

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

PARÂMETROS DA RESPOSTA METABÓLICA AO TRAUMA
CIRÚRGICO INDUZIDO POR MASTECTOMIA UNILATERAL
ASSOCIADA OU NÃO À OVÁRIO-HISTERECTOMIA
EM CADELAS

Sabrina Marin Rodigheri

Médica Veterinária

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

PARÂMETROS DA RESPOSTA METABÓLICA AO TRAUMA
CIRÚRGICO INDUZIDO POR MASTECTOMIA UNILATERAL
ASSOCIADA OU NÃO À OVÁRIO-HISTERECTOMIA
EM CADELAS

MV. MSc. Sabrina Marin Rodigheri
Orientador: Prof. Dr. Andriago Barboza De Nardi

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Cirurgia Veterinária.

2016

R685p Rodigheri, Sabrina Marin
Parâmetros da resposta metabólica ao trauma cirúrgico induzido por mastectomia unilateral associada ou não à ovário-histerectomia em cadelas / Sabrina Marin Rodigheri. – – Jaboticabal, 2016
xix, 82 p.; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016

Orientador: Andriago Barboza De Nardi

Banca examinadora: Juliany Gomes Quitzan, Juan Carlos Duque Moreno, Luis Gustavo Gosuen Gonçalves Dias, Paola Castro Moraes.

Bibliografia

1. Cirurgia oncológica. 2. Trauma cirúrgico. 3. Neoplasia mamária. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-006:636.7



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

**TÍTULO: PARÂMETROS DA RESPOSTA METABÓLICA AO TRAUMA CIRÚRGICO
INDUZIDO POR MASTECTOMIA UNILATERAL ASSOCIADA OU NÃO
À OVÁRIO-HISTERECTOMIA EM CADELAS**

AUTORA: SABRINA MARIN RODIGHERI

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIRURGIA VETERINÁRIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Prof. Dra. JULIANY GOMES QUITZAN

Departamento de Medicina Veterinária / FMVZ / UNESP - Botucatu, SP

Prof. Dr. JUAN CARLOS DUQUE MORENO

Departamento de Medicina Veterinária / UFPR - Curitiba, PR

Prof. Dr. LUIS GUSTAVO GÓSSUEN GONÇALVES DIAS

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Prof. Dra. PAOLA CASTRO MORAES

Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 17 de junho de 2016.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

SABRINA MARIN RODIGHERI – nascida em 19 de janeiro de 1978, na cidade de Suzano, estado de São Paulo, filha de Mário Rodigheri e Dolores Maria Marin Rodigheri, graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), Campus de Curitiba, em março de 2004. Ingressou no Programa de Residência em Clínica Médica e Cirúrgica de Animais de Companhia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC/PR) em fevereiro de 2004, concluindo em janeiro de 2006. Em março de 2006 ingressou no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária, área de concentração em Oncologia Veterinária, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Universidade Estadual Paulista, Campus de Jaboticabal, sob orientação do Professor Doutor Carlos Roberto Daleck, e obteve o título de mestre em fevereiro de 2008, com dissertação intitulada: Concentração sérica e imunomarcagem do fator de crescimento do endotélio vascular no prognóstico dos linfomas caninos. Durante o período de Mestrado foi bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. De fevereiro de 2008 a julho de 2010 atuou como docente das disciplinas de Técnica Operatória e Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, do curso de graduação em Medicina Veterinária, na Faculdade Integrado de Campo Mourão, e de fevereiro de 2011 a fevereiro de 2015 na Faculdade Evangélica do Paraná. Ingressou no Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária, em nível de Doutorado, área de concentração em Oncologia Veterinária, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Universidade Estadual Paulista, Campus de Jaboticabal, em agosto de 2012, sob orientação do Professor Doutor Andrigo Barboza De Nardi. Atualmente é Médica Veterinária responsável pelos serviços de Cirurgia e Oncologia do Hospital Veterinário Batel, em Curitiba/PR.

