)	10 (55,56%)
Monocitose	1 (5,56%)	6 (33,33%)	0 (0%)	2 (11,11%)
Neutrófilos tóxicos	1 (5,56%)	1 (5,56%)	2 (11,11%)	3 (16,67%)
Linfócitos reativos	2 (11,11%)	0 (0%)	1 (5,56%)	0 (0%)
Monócitos ativados	2 (11,11%)	5 (27,78%)	2 (11,11%)	0 (0%)

DNNER – Desvio nuclear dos neutrófilos para a esquerda regenerativo; DNND – Desvio nuclear dos neutrófilos para a direita.

No presente estudo, observou-se aumento significativo de neutrófilos, após a cirurgia, apenas no grupo submetido à mastectomia radical, embora, em ambos os grupos, um maior número de animais tenha apresentado neutrofilia após a cirurgia, conforme descrito por Bush et al. (1991) e Stockham e Scott (2011). A hipersegmentação (desvio nuclear dos neutrófilos para a direita) observada no grupo 2 é resultado da maturação do núcleo dos neutrófilos devido à permanência na circulação por um período maior do que o normal, associada à redução da marginalização e migração das células para os tecidos, provocada pelos esteróides (Raskin et al., 2004; Weiser, 2007). Essa alteração não foi observada no grupo 1, que foi submetido a um menor trauma cirúrgico com menor resposta ao estresse. Os corticosteróides podem provocar lise intravascular de eosinófilos e linfócitos (Raskin et al., 2004; Stockham e Scott, 2011), no entanto não foi observada redução dessas células ou aumento da ocorrência eosinopenia e linfopenia em nenhum dos grupos.

O aumento de eosinófilos no grupo 2 e a ausência de variação na resposta dos linfócitos podem estar relacionados à resposta inflamatória (Stockham e Scott, 2011). A ocorrência de monocitose é variável no cão (Raskin et al., 2004; Weiser, 2007), tendo sido observado aumento dessa alteração, após a cirurgia, apenas no grupo submetido à mastectomia regional.

No plaquetograma, em uma análise descritiva geral, a média da contagem de plaquetas permaneceu dentro do intervalo de referência nos dois momentos de avaliação, em ambos os grupos. A análise individual, contendo o número de animais que apresentaram alterações na contagem de plaquetas e na avaliação morfológica encontram-se dispostos na Tab. 6. Não foi observada diferença entre os tempos e nem entre os grupos para o número de plaquetas ($p>0,05$), que são indicadores pouco sensíveis de estresse e nocicepção. A ocorrência de trombocitose, plaquetas ativadas, macroplaquetas e microagregados plaquetários foi aleatória e não houve diferença entre os grupos e momentos de avaliação ($p>0,05$).

Tabela 6 – Número e porcentagem de cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18), que apresentaram alterações nos parâmetros do plaquetograma e na avaliação morfológica das plaquetas, no pré-operatório (T2) e pós-operatório (T8).

	Grupo 1 Mastectomia Regional		Grupo 2 Mastectomia Radical	
	T2	T8	T2	T8
Trombocitose	5 (27,78%)	3 (16,67%)	3 (16,67%)	3 (16,67%)
Trombocitopenia	0 (0%)	2 (11,11%)	2 (11,11%)	2 (11,11%)
Plaquetas ativadas	15 (83,33%)	17 (94,44%)	15 (83,33%)	14 (77,78%)
Macroplaquetas	11 (61,11%)	15 (83,33%)	12 (66,67%)	7 (38,89%)
Microagregados discretos	2 (11,11%)	0 (0%)	1 (5,56%)	3 (16,67%)

4.3 Avaliação das complicações pós-operatórias

Complicações pós-operatórias, por mais discretas que fossem, foram diagnosticadas em 14 pacientes de cada grupo (77,8%). O número de complicações pós-operatórias diagnosticadas em cada momento de avaliação, de acordo com a técnica cirúrgica utilizada, encontra-se discriminado no Quadro 13.

Considerando-se as 180 avaliações (T6-T10), foram observadas complicações pós-operatórias em 57,8% e 91,7% das avaliações das cadelas dos grupos 1 e 2, respectivamente, com evidência de maiores complicações pós-operatórias nos animais submetidos à mastectomia radical ($p<0,03$) (Fig. 24).

No entanto, quando cada complicação pós-operatória foi analisada individualmente, não foi observada diferença entre os grupos, no número de animais acometidos ou no número de observações realizadas ($p>0,05$).

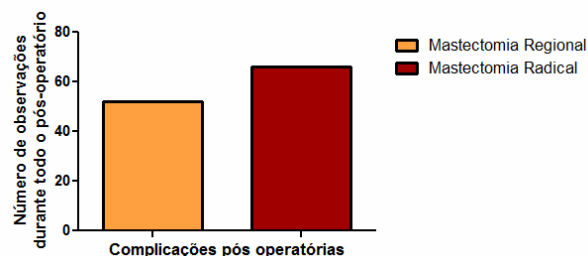


Figura 24 – Representação gráfica contendo o número de observações de complicações pós-operatórias diagnosticadas nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18) durante cinco momentos de avaliação no período pós-operatório, com um total de 90 observações em cada grupo. A diferença foi significativa, pelo teste de qui-quadrado ($p<0,03$).

Quadro 13 – Número de complicações pós-operatórias diagnosticadas em cada um dos cinco momentos de avaliação pós-operatória, nos pacientes submetidos à mastectomia regional (n=18) e radical (n=18).

Complicações pós-operatórias	Grupo 1 Mastectomia Regional						Grupo 2 Mastectomia Radical					
	T6	T7	T8	T9	T10	Total	T6	T7	T8	T9	T10	Total
Edema de membro posterior	0	1	1	4	4	10	0	4	4	4	2	14
Hematoma	0	0	0	12	12	24	0	0	0	10	9	19
Deiscência	0	0	0	1	2	3	0	0	0	1	4	5
Enfisema subcutâneo	0	0	1	1	0	2	2	0	0	1	1	4
Infecção	0	0	0	5	4	9	0	0	0	6	9	15
Sangramento	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1
Seroma	0	0	0	1	1	2	0	0	0	2	0	2
Hiperestesia	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	3
Alodinia	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3
Total	1	1	2	25	23	52	3	6	7	25	25	66

T6 – duas horas após a cirurgia, T7 – 12 horas após a cirurgia, T8 – 24 horas após a cirurgia, T9 – 48 horas após a cirurgia, T10 – dez dias após a cirurgia.

O edema do membro posterior ocorreu em quatro cadelas (22,2%) de cada grupo. Quanto a gravidade, em 30% (3/10) das observações do grupo 1, o edema foi considerado moderado. Nos animais submetidos à mastectomia radical, 7,1% (1/14) e 50% (7/14) das observações resultaram em diagnóstico de edema do membro posterior grave e moderado. Nas demais observações, a ocorrência dessa complicação foi discreta. A resolução do edema ocorreu em 3-7 dias após o tratamento com compressas quentes e exercício moderado. Essa complicação decorre do comprometimento da drenagem inguinal em consequência da retirada dos linfonodos inguinais (Hedlund, 2008; Al-Asadi et al., 2010), e só foi diagnosticada, no grupo 1, nas cadelas que tiveram a mama inguinal e linfonodos correspondentes removidos.