“Para ser grande, sê inteiro:
Nada teu exagera ou exclui.
Sê todo em cada coisa.
Põe quanto és no mínimo que fazes.
Assim em cada lago a lua toda brilha,
Porque alta vive.”

Ricardo Reis,
Heterônimo de Fernando Pessoa.

A minha mãe, pelo incentivo, cumplicidade e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente gostaria de agradecer ao professor **Andrigo Barboza De Nardi**, não só pela orientação e ensinamentos, mas pela confiança, paciência, dedicação e amizade. Agradeço imensamente por todas as oportunidades que me proporcionou neste período de grande crescimento pessoal e profissional. Sem dúvida, um grande mestre e exemplo a ser seguido.

A minha família, que esteve sempre presente, incentivando e apoiando todas as minhas decisões. Agradeço pela compreensão nos inúmeros momentos de ausência.

Aos grandes mestres que contribuíram com a minha formação, especialmente aos professores **Felipe Wouk** e **Marconi Rodrigues de Farias**, que me incentivaram ao caminho do ensino e da pesquisa e foram exemplos de educadores.

À grande amiga **Táise Fuchs**, pela ajuda com a elaboração do projeto e anestesia dos pacientes, bem como pelas sugestões na confecção da tese. Agradeço especialmente pelo seu apoio e incentivo nos momentos difíceis.

Aos funcionários da Unidade Hospitalar Veterinária da Faculdade Evangélica do Paraná, **Karyna Hartmann**, **Leandro Dallagrana**, **Marcel Bindi** e **Danielle Pauls**, pela colaboração com o atendimento aos pacientes, coleta de amostras e análises laboratoriais relacionadas a pesquisa.

Aos monitores da disciplina de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, **Guilherme Campos**, **Tami Gormanns** e **Nathalia Behne**, pelo comprometimento e seriedade durante o preenchimento dos prontuários dos animais e encaminhamento das amostras ao laboratório de análises clínicas.

À professora **Geórgia Modé Magalhães**, da Universidade de Franca, pela colaboração com a confecção das análises histopatológicas.

Ao amigo **Evandro Zacché**, pela paciência e excelente habilidade em esclarecer as minhas dúvidas relacionadas à análise estatística.

As amigas **Leticia Abrahão Anai** e **Kalyna Simplicio**, por terem aberto as portas de sua casa em Jaboticabal para me receber com tanto carinho e dedicação. Obrigada pela parceria e pelos ótimos momentos que passamos juntas.

Aos proprietários dos animais que aceitaram participar da pesquisa, pelo comprometimento e paciência durante todos os momentos de avaliação.

Aos professores **Mirela Tinucci Costa, Bruno Watanabe Minto, Luis Gustavo Gosuen Gonçalves Dias, Sabryna Gouveia Calazans, Paola Castro Moraes, Juliany Gomes Quitzan e Juan Carlos Duque Moreno** pelas valiosas considerações e correções efetuadas no exame de qualificação e defesa da tese.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão do auxílio (processo 2013/02460-9) que possibilitou a realização dessa pesquisa.

Agradeço a todos aqueles que estiveram presentes em minha vida neste momento, torcendo pelos bons resultados deste trabalho.

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiv
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE FIGURAS	xviii
1. INTRODUÇÃO	20
2. REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1 Neoplasias mamárias	22
2.1.1 Epidemiologia e comportamento biológico	22
2.1.2 Apresentação clínica e diagnóstico	23
2.1.3 Tratamento	24
2.2 Resposta metabólica ao trauma	25
2.2.1 Fisiopatologia	26
2.2.2 Complicações pós-operatórias	32
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo geral	35
3.2 Objetivos específicos	35
4. MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1 Seleção dos pacientes	36
4.2 Grupos experimentais e momentos de avaliação	37
4.3 Parâmetros analisados	37
4.4 Procedimento anestésico	38
4.5 Procedimento cirúrgico	39
4.6 Avaliação histopatológica	41
4.7 Análise estatística	41