Hematomas próximos da ferida cirúrgica foram observados em 61% dos animais, sendo 12 do grupo 1 (66,7%) e 10 do grupo 2 (55,6%). O hematoma foi considerado moderado em 37,5% (9/24) das observações do grupo 1. Nos animais submetidos à mastectomia radical, o hematoma foi considerado intenso (Fig. 25) e moderado em 15,8% (3/19) e 47,4% (9/19) das observações, respectivamente. Nas demais observações essa alteração foi discreta e em todos os casos foi observada a reabsorção natural do hematoma com resolução completa em três a oito dias. Segundo Hedlund (2008), as mamas das cadelas são amplamente irrigadas pelas artérias e veias torácicas laterais (mama torácica cranial), cutâneas laterais e ventrais (mamas torácicas), epigástricas superficiais craniais (mamas torácica caudal e abdominal cranial) e epigástricas superficiais caudais (mamas abdominal caudal e inguinal). A anatomia mamária e as técnicas cirúrgicas escolhidas, optando-se pela não utilização do eletrocautério, favorecem a ocorrência de hematomas (Vitug e Newman, 2007; Hedlund, 2008)

O enfisema subcutâneo está relacionado a ressecção de tecido mamário aderido ao tecido subcutâneo (Hedlund, 2008) e ocorreu em 13,9% dos pacientes, sendo duas cadelas do grupo 1 (11,1%) e três do grupo 2 (16,7%). Essa alteração foi considerada moderada em apenas uma observação (25%) das cadelas submetidas à mastectomia radical. Nas demais observações essa alteração foi discreta e em todos os casos foi

observada a reabsorção natural do enfisema com resolução completa em 3-5 dias.

Ocorreu deiscência da ferida cirúrgica em 22,23% dos pacientes, sendo três do grupo 1 (16,7%) e cinco do grupo 2 (27,8%). A deiscência foi considerada moderada em 80% (4/5) das observações realizadas no grupo 2. Em todas as observações do grupo 1 e na última observação do grupo 2, a deiscência ficou restrita a 10% da ferida cirúrgica. A cicatrização por segunda intenção ocorreu em todos os pacientes no período de sete a 14 dias, com auxílio de limpeza com solução fisiológica de NaCl a 0,9%, aplicação de óleo de girassol e adaptação de bandagens. Em 50% (4/8) dos animais, a deiscência ocorreu por interferência na ferida cirúrgica, uma vez que o proprietário não manteve o colar elizabetano durante todo o pós-operatório, conforme observado por Al-Asadi et al. (2010). Nas demais situações, essa complicação foi associada à tensão excessiva da sutura ou infecção da ferida cirúrgica (Hedlund, 2008; Al-Asadi et al., 2010), sendo impossível diferenciar as duas causas, pois em todos os animais com deiscência, foi observado aumento de secreção purulenta, sugerindo infecção.

A infecção da ferida cirúrgica ocorreu em 16,4% dos animais, sendo cinco cadelas do grupo 1 (27,8%) e nove do grupo 2 (50%). Todos os animais conseguiram combater a infecção, uma vez que já sob antibioticoterapia desde o momento da cirurgia. A elevada ocorrência de infecção encontra-se associada à rigorosidade da avaliação, que considerou presença de infecção cirúrgica no caso de qualquer secreção purulenta, e negligência em relação aos cuidados pós-operatórios recomendados aos proprietários.

Discreto sangramento na ferida cirúrgica foi observado em uma cadela (5,6%) de cada grupo, sendo que na cadela submetida à mastectomia regional essa complicação ocorreu no T8 e na cadela submetida à mastectomia radical, no T9. O sangramento ocorreu em localização correspondente à mama abdominal cranial, sendo atribuído à deficiência de hemostasia dos vasos epigástricos superficiais craniais ou cutâneos, não sendo possível descartar a ocorrência de trauma leve, por dificuldade de manutenção de repouso, durante o pós-operatório.

A rica drenagem linfática existente no tecido mamário e a formação de espaços fechados após a mastectomia, favorecem a ocorrência de seroma (Hedlund, 2008). No entanto, no presente estudo, o acúmulo de fluido na ferida cirúrgica ocorreu em apenas 8,3% dos pacientes, sendo uma cadela do grupo 1 (5,6%) e duas do grupo 2 (11,1%). Nos três animais, o seroma, localizado na região inguinal, foi muito discreto e o processo apresentou resolução espontânea em três a quatro dias, conforme observado por Al-Asadi et al. (2010). A opção por não utilizar o eletrocautério e a manutenção de uma bandagem compressiva nas primeiras 48 horas após a cirurgia, pode estar relacionada à reduzida ocorrência dessa complicação neste estudo (Vitug e Newman, 2007; Hedlund, 2008).

Reações de sensibilização periférica e central foram raras neste estudo. Hiperestesia ocorreu em uma cadela de cada grupo (5,7%), sendo observada apenas no T6 na cadela do grupo 1 e no T6, T7 e T8, na cadela do grupo 2. Alodinia ocorreu em apenas uma cadela submetida à mastectomia radical (5,7%), sendo observada apenas nas primeiras 24 horas, nos três momentos de avaliação (T6, T7 e T8). Os analgésicos prescritos e o resgate analgésico realizado nos pacientes que atingiram 12 ou mais pontos na escala de evolução nociceptiva pós-operatória foram suficientes para o tratamento das reações de sensibilização.



Figura 25 – Cadela em decúbito lateral, 48 horas após mastectomia radical. Hematoma intenso estendendo-se além de dois centímetros da ferida cirúrgica. Fonte: Hospital Veterinário da UFMG.

4.4 Avaliação do impacto na qualidade de vida

O escore de qualidade de vida demonstra o bem-estar dos animais durante o período pós-operatório, segundo uma avaliação do proprietário. Os dois grupos foram comparados e observou-se diferença significativa ($p<0,01$), sendo que as cadelas submetidas à mastectomia radical apresentaram maiores pontuações (Fig. 26).

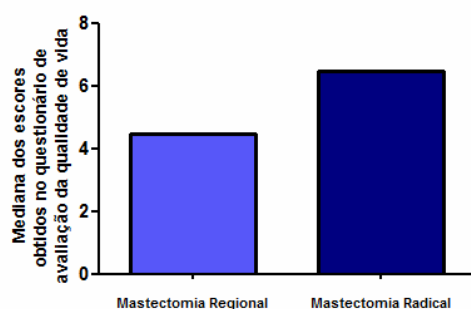


Figura 26 – Representação gráfica contendo a mediana dos escores obtidos no questionário de avaliação da qualidade de vida pós-operatória, nas cadelas submetidas à mastectomia regional ($n=18$) e radical ($n=18$). A diferença foi significativa, pelo teste de Mann-Whitney ($p<0,01$).

Apenas uma cadela, submetida à mastectomia radical, atingiu escore equivalente a 50% do questionário (12 pontos). As alterações mais relatadas, em ambos os grupos, foram aumento ou redução do nível de atividade, aumento ou redução da interação com a família e redução do apetite.

O questionário de qualidade de vida, originalmente desenvolvido por Yazbek e Fantoni (2005), para a avaliação de cães com dor crônica, foi adaptado neste estudo e mostrou-se viável para utilização em pacientes submetidos à dor aguda, indicando maior comprometimento da qualidade de vida dos animais submetidos à mastectomia radical em comparação à abordagem regional.