5. RESULTADOS	43
5.1 Características dos animais e apresentação clínica dos tumores	43
5.2 Avaliação histopatológica	44
5.3 Tempo cirúrgico	44
5.4 Parâmetros clínicos e laboratoriais	45
5.5 Evolução pós-operatória	56
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÕES	69
8. REFERÊNCIAS	70
APÊNDICES	81
APÊNDICE A. Valores de referência para parâmetros clínicos e laboratoriais em cães	82

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade Evangélica do Paraná (Protocolo: 001333/2013).



Comissão de Ética no uso de
Animais

Curitiba, 04 de Abril de 2013.

Sabrina Marin Rodgheri

Prezado Colega:

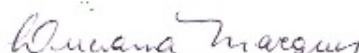
"Comunicamos que em reunião do dia 04 de abril de 2013, foi **aprovado** o projeto de pesquisa intitulado: **"Avaliação da resposta metabólica associada às mastectomias em cadelas com neoplasia mamária"**. Protocolado neste comitê sob o número 001333/2013 em 19 de fevereiro de 2013.

Prevê a legislação que toda a documentação do projeto poderá, a qualquer momento, ser solicitada para inspeção por parte dos órgãos federais; desta forma, manterá a Comissão arquivo detalhado de cada projeto, arquivando em pasta individual o projeto inicial e relatórios de acompanhamento.

Para o projeto sob sua responsabilidade, solicitamos que dê ciência aos seus colaboradores da obrigação de, a cada seis meses a partir da data de hoje encaminhar a esta Comissão relatório detalhado do andamento do projeto.

Relatório previsto para: **04/10/2013**.

Atenciosamente,


Prof. Luciana de Oliveira Marques

Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais

PARÂMETROS DA RESPOSTA METABÓLICA AO TRAUMA CIRÚRGICO INDUZIDO POR MASTECTOMIA UNILATERAL ASSOCIADA OU NÃO À OVÁRIO-HISTERECTOMIA EM CADELAS

RESUMO - O objetivo deste estudo foi avaliar a intensidade da resposta metabólica associada ao trauma induzido pela mastectomia unilateral em fêmeas da espécie canina com neoplasia mamária, assim como verificar se a ovário-histerectomia concomitante potencializa a reação orgânica ao trauma. Foram estudados sete momentos do período perioperatório de 11 cadelas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1) e 11 submetidas à mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2). Os parâmetros mensurados foram: frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, temperatura corporal e níveis sanguíneos de glicose, lactato, albumina, fibrinogênio, cortisol, interleucina 2, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa. O tempo de duração das cirurgias foi significativamente maior na mastectomia unilateral associada a ovário-histerectomia, entretanto, não houve correlação entre o tempo cirúrgico e os parâmetros avaliados. Foi observada redução significativa da frequência respiratória, pressão arterial sistólica e temperatura corporal ao término de ambas cirurgias, sendo a redução da frequência respiratória mais intensa nas fêmeas submetidas a mastectomia unilateral e ovário-histerectomia. O trauma cirúrgico promoveu redução nas concentrações séricas de albumina e interleucina 2 e aumento nos níveis sanguíneos de glicose e interleucina 6 no período pós-operatório dos pacientes dos grupos 1 e 2. Constatou-se aumento dos níveis séricos de cortisol após o término da mastectomia unilateral associada a ovário-histerectomia. A análise dos resultados do presente estudo permite concluir que a mastectomia unilateral induz alterações metabólicas significativas em cadelas com neoplasias mamárias. A realização da ovário-histerectomia no mesmo tempo cirúrgico potencializa a resposta orgânica ao trauma.

Palavras-chave: oncologia, cirurgia oncológica, trauma cirúrgico, neoplasia mamária, cães.