5- CONCLUSÕES

- ✓ Os indicadores estudados apresentaram limitações importantes quando aplicados isoladamente, mas representaram poderosas ferramentas de acesso à nocicepção quando utilizados em conjunto.
- ✓ A escala de evolução nociceptiva pós-operatória mostrou-se eficaz e confiável para a avaliação da nocicepção após mastectomia em cães, embora novos estudos sejam necessários para demonstrar a aplicabilidade dessa escala em outras situações.
- ✓ O grupo submetido à mastectomia radical apresentou alterações fisiológicas mais intensas, com pontuações superiores nas escalas de nocicepção, retificando a agressividade dessa abordagem.
- ✓ As evidências de maior estresse e desconforto pós-operatório, no grupo submetido à mastectomia radical, estão relacionadas à dor aguda de maior intensidade, com maior impacto na qualidade de vida do animal.
- ✓ Deve-se considerar a utilização de protocolos analgésicos mais eficazes em cadelas submetidas à mastectomia radical.
- ✓ Na cadela, foram observados maior tempo cirúrgico, maior hemorragia intra-operatória, maior resposta ao estresse e maior ocorrência de complicações pós-operatórias quando a mastectomia radical foi comparada à abordagem regional.

6- CONSIDERAÇÕES FINAIS

O cirurgião que deseja trabalhar com oncologia veterinária deve conhecer o comportamento biológico das diferentes neoplasias que acometem os animais. No caso dos tumores mamários, a escolha da técnica cirúrgica deve-se basear no conhecimento sobre a drenagem linfática, na quantidade e localização das lesões e nos fatores prognósticos estabelecidos pela literatura. A desconsideração desses critérios resulta na realização de procedimentos cirúrgicos agressivos, na maioria das vezes, desnecessários, com prejuízos no pós-operatório. A cirurgia radical profilática, definitivamente, pode prevenir o desenvolvimento de novas neoplasias mamárias no futuro. No entanto resulta em maior estresse e desconforto pós-operatório, sendo que não existem informações suficientes que apontem um maior risco para o desenvolvimento de novas lesões malignas em cadelas com histórico de câncer de mama. O risco de desenvolvimento de novos cânceres pode ser minimizado a partir de um acompanhamento clínico periódico e intervenção cirúrgica imediatamente após o reconhecimento de novas lesões. A aleatoriedade dos tratamentos segue na direção oposta das pesquisas atuais e banaliza a oncologia como ciência. Cada paciente deve ser avaliado individualmente e selecionado para cada técnica cirúrgica.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-ASADI, R.N.; AL-KELEDARM N.A.R.; AL-KADI, K.K. An Evaluation of mastectomy for removal of mammary glands tumors in bitches. *Basrah Journal of Veterinary Research*, v. 10, n. 2, p. 141-152, 2010.
- ARGYLE, D.J.; KHANNA, C. Tumor biology and metastasis. In: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4ª ed. Filadélfia: W.B. Saunders, 2007, cap. 2, p. 31-53.
- BACKONJA, M.M. Defining neuropathic pain. *Anesthesia & Analgesia*, v. 97, p. 785-790, 2003.
- BEDNARSKI, R.M. Dogs and cats (Anesthesia, analgesia, and immobilization of selected species and classes of animals). . In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007, cap. 26, p. 705-715.
- BERGEN, J. M.; SMITH, D. C. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine*, v. 15, n. 2, p. 221-230, 1997.
- BRANSON, K.R.. Injectable and alternative anesthetic techniques. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007, cap. 11, p. 273-299.
- BRENNAN, T.J.; VANDERMEULEN, E.P.; GEBHART, G.F. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*, v. 64, n. 3, p. 493-501, 1996.
- BRODEY, R.S.; GOLDSCHMIDT, M.H.; ROSZEL, J.R. Canine mammary gland neoplasms. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 19, p. 61-90, 1983.
- BRONDANI, J.T.; LUNA, S.P.L.; PADOVANI, C.R. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 72, n. 2, p. 174-183, 2011.
- BROWN, S.A.; RENIK, R.A. Hipertensão sistêmica. In: TILLEY, L.P.; GOODWIN, J.K. *Manual de cardiologia para cães e gatos*, 3ª ed. São Paulo: Roca, 2002, cap. 16, p. 313-319.
- BUSH, B.M. White blood cells (WBCs). In: BUSH, B.M. *Interpretation of Laboratory Results for Small Animals Clinicians*, 1ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, 1991, cap. 3, p. 132-195.
- CADDEN, S.W.; ORCHADSON, R. The neural mechanisms of oral and facial pain. *Dental Update*, v. 28, p. 359-367, 2001.
- CALDEIRA, F.M.C.; OLIVEIRA, H.P.; MELO, E.G. et al. Cortisol sérico e glicemia em cadelas

tratadas com tramadol e submetidas à ovariectomia. *Ciência Rural*, v. 36, n. 1, p. 155-160, 2006.

CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 4, n. 2, p. 153-180, 2011.

CASTELLI, M.C.Z. Dor: aspectos comportamentais. *Argumento: Revista das Faculdades de Educação, Ciências e Letras e Psicologia Padre Anchieta*. v. 3, p. 107-123, 2003.

CHURCH, D.B.; NICHOLSON, A.I.; ILKIW, J.E. et al. Effect of non-adrenal illness, anaesthesia and surgery on plasma cortisol concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science*, v. 56, p. 129-131, 1994.

CONZEMIUS, M.G.; HILL, C.M.; SAMMARCO, J.L. et al. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 210, p. 1619-1622, 1997.

CUNNINGHAM, J.G. O sistema endócrino. In: *Tratado de fisiologia veterinária*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004a, cap. 32, p. 333-349.

CUNNINGHAM, J.G. Glândulas endócrinas e suas funções. In: *Tratado de fisiologia veterinária*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004b, cap. 33, p. 350-381.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUZA, R.S. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*, v. 7, n. 2, p. 15-26, 2002.

DENNIS, S.; MELZACK, R. Perspective on phylogenetic evolution of pain expression. In: KITCHELL, R.L.; ERICKSON, H.H. *Animal pain: perception and alleviation*. Baltimore: Waverly Press, 1983, p. 151-160.

DOBROMYLSKYJ, P.A. Pain assessment. In: FLECKNELL, P.; WATERMAN-PEARSON, A.

Pain management in animals, 1ª ed. London: W.B. Saunders, 2000, cap. 4, p. 53-79.

DOUGDALE, A. Small animal sedation and premedication. In: DOUGDALE, A. *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice*, 1ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2010a, cap. 4, p. 30-44.

DOUGDALE, A. Injectable anaesthetic agents. In: DOUGDALE, A. *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice*, 1ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2010b, cap. 4, p. 45-54.

DOUGDALE, A. Inhalation anaesthetic agents. In: DOUGDALE, A. *Veterinary Anaesthesia: Principles to Practice*, 1ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2010c, cap. 8, p. 64-75.

EGENVALL, A.; BONNET, B.N.; OHAGEN P. et al. Incidence and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 69, p. 109-127, 2005.

FARINA, S.; TINAZZI, M.; LE PERA, D. et al. Pain-related modulation of the human motor cortex. *Neurological Research*, v. 35, p. 130-142, 2003.

FEITOSA, F.L.F. Exame físico geral ou de rotina. In: FEITOSA, F.L.F. *Semiologia Veterinária: A arte do diagnóstico*, 2ª ed. São Paulo: Roca, 2008, cap. 4, p. 77-102.

FERGUNSON, R.H. Canine mammary gland tumors. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 15, p. 501-511, 1985.

FERREIRA, E.; BREGUNCI, G.C.; SCHMITT, F.C. et al. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 55, p. 105-109, 2003.

FILHO, J.C.; KOMMERS, G.D.; MASUDA, E.K. et al. Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs.

Journal of the American Veterinary Medical Association, v. 214, p. 651-659, 1999.

FOSSUM, T.W. Preparação do campo operatório. In: FOSSUM, T.W.; HEDLUND, C.S.; JOHNSON, A.L. et al. *Cirurgia de pequenos animais*, 3ª ed. (tradução). Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, cap. 6, p.32-37.

FOX, S.M.; MELLOR, D.J.; LAWOKO, C.R. et al. Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. *Research in Veterinary Science*, v. 65, p. 125-133, 1998.

FRANDSON, R.D. Anatomia das glândulas mamárias. In: FRANDSON, R.D. *Anatomia e Fisiologia dos Animais Domésticos*, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979, cap. 29, p. 366-373.

GARCIA, J.; ALTMAN, R.D. Chronic pain states: pathophysiology and medical therapy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 27, p. 1-16, 1997.

GILBERTSON, S.R.; KURZMAN, I.D.; ZACHRAU, R.E. et al. Canine mammary epithelial neoplasms: biological implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Veterinary Pathology*, v. 20, p. 127-142, 1983.

GRAHAM, J.C.; O'KEEFE, D.A.; GELBERG, H.B. Immunohistochemical assay for detecting estrogen receptors in canine mammary tumors. *American Journal of Veterinary Research*, v. 60, n. 5, p. 627-630, 1999.

HALL, J. A. Doenças do estômago. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.D. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*, 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, v. 2, cap. 136, p. 1218-1246.

HARDIE, E.M.; KYLES, A.E. Pharmacological management of pain and infection in the surgical oncology patient. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 25, n. 1, p. 77-96, 1995.

HARDIE, E.M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In:

HELLEBREKERS, L.J. *Dor em animais*. São Paulo: Manole, 2002, cap. 4, p. 49-68.

HASKINS, S.C. Postoperative analgesia. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 22, n. 2, p. 353-356, 1992.

HEDLUND, C.S. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T.W.; HEDLUND, C.S.; JOHNSON, A.L. et al. *Cirurgia de pequenos animais*, 3ª ed. (tradução). Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, cap. 26, p. 702-774.

HELLEBREKERS, L.J. A dor em animais. In: HELLEBREKERS L.J. *Dor em animais*. São Paulo: Manole, 2002a, cap. 1, p. 11-15.

HELLEBREKERS, L.J. Fisiopatologia da dor em animais e sua consequência para a terapia analgésica. In: HELLEBREKERS, L.J. *Dor em animais*. São Paulo: Manole, 2002b, cap. 5, p. 69-79.

HELLYER, P.W.; GAYNOR, J.S. Acute postsurgical pain in dogs and cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 20, n. 2, p. 140-153, 1998.

HELLYER, P.W.; ROBERTSON, S.A.; FAILS, A.D. Pain and its management. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM K.A. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007, cap. 3, p. 31-57.

HELLYER, P.W.; UHRIG, S.R.; ROBINSON, N.G. Canine Acute Pain Scale and Feline Acute Pain Scale. *Colorado State University Veterinary Medical Center*, Fort Collins CO, 2006.

HOLTON, L.L.; SCOTT, E.M.; NOLAN, A.M. et al. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *Journal of Small Animal Practice*, v. 39, p. 469-474, 1998.

HORTA, R.S.; COSTA, M.P.; LAVALLE, G.E. et al. Fatores prognósticos e preditivos dos tumores caninos definidos com auxílio da imunohistoquímica. *Ciência Rural*, v. 42, p. 1033-1039, 2012.

HORTA, R.S.; VALENTE, P.C.L.G.; CAXITO, L.M. et al. Estudo retrospectivo (2009-2012) de 388 exames citológicos de tecidos hematopoiéticos (linfonodo, baço e medula óssea) de cães. *Clínica Veterinária*, v. XVIII, n. 102, p. 60-68, 2013.

HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E.; RODRIGUES, A.A.M. et al. Cirurgias oncológicas realizadas em pequenos animais no Hospital Veterinário da UFMG entre 2007 e 2009. *Jornal Brasileiro de Ciência Animal*, v. 3, n. 6, p. 153-158, 2010.

HUDSPITH, M.J.; SIDDALL, P.J.; MUNGLANI, R. Physiology of pain. In: HEMMINGS Jr., H.C.; HOPKINS, P.M. *Foundations of anesthesia: basic sciences for clinical practice*. 2ª ed. Filadélfia: Mosby, 2006. p. 267-285.

JAIN, N.C. Comparative hematology of common domestic animals. In: JAIN, N.C. *Essentials of Veterinary Hematology*, 1ª ed. Filadélfia: Lea & Febiger, cap. 2, p. 19-53, 1993.

JOHNSON, S.D. Reproductive systems. In: SLATTER, D. *Textbook of small animal surgery*, 2ª ed. Saunders: Filadélfia: W.B. Saunders, 1993, v. 2, cap. 159, p. 2177-2192.

KIM, Y.K.; LEE, S.S.; SUH E.H. et al. Sprayed intraperitoneal bupivacaine reduces early postoperative pain behavior and biochemical stress response after laparoscopic ovariectomy in dogs. *The Veterinary Journal*, v. 191, n. 2, p. 188-192, 2011.

KLAUMANN, P.R.; WOUK, A.F.P.F.; SILLAS, T. Patofisiologia da dor. *Archives of Veterinary Science*, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2008.

KNOL, B.W.; DIELEMAN, S.J.; BEVERS, M.M. et al. Effects of methods used for blood collection on plasma concentrations of luteinising hormone, testosterone, and cortisol in male dogs. *Veterinary Quarterly*, v.14, p.126-129, 1992.

KOLB, E. Fisiologia da glândula mamária. In: KOLB, E. *Fisiologia Veterinária*, 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987, cap. 21, p. 413-414.

LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J.; GRIMM, K.A. Physiology of pain. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 30, p. 703-728, 2000.

LAMONT, L.A. Feline perioperative pain management. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 32, p. 747-763, 2002.

LAMONT, L.A. Multimodal pain management in Veterinary Medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 38, p. 1173-1186, 2008.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4ª ed. Filadélfia: W.B. Saunders, 2007, cap. 26, p. 619-636.

LAVALLE, G. E.; CAMPOS, C.B.; BERTAGNOLLI, A.C. et al. Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. *In Vivo*, v. 26, p. 375-380, 2012.

LE BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews*, v. 53, p. 597-652, 2001.

LIN, H.C.; BENSON, G.J.; THURMON, J.C. et al. Influence of anesthetic regimens on the perioperative caeccholamine response associated with onychectomy in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 54, n. 10, p. 1721-1724, 1993.

LOESER, J.D.; TREEDE, R.D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*, v. 137, p. 473-478, 2008.

MACEWEN, E.G.; HARVEY, H.J.; PATNAIK, AK. et al. Evaluation of the effect of levamisole and surgery on canine mammary cancer. *Journal of Biological Response Modifiers*, v. 4, p. 418-426, 1985.