**PARAMETERS OF METABOLIC RESPONSE TO SURGICAL TRAUMA
INDUCED BY UNILATERAL MASTECTOMY ASSOCIATED OR NOT
TO OVARIOHYSTERECTOMY IN BITCHES**

ABSTRACT - The objective of this study was to evaluate the intensity of the metabolic response associated with trauma induced by unilateral mastectomy in bitches with mammary tumors, as well as verify if the realization of ovariohysterectomy during surgery enhances the organic reaction to trauma. It were evaluated seven moments in the perioperative period of 11 bitches with mammary tumors subjected to unilateral mastectomy (Group 1) and 11 to unilateral mastectomy and ovariohysterectomy (Group 2). The parameters that were measured included: heart rate, breathing rate, systolic blood pressure, body temperature and blood levels of glucose, lactate, albumin, fibrinogen, cortisol, interleukin 2, interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha. Surgical duration was significantly higher in unilateral mastectomy associated with ovariohysterectomy, however, there was no correlation between the surgical time and the parameters evaluated. There was a significant reduction in respiratory rate, systolic blood pressure and body temperature at the end of both surgeries, and the reduction of the respiratory rate was more intense in females undergoing unilateral mastectomy and ovariohysterectomy. Surgical trauma promoted reduction in serum albumin and interleukin 2 levels and increased blood levels of glucose and interleukin 6 in the postoperative period of patients in groups 1 and 2. It found increased serum cortisol levels after the unilateral mastectomy associated with ovariohysterectomy. The analysis of this study results shows that unilateral mastectomy induces significant metabolic changes in dogs with mammary tumors. The realization of ovariohysterectomy during surgery enhances the organic response to trauma.

Keywords: oncology, surgical oncology, surgical trauma, mammary tumor, dogs.

LISTA DE ABREVIATURAS

EDTA	Ácido etilenodiaminotetracetato dissódico
ALT	Alanina aminotransferase
bpm	Batimento por minuto
cm	Centímetro
dL	Decilitro
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
FA	Fosfatase alcalina
FC	Frequência cardíaca
FR	Frequência respiratória
g	Grama
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio antidiurético
GH	Hormônio do crescimento
FSH	Hormônio folículo estimulante
LH	Hormônio luteinizante
TSH	Hormônio tireoestimulante
IFN- γ	Interferon gama
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
MU	Mastectomia unilateral
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio

min	Minuto
MPA	Medicação pré-anestésica
mpm	Movimento por minuto
NK	“Natural killer”
OMS	Organização Mundial da Saúde
OH	Ovário-histerectomia
PVPI	Polivinil pirrolidona iodo
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
kg	Quilograma
RMT	Resposta metabólica ao trauma
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SNS	Sistema nervoso simpático
UNESP	Universidade Estadual Paulista

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Estadio clínico das neoplasias mamárias em cães	36
Tabela 2. Parâmetros clínicos [média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas sadias (Grupo controle) e fêmeas com neoplasia mamária avaliadas em M0. FCAV-UNESP/Jaboticabal, 2016	45
Tabela 3. Parâmetros laboratoriais [média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas sadias (Grupo controle) e fêmeas com neoplasia mamária avaliadas em M0. FCAV-UNESP/Jaboticabal, 2016	46
Tabela 4. Parâmetros clínicos [média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório (M0: pré-operatório; M1: ao término da cirurgia; M2: 3 horas após a cirurgia; M3: 6 horas após a cirurgia; M4: 24 horas após a cirurgia; M5: 72 horas após a cirurgia; M6: 10 dias após a cirurgia). FCAV-UNESP/Jaboticabal, 2016	47
Tabela 5. Concentrações sanguíneas de glicose, lactato, fibrinogênio, albumina e cortisol [média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório (M0: pré-operatório; M1: ao término da cirurgia; M2: 3 horas	

após a cirurgia; M3: 6 horas após a cirurgia; M4: 24 horas após a cirurgia; M5: 72 horas após a cirurgia; M6: 10 dias após a cirurgia). FCAV-UNESP/Jaboticabal, 2016 50