- MACHADO, A.B.M. Estrutura da medula espinhal. In: MACHADO, A.B.M. *Neuroanatomia funcional*. São Paulo: Atheneu, 2003a, 2ª ed., cap. 15, p. 151-162.
- MACHADO, A.B.M. Formação reticular. In: MACHADO, A.B.M. *Neuroanatomia funcional*. São Paulo: Atheneu, 2003b, 2ª ed., cap. 20, p. 195-200.
- MACHADO, A.B.M. Áreas encefálicas relacionadas com as emoções: O sistema límbico. In: MACHADO, A.B.M. *Neuroanatomia funcional*. São Paulo: Atheneu, 2003c, 2ª ed., cap. 28, p. 275-285.
- MACHADO, A.B.M. Grandes vias aferentes. In: MACHADO, A.B.M. *Neuroanatomia funcional*. São Paulo: Atheneu, 2003d, 2ª ed., cap. 29, p. 287-308.
- MALM, C.; SAVSSI-ROCHA, P.R.; GHELLER, V.A. et al. Ovario-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. II – Evolução clínica pós-operatória. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 57, n. 2, p. 162-172, 2005a.
- MALM, C.; SAVSSI-ROCHA, P.R.; GHELLER, V.A. et al. Ovario-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. III – Estresse pela análise do cortisol plasmático. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 57, n. 2, p. 584-590, 2005b.
- MARCHETTI, V. GIORGI, M.; FIORAVANTI, A. First-line metronomic chemotherapy in a metastatic model of spontaneous canine tumours: a pilot study. *Investigational New Drugs*, v. 30, n. 4, p. 1725-1730, 2012.
- MARTIN DE LAS MULAS, J.; MILLAN, Y.; DIOS, R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor α and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease free period in mammary tumors of the dog. *Veterinary Pathology*, v. 42, p. 200-212, 2005.
- MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D.T. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in bitches submitted to ovariohysterectomy. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, v. 30, n. 4, p. 220-228, 2003.
- MATHEWS, K.A. Pain assessment and general approach to management. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 30, n. 4, p. 729-755, 2000.
- MATICIC, D.; STEJSKAL, M.; PECIN, M. et al. Correlation of pain assessment parameters in dogs with cranial cruciate surgery. *Veterinarski Arhiv*, v. 80, n. 5, p. 597-609, 2010.
- MELZACK, R.; WALL, P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, v. 150, n. 3699, p. 971-979, 1965.
- MERSKEY, H.; ALBE-FESSARD, D.G.; BONICA, J.J. et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain*, v. 6, p. 249-252, 1979.
- MILLAN, M.J. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, v. 66, p. 355-474, 2002.
- MISDORP, W. Progestagens and mammary tumors in dogs and cats. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, v. 125, p. 27-31, 1991.
- MITCH, P.M.; HELLYER, P.W. Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. *Handbook of veterinary pain management*, 2ª ed. St. Louis: Mosby, 2002, cap. 6, p. 78-109.
- MOE, L. Population-based incidence of mammary tumors in some dog breeds. *Journal of Reproduction and Fertility-Supplement*, v. 57, p. 439-443, 2001.
- MOHAMMED, R.A.A.; MARTIN, S.G.; MAHMMOD, A.M. et al. Objective assessment of lymphatic and blood vascular invasion in lymph node-negative breast carcinoma: findings from a large case series with long-term follow-up. *Journal of Pathology*, v. 223, p. 358-365, 2011.

- MOLLEHNHOFF, A.; NOLTE, I.; KRAMER, S. Anti-nociceptive efficacy of carprofen, levomethadone and buprenorphine for pain relief in cats following major orthopaedic surgery. *Journal of the Veterinary Medical Association*, v. 52, p. 186-198, 2005.
- MOLL, X.; FRESNO, L. GARCÍA, F. et al. Comparison of subcutaneous and transdermal administration of buprenorphine for pré-emptive analgesia in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal*, v. 187, p. 124-128, 2011.
- MUIR, W.W. Physiology and pathophysiology of pain. In: GAYNOR, J.S.; MUIR, W.W. *Handbook of veterinary pain management*. 2ª ed. St. Louis: Mosby, 2002, cap. 2, p. 13-45.
- NELSON R.W.; TURNWALD, G.H.; WILLARD, M.D. Endocrine, metabolic and lipid disorders. In: WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 4ª ed. Filadélfia: W.B. Saunders, cap. 8, p. 165-207, 2004.
- OWEN, L.N. TNM Classification of tumors in domestic animals. *World Health Organization*. 1ª ed. Geneva. 1980, p. 26-32.
- PADDLEFORD, R.R. Analgesia e controle da dor. In: PADDLEFORD, R.R. *Manual de anestesia em pequenos animais*, 2ª ed. (tradução). São Paulo: Roca, 2001, cap. 10, p. 263-284.
- PAGE, G.G. ; BEN-ELIYAHU, S. ; YIRMYIA, R. et al. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain*, v. 54, p. 21-28, 1993.
- PATSIKAS, M.N.; DESSIRIS, A. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anatomy, Histology and Embryology*, v. 35, p. 228-234, 2006.
- PEDERSEN, J.L.; GALLE, T.S.; KEHLET, H. Peripheral analgesic effects of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology*, v. 89, n. 1, p. 58-66, 1998.
- POHL, V.H.; CARREGARO, A.B.; LOPES, C. et al. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filmanetos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. *Ciência Rural*, v. 41, n. 1, p. 154-159, 2011.
- POLTON, G. Mammary tumours in dogs. *Irish Veterinary Journal*, v. 62, n. 1, p.50-56, 2009.
- RANDICH, A.; NESS, T. Modulation of spinal nociceptive processing. In: FISHMAN, S.M.; BALLANTYNE, J.C.; RATHMELL, J.C. *Bonica's Management of pain*, 4ª ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p. 48-60.
- RASKIN, R.E. ; LATIMER, K.S. ; TVEDTEN, H. Leukocyte disorders. In: WILLARD, M.D.; TVEDTEN, H. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*, 4ª ed. Filadélfia: W.B. Saunders, 2004, cap. 4, p. 63-91.
- RAWLINGS, C.A.; TACKETT, R.L.; BJORLING, D.E. et al. Cardiovascular function and serum catecholamine concentrations after anesthesia and surgery in the dog. *Veterinary Surgery*, v. 18, n. 4, p. 255-260, 1989.
- REGAN, J.M.; PENG, P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control*, v. 7, p. 111-119, 2000.
- REXED, B. Some aspects of the cytoarchitectonics and synaptology of the spinal cord. *Progress in Brain Research*, v. 11, p. 58-92, 1964.
- ROBERTSON, S. A. What is pain? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 221, p. 202-205, 2002.
- RODASKI, S.; PIEKARZ, C.H. Diagnóstico e estadiamento clínico. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. *Oncologia em Cães e Gatos*, 1ª ed. São Paulo: Roca, 2009, cap. 3, p. 51-74.
- RUTTEMAN, G.R. Contraceptive steroids and the mammary gland: is there a hazard? *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 23, p. 29-41, 1992.

- SAMUEL, S.; MILSTEIN, H.; DOBSON, J.M.; WOOD, J.L.N. An epidemiological study into the incidence of neoplasia in a population of insured dogs in the UK. *Proceedings of the British Small Animal Veterinary Association Congress*, 1999.
- SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 43, n. 6, p. 1249-1261, 1969.
- SELMÍ, A.L.; LINS, B.T.; CESAR, F.B. et al. A comparison of the analgesic efficacy of vedaprofeno, carprofen or ketofen after ovariohysterectomy in bitches. *Ciência Rural*, v. 39, n. 3, p. 785-790, 2009.
- SHERINGTON, C.S. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex and reflex stepping and standing. *Journal of Physiology*, v. 40, p. 28-121, 1910.
- SIDDAL, P.J.; COUSINS, M.J. Pain mechanisms and management: and update. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 22, p. 679-688, 1985.
- SLINGSBY, L.S.; WATER-PEARSON, A.E. Postoperative analgesia in cat after ovariohysterectomy by the use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *Journal of Small Animal Practice*, v. 41, p. 447-450, 2000.
- SMITH, J.; ALLEN, S.W.; QUANDT, J.E. Changes in cortisol concentrations in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *American Journal of Veterinary Research*, v. 60, p. 432-436, 1999.
- SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 33, p. 573-596, 2003.
- SORENMO, K.U.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. et al. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.
- STEFFEY, E.P.; MAMA, K.R. Inhalation anesthetics. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007, cap. 13, p. 355-393.
- STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. Leucócitos. In: STOCKHAM, S.L.; SCOTT, M.A. *Fundamentos de Patologia Clínica Veterinária*, 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011, cap. 2, p. 45-89.
- STRATMANN, N.; FAILING, K.; RICHTER, A. et al. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Veterinary Surgery*, v. 37, n. 1, p. 82-86, 2008.
- TAVARES, W.L.F.; LAVALLE, G.E.; FIGUEIREDO, M.S. et al. Evaluation of adverse effects in tamoxifen exposed healthy female dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v. 52, n. 1, p. 67, 2010.
- THRALL, M.A. Anemia regenerativa. In: THRALL, M.A.; BAKER, D.C.; CAMPBELL, T.W. et al. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*, 1ª ed. (tradução). São Paulo: Roca, 2007, cap. 8, p.89-113.
- VALADÃO, C.A.A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: avaliação do efeito analgésico pelo emprego dos filamentos de Von Frey. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 54, n. 4, p. 338-339, 2002.
- VITUG, A.F.; NEWMAN, L.A. Complications in breast surgery. *Surgical Clinics of North America*, v. 87, p.431-451, 2007.
- YAZBEK, K.V.B.; FANTONI, D.T. Validity of a health-related, quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 226, p. 1354-1358, 2005.
- YAZBEK, K.V.B. Avaliação da dor e qualidade de vida em cães com câncer. *Revista Dor*, v. 9, p. 1297-1304, 2008.

YOSHIMURE, M.; FURUE, H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, p. 107-117, 2006.

WALTERS, E.T. Injury-relate behavior and neuronal plasticity: an evolutionary perspective on sensitization, hyperalgesia and analgesia. *International Review of Neurobiology*, v. 36, p. 325-427, 1994.

WALKER, D. Esfregaços de sangue periférico. In: COWELL, R.L.; TYLER, R.D.; MEINKOTH, J.H. et al. *Diagnóstico citológico e hematologia de cães e gatos*, 3ª ed. São Paulo: MedVet, 2009, cap. 26, p. 390-422.

WEISER, G. Interpretação da resposta leucocitária nas doenças. In: THRALL, M.A.; BAKER, D.C.; CAMPBELL, T.W. et al. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*, 1ª ed., São Paulo: Roca, 2007, cap. 12, p. 127-140.

WOOLF, C.J. The pathophysiology of peripheral neuropathic pain-abnormal peripheral input and abnormal central processing. *Acta Neurochirurgica Supplementum*, v. 58, p. 122-130, 1993.

ZATLOUKAL, J.; LORENZOVA, J.; TICHY, F. et al. Breed and age risk factors for canine mammary tumours. *Acta Veterinaria Brno*, v. 74, p. 103-109, 2005.

8- ANEXOS

8.1 Certificado emitido pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL
- C E T E A -**

CERTIFICADO

Certificamos que o **Protocolo nº 23/2011**, relativo ao projeto intitulado "***Estudo retrospectivo e prospectivo do tratamento cirúrgico das neoplasias mamárias em pequenos animais***", que tem como responsável(is) **Roberto Baracat de Araújo**, está(ão) de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pelo **Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA/UFMG)**, tendo sido aprovado na reunião de **27/ 04/2011**.

Este certificado expira-se em **27/ 04/ 2016**.

CERTIFICATE

We hereby certify that the **Protocol nº 23/2011**, related to the project entitled "***Prospective and retrospectives study of surgical treatment of breast tumors in small animals***", under the supervisors of **Roberto Baracat de Araújo**, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the **Ethics Committee in Animal Experimentation (CETEA/UFMG)**, and was approved in **April 27, 2011**.

This certificate expires in **April 27, 2016**.

Belo Horizonte, 2 de Maio de 2011.

Profª. Jacqueline Isaura Alvarez-Leite
Coordenadora do CETEA/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 - Belo Horizonte, MG - Brasil
Telefone: (31) 3499-4516
www.ufmg.br/bioetica/cetea - cetea@prpq.ufmg.br

(Mod.Cert. v1 0)

8.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Experimentação Animal - CETEA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, _____, proprietário (a)
da cadela _____, da raça _____, com a idade de
_____, tenho o consentimento de que meu animal será submetido à cirurgia
para tratamento de tumor mamário e será incluída em Projeto de Pesquisa, no qual serão
feitas avaliações periódicas da dor durante o período em que o paciente estiver
internado no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais.

Local e data

Assinatura do proprietário

8.3 Pontuações obtidas nas escalas nociceptivas nas 18 cadelas submetidas à mastectomia regional

Quadro 14 – Pontuações obtidas nas escalas nociceptivas nas 18 cadelas submetidas à mastectomia regional.

	Momento de avaliação	Temperamento	Nível de atividade	Postura	Vocalização	Palpação abdominal	FC	FR	TC	Dilatação das pupilas	Salivação	Escore total	Escore colorado
G1A1	T6	0	1	2	2	2	1	0	1	0	0	9	2
G1A1	T7	0	2	1	0	2	0	3	0	0	0	8	1
G1A1	T8	0	2	1	0	2	0	3	0	0	0	8	1
G1A1	T9	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	5	1
G1A1	T10	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	4	0
G1A2	T6	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	8	1
G1A2	T7	0	2	0	1	1	0	0	1	0	0	5	1
G1A2	T8	0	2	0	1	1	0	0	1	0	0	5	1
G1A2	T9	0	1	1	0	0	0	3	0	0	0	5	2
G1A2	T10	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	0
G1A3	T6	0	1	1	0	2	0	0	1	2	0	7	2
G1A3	T7	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	4	1
G1A3	T8	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	1
G1A3	T9	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1
G1A3	T10	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	3	1
G1A4	T6	0	1	0	0	2	0	0	1	2	0	6	2
G1A4	T7	0	1	1	0	2	0	3	0	0	0	7	1
G1A4	T8	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	4	1
G1A4	T9	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	4	1
G1A4	T10	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1
G1A5	T6	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	4	1
G1A5	T7	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	4	1
G1A5	T8	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	5	1
G1A5	T9	0	1	1	0	1	1	2	0	0	0	6	1
G1A5	T10	1	1	1	0	0	0	2	0	0	0	5	1
G1A6	T6	2	1	1	1	2	1	3	0	0	2	13	2
G1A6	T7	0	0	1	0	1	1	2	0	0	0	5	1
G1A6	T8	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	4	1