Tabela 6. Concentrações séricas de IL-2, IL-6 e TNF- α [mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório (M0: pré-operatório; M1: ao término da cirurgia; M2: 3 horas após a cirurgia; M3: 6 horas após a cirurgia; M4: 24 horas após a cirurgia; M5: 72 horas após a cirurgia; M6: 10 dias após a cirurgia). FCAV-UNESP/Jaboticabal, 2016 53

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Fluxograma da resposta metabólica ao trauma cirúrgico. Adaptado de Stocche, Garcia e Klamt (2001)	27
Figura 2. Representação gráfica do estadió clínico das neoplasias mamárias diagnosticadas em cadelas submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1, n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2, n=11). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).	44
Figura 3. Representação gráfica do tempo de duração dos procedimentos de mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) e mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) realizados em fêmeas caninas com neoplasia mamária. *: significativamente diferente em relação ao grupo 1, pelo teste t Student (p=0,0024). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016)	45
Figura 4. Representação gráfica dos valores médios (frequência cardíaca e pressão arterial sistólica) e medianos (frequência respiratória e temperatura) dos parâmetros clínicos de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. G1: grupo 1. G2: grupo 2. *: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 1). °: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 2). #: diferença significativa entre os grupos 1 e 2 (p=0,001). FCAV-UNESP/ Jaboticabal (2016)	48
Figura 5. Representação gráfica dos valores médios (lactato e fibrinogênio) e medianos (glicose, albumina e cortisol) dos parâmetros	

laboratoriais de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11), avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. G1: grupo 1. G2: grupo 2. *: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 1). °: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 2). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016) 51

Figura 6. Representação gráfica dos valores medianos das concentrações séricas de IL-2, IL-6 e TNF- α de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11), avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. G1: grupo 1. G2: grupo 2. *: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 1). °: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 2). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016) 54

Figura 7. Representação gráfica da correlação de Spearman entre as concentrações séricas de IL-6 e IL-2 e IL-6 e TNF- α de fêmeas caninas com neoplasias mamárias submetidas a mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11), avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016) 55

Figura 8. Representação gráfica da correlação de Spearman entre as concentrações séricas de IL-2 e TNF- α de fêmeas caninas com neoplasias mamárias submetidas a mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11), avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016) 55

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias são comumente diagnosticadas em fêmeas da espécie canina, sendo a cirurgia a principal modalidade terapêutica utilizada para o controle local da doença. Diferentes técnicas cirúrgicas são descritas para o tratamento de neoplasias mamárias em cães. A escolha da técnica baseia-se no tamanho, localização, número de tumores e invasão tumoral nos tecidos adjacentes (THOMSON & BRITT, 2012; SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

A mastectomia unilateral (MU) possibilita a remoção de lesões visíveis macroscopicamente e de tumores ocultos, reduzindo o risco de aparecimento de novas lesões em virtude da exérese de todo o tecido mamário da cadeia afetada pela neoplasia (STRATMANN et al., 2008). No entanto, alguns estudos demonstram que não é necessária a remoção de mais tecido do que o suficiente para a obtenção de margens cirúrgicas livres de tumor, já que as técnicas radicais não promovem aumento da sobrevida dos pacientes (MACEWEM et al., 1985; HORTA et al., 2014).

Recidivas tumorais e metástases representam as principais falhas no tratamento das neoplasias mamárias, principalmente em cães diagnosticados com tumores de alto grau de malignidade ou em estádios avançados. Desta forma, são necessárias terapias adjuvantes para maximizar o tempo livre de doença (KRISTIANSEN et al., 2016). Sorenmo, Shofer e Goldschmidt (2000) constataram que a realização da ovário-histerectomia (OH) concomitante a MU aumenta a sobrevida de cadelas com neoplasia mamária. Kristiansen et al. (2016) evidenciaram que a OH pode ser benéfica em cães diagnosticados com carcinomas mamários de grau 2 e imunomarcacão tumoral positiva para receptores de estrógeno.