G1A6	T9	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	5	1
G1A6	T10	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
G1A7	T6	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	5	2
G1A7	T7	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3	1
G1A7	T8	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	1
G1A7	T9	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	1
G1A7	T10	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
G1A8	T6	0	1	1	0	2	2	0	0	0	2	8	2
G1A8	T7	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	4	1
G1A8	T8	0	0	1	0	1	0	3	0	0	0	5	1
G1A8	T9	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
G1A8	T10	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2	1
G1A9	T6	0	1	1	0	2	1	0	1	0	0	6	2
G1A9	T7	0	0	2	1	1	0	1	0	2	0	7	1
G1A9	T8	0	1	1	0	1	0	0	0	2	0	5	1
G1A9	T9	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	3	1
G1A9	T10	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2	0
G1A10	T6	0	1	2	0	1	0	0	1	0	0	5	2
G1A10	T7	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	4	1
G1A10	T8	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
G1A10	T9	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	4	1
G1A10	T10	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
G1A11	T6	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	6	1
G1A11	T7	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	4	1
G1A11	T8	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	4	1
G1A11	T9	0	0	1	0	2	1	1	0	0	0	5	1
G1A11	T10	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1
G1A12	T6	1	1	0	2	0	3	0	0	2	2	11	2
G1A12	T7	1	0	1	0	2	0	1	0	0	0	5	1
G1A12	T8	1	0	1	2	0	1	0	0	0	0	5	1
G1A12	T9	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	4	1
G1A12	T10	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1
G1A13	T6	1	1	0	1	1	0	0	1	2	0	7	2

G1A13	T7	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3	1
G1A13	T8	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3	1
G1A13	T9	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	5	1
G1A13	T10	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	4	1
G1A14	T6	1	1	2	1	2	0	1	1	2	0	11	2
G1A14	T7	0	1	2	0	2	0	3	0	0	0	8	2
G1A14	T8	0	1	2	0	2	0	3	0	0	0	8	2
G1A14	T9	2	2	1	0	2	1	0	0	0	0	8	2
G1A14	T10	2	0	1	0	1	2	0	0	0	0	6	2
G1A15	T6	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	6	2
G1A15	T7	1	2	1	0	2	0	0	0	0	0	6	2
G1A15	T8	1	2	1	0	2	0	0	0	0	0	6	2
G1A15	T9	0	2	1	0	2	1	0	0	0	0	6	1
G1A15	T10	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	5	1
G1A16	T6	2	1	0	0	2	0	0	0	2	0	7	2
G1A16	T7	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1
G1A16	T8	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	4	1
G1A16	T9	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	0
G1A16	T10	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	0
G1A17	T6	0	1	0	1	1	0	0	0	2	0	5	2
G1A17	T7	0	1	1	0	1	0	3	0	0	0	6	1
G1A17	T8	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	4	1
G1A17	T9	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	4	1
G1A17	T10	0	0	1	0	1	0	2	0	0	0	4	0
G1A18	T6	1	1	0	0	1	2	0	1	0	0	6	1
G1A18	T7	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	4	1
G1A18	T8	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	4	1
G1A18	T9	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1
G1A18	T10	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	4	1

T6 – duas horas após a cirurgia; T7 – 12 horas após a cirurgia; T8 – 24 horas após a cirurgia; T9 – 48 horas após a cirurgia; T10 – dez dias após a cirurgia.

8.4 Pontuações obtidas nas escalas nociceptivas nas 18 cadelas submetidas à mastectomia radical

Quadro 15 – Pontuações obtidas nas escalas nociceptivas nas 18 cadelas submetidas à mastectomia radical.

	Momento de avaliação	Temperamento	Nível de atividade	Postura	Vocalização	Palpação abdominal	FC	FR	TC	Dilatação das pupilas	Salivação	Escore total	Escore colorado
G2A1	T6	1	1	0	2	2	0	0	1	2	2	11	3
G2A1	T7	0	0	1	2	2	0	3	0	2	0	10	2
G2A1	T8	0	0	1	0	2	0	1	0	2	0	6	2
G2A1	T9	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	5	1
G2A1	T10	0	1	1	0	2	1	0	0	0	0	5	1
G2A2	T6	1	1	2	0	1	0	1	1	2	0	9	2
G2A2	T7	1	2	1	2	1	0	3	0	0	0	10	2
G2A2	T8	1	1	1	2	1	0	1	0	0	0	7	1
G2A2	T9	1	2	1	0	1	0	2	0	0	0	7	1
G2A2	T10	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3	1
G2A3	T6	2	1	2	1	3	0	0	1	2	2	14	3
G2A3	T7	1	1	1	1	2	0	1	0	2	0	9	2
G2A3	T8	1	2	1	1	2	0	1	0	2	0	10	2
G2A3	T9	1	0	1	1	3	1	0	0	0	0	7	2
G2A3	T10	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	5	1
G2A4	T6	1	1	2	0	2	0	0	1	0	0	7	2
G2A4	T7	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	6	2
G2A4	T8	1	1	1	0	1	1	2	0	0	0	7	2
G2A4	T9	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	5	1
G2A4	T10	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	4	0
G2A5	T6	1	1	2	2	2	0	0	1	2	2	13	3
G2A5	T7	0	2	1	0	2	0	3	0	2	0	10	2
G2A5	T8	0	2	1	0	2	0	2	0	2	0	9	2
G2A5	T9	2	2	1	0	2	0	1	0	2	0	10	1
G2A5	T10	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	4	1
G2A6	T6	2	1	2	1	3	1	2	1	2	0	15	3
G2A6	T7	1	2	1	1	2	2	2	0	2	0	13	3
G2A6	T8	1	2	1	1	2	2	0	0	0	0	9	3

G2A6	T9	0	2	1	0	1	2	0	0	0	0	6	1
G2A6	T10	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	4	1
G2A7	T6	1	1	2	2	2	0	0	1	0	0	9	3
G2A7	T7	1	1	2	2	2	2	0	0	0	0	10	3
G2A7	T8	2	1	2	2	2	0	2	1	0	0	12	3
G2A7	T9	0	1	1	0	2	2	3	0	0	0	9	3
G2A7	T10	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
G2A8	T6	1	1	2	2	2	0	0	1	2	0	11	3
G2A8	T7	1	1	1	1	2	0	1	0	0	0	7	2
G2A8	T8	1	2	1	1	2	0	0	0	0	0	7	2
G2A8	T9	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	5	2
G2A8	T10	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
G2A9	T6	1	1	2	0	1	1	0	1	2	0	9	3
G2A9	T7	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0	5	2
G2A9	T8	0	1	1	1	2	0	0	0	2	2	9	2
G2A9	T9	1	1	1	0	2	1	1	0	0	0	7	2
G2A9	T10	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	1
G2A10	T6	1	1	2	2	2	2	0	1	2	2	15	3
G2A10	T7	1	0	2	0	2	1	1	0	2	0	9	2
G2A10	T8	1	0	2	0	2	1	3	0	0	0	9	2
G2A10	T9	1	2	1	0	1	0	0	0	2	0	7	2
G2A10	T10	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	5	1
G2A11	T6	1	1	2	0	2	0	0	1	2	0	9	2
G2A11	T7	1	1	2	2	2	0	0	0	0	0	8	2
G2A11	T8	1	1	2	0	2	0	0	0	0	0	6	2
G2A11	T9	1	1	2	0	2	0	0	0	0	0	6	2
G2A11	T10	1	1	2	0	2	0	0	0	0	0	6	2
G2A12	T6	1	1	2	0	3	2	0	1	2	0	12	3
G2A12	T7	0	2	1	2	1	2	2	0	0	0	10	2
G2A12	T8	0	2	1	0	1	2	2	0	0	0	8	2
G2A12	T9	1	2	1	1	3	1	1	0	0	0	10	3
G2A12	T10	2	0	1	0	3	0	0	0	2	0	8	1
G2A13	T6	1	1	2	2	3	1	0	1	2	0	13	3

G2A13	T7	1	0	1	2	2	0	0	0	0	0	6	2
G2A13	T8	0	1	2	0	2	0	2	0	0	0	7	2
G2A13	T9	2	1	1	0	2	0	1	0	0	0	7	1
G2A13	T10	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	5	1
G2A14	T6	1	1	2	2	3	0	1	1	2	2	15	3
G2A14	T7	3	1	2	2	3	0	2	0	2	0	15	3
G2A14	T8	3	1	2	2	3	0	3	0	2	0	16	3
G2A14	T9	0	2	1	0	2	0	1	0	0	0	6	2
G2A14	T10	0	0	1	0	2	0	2	0	0	0	5	1
G2A15	T6	1	1	2	2	2	2	0	1	2	0	13	3
G2A15	T7	3	1	1	0	2	1	2	0	0	0	10	2
G2A15	T8	3	1	2	0	2	1	1	0	0	0	10	2
G2A15	T9	0	0	1	0	2	0	2	0	0	0	5	2
G2A15	T10	0	2	1	0	2	0	2	0	0	0	7	1
G2A16	T6	1	1	2	1	2	0	0	1	2	0	10	2
G2A16	T7	1	2	1	0	2	0	0	0	2	0	8	2
G2A16	T8	1	2	1	0	2	0	0	0	2	0	9	2
G2A16	T9	1	2	1	0	1	0	0	0	2	0	7	2
G2A16	T10	1	2	1	0	1	2	0	0	0	0	7	1
G2A17	T6	1	1	0	2	2	0	0	1	0	0	7	2
G2A17	T7	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	5	2
G2A17	T8	0	1	1	0	2	1	0	0	0	0	5	2
G2A17	T9	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	5	2
G2A17	T10	0	0	1	0	1	1	2	0	0	0	5	1
G2A18	T6	1	1	2	0	2	1	0	1	2	2	12	3
G2A18	T7	1	1	1	2	2	0	0	0	0	0	7	3
G2A18	T8	1	1	1	2	2	0	0	0	0	0	7	3
G2A18	T9	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0	5	1
G2A18	T10	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3	1

T6 – duas horas após a cirurgia; T7 – 12 horas após a cirurgia; T8 – 24 horas após a cirurgia; T9 – 48 horas após a cirurgia; T10 – dez dias após a cirurgia.

8.5 Valores individuais de cortisol sérico (mcg/dL) nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e mastectomia radical (n=18)

Quadro 16 – Valores individuais de cortisol sérico (mcg/dL) nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e mastectomia radical (n=18).

TÉCNICA CIRÚRGICA	CADELA	T2	T4	T6	T8
MASTECTOMIA REGIONAL (GRUPO 1)	G1A1	6.5	6.3	4.9	5.2
	G1A2	3.9	5.8	6.8	3.5
	G1A3	4.4	2.1	10.1	3.8
	G1A4	2.5	1.0	2.3	2.9
	G1A5	2.7	2.3	3.1	4.7
	G1A6	2.9	1.5	3.3	3.7
	G1A7	4.7	9.4	6.3	5.3
	G1A8	2.2	2.6	1.9	7.8
	G1A9	1.6	7.4	2.0	2.4
	G1A10	6.0	3.3	3.5	3.7
	G1A11	9.2	11.7	7.0	3.9
	G1A12	3.1	2.8	4.0	4.8
	G1A13	1.7	2.0	5.0	2.4
	G1A14	6.9	3.5	5.4	4.6
	G1A15	2.1	3.5	2.5	5.3
	G1A16	3.4	4.8	2.9	9.9
	G1A17	3.5	8.1	3.0	5.5
	G1A18	3.8	3.1	1.4	12.0
MASTECTOMIA RADICAL (GRUPO 2)	G2A1	4.7	4.9	6.8	3.0
	G2A2	9.0	7.9	3.2	2.9
	G2A3	3.1	1.9	14.4	5.6
	G2A4	3.4	3.8	3.8	3.2
	G2A5	2.5	3.3	6.1	3.8
	G2A6	6.1	4.4	11.0	6.6
	G2A7	2.5	5.8	6.2	3.7
	G2A8	2.6	3.4	3.9	7.0
	G2A9	1.6	4.0	6.0	3.8
	G2A10	5.6	9.0	11.0	5.5
	G2A11	4.5	2.2	5.8	3.2
	G2A12	3.1	5.8	11.2	4.7
	G2A13	4.6	13.1	7.2	2.7
	G2A14	1.1	2.1	6.1	5.7
	G2A15	5.2	6.2	7.2	6.2
	G2A16	4.1	4.2	5.1	6.2
	G2A17	9.4	15.2	25.6	4.6
	G2A18	3.5	3.0	5.5	3.1

T2 – imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica; T4 – cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal; T6 – duas horas após a cirurgia; T8 – 24 horas após a cirurgia.

* Valores de referência para o cortisol sérico na espécie canina: 1,0-6,0mcg/dL (Nelson et al., 2004).

8.6 Valores individuais de glicose sérica (mg/dL) nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e mastectomia radical (n=18)

Quadro 17 – Valores individuais de glicose sérica (mg/dL) nas cadelas submetidas à mastectomia regional (n=18) e mastectomia radical (n=18).

TÉCNICA CIRÚRGICA	CADELA	T2	T4	T6	T8
MASTECTOMIA REGIONAL (GRUPO 1)	G1A1	76	105	156	118
	G1A2	93	105	134	107
	G1A3	78	111	140	104
	G1A4	148	103	193	128
	G1A5	112	108	161	112
	G1A6	82	73	84	89
	G1A7	106	154	273	100
	G1A8	89	84	137	100
	G1A9	86	92	136	127
	G1A10	84	128	128	100
	G1A11	51	54	48	56
	G1A12	101	79	106	106
	G1A13	102	115	152	127
	G1A14	100	103	138	124
	G1A15	141	157	173	153
	G1A16	89	108	148	102
	G1A17	121	127	174	130
	G1A18	74	105	142	75
MASTECTOMIA RADICAL (GRUPO 2)	G2A1	114	78	107	117
	G2A2	98	95	175	119
	G2A3	100	101	228	130
	G2A4	110	132	118	110
	G2A5	92	133	191	98
	G2A6	144	203	188	145
	G2A7	87	121	240	100
	G2A8	105	103	186	155
	G2A9	98	94	172	116
	G2A10	86	112	326	103
	G2A11	77	86	96	78
	G2A12	88	90	231	88
	G2A13	90	116	134	169
	G2A14	126	117	180	146
	G2A15	95	130	279	164
	G2A16	86	90	166	107
	G2A17	102	134	182	122
	G2A18	114	121	268	125

T2 – imediatamente antes da aplicação da medicação pré-anestésica; T4 – cinco minutos após a anestesia geral e intubação orotraqueal; T6 – duas horas após a cirurgia; T8 – 24 horas após a cirurgia.

* Valores de referência para a glicose sérica na espécie canina: 70-110mg/dL (Nelson et al., 2004).