Resposta metabólica ao trauma (RMT) é a designação dada ao conjunto de alterações neuroendócrinas e imunológicas que ocorrem após a injúria, com objetivo de reestabelecer a homeostase (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001). O aumento da secreção de hormônios hipofisários, a ativação do sistema nervoso simpático e a liberação de citocinas pró-inflamatórias constituem as principais alterações metabólicas associadas ao trauma (DESBOROUGH, 2000).

A intensidade da resposta orgânica depende da magnitude, natureza e duração dos estímulos. Cirurgias de médio e grande porte podem desencadear

resposta de tamanha magnitude a ponto de ocasionar a deterioração de processos reguladores do hospedeiro, contribuindo com a morbidade e mortalidade pós-operatórias (GANN & FOSTER, 1996).

Em pacientes oncológicos, a excisão cirúrgica de tumores sólidos é necessária para o controle local da neoplasia. Entretanto, estudos revelam que o trauma cirúrgico pode estimular a secreção de fatores de crescimento pró-angiogênicos e suprimir a imunidade celular mediada, favorecendo o desenvolvimento de micro-metástases e a progressão da doença maligna residual (BEN-ELIYAHU, 2003; GOLDFARB & BEN-ELIYAHU, 2006; SNYDER & GREENBERG, 2010). Adicionalmente, a manipulação cirúrgica dos tumores pode induzir a liberação de células tumorais na circulação, favorecendo a disseminação da neoplasia (NEEMAN & BEN-ELIYAHU, 2013; KADOSAWA & WATABE, 2015).

O presente estudo justifica-se pelo número limitado de pesquisas relacionadas a avaliação da resposta neuroendócrina e imunológica induzida por cirurgias oncológicas em medicina veterinária. O entendimento da resposta metabólica ao trauma cirúrgico em pacientes oncológicos possibilita a seleção de protocolos anestésicos, técnicas cirúrgicas e medidas terapêuticas que reduzam a morbidade perioperatória, bem como minimizem os riscos de recidivas locais e metástases.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Neoplasias mamárias

2.1.1 Epidemiologia e comportamento biológico

As neoplasias que afetam as glândulas mamárias são comuns em cães e representam os tumores mais diagnosticados em fêmeas não castradas precocemente (SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

Estudos epidemiológicos identificaram três principais fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias mamárias: idade, raça e exposição a hormônios sexuais. Cães de meia idade a idosos, das raças poodle, cocker spaniel, dachshund, yorkshire, maltês, pastor alemão e boxer, além dos cães sem raça definida, são os mais afetados (SCHNEIDER; DORN; TAYLOR, 1969; DE NARDI et al., 2002; EGENVALL et al., 2005; ZATLOUKAL et al., 2005; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010).

O risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias é determinado pela intensidade e tempo de exposição do epitélio mamário à ação do estrógeno e da progesterona (SORENMO et al., 2000). Cães submetidos a ovário-histerectomia apresentam 0,5% de risco de desenvolver tumores mamários quando o procedimento é realizado antes do primeiro cio; 8% antes do segundo cio e 26% antes do terceiro ciclo estral (SCHNEIDER; DORN; TAYLOR, 1969).

As neoplasias hormônio-dependentes são provenientes de mutações resultantes da proliferação celular induzida por hormônios ou da multiplicação de células já transformadas por outros carcinógenos (ESTRELA DA SILVA, 2004). Receptores de estrógeno e progesterona estão presentes no tecido mamário normal e em 40 a 60% das neoplasias (MACEWEN et al., 1982; RUTTEMAN, 1988; MILLANTA et al., 2005; CHANG et al., 2009).

Os tumores mamários se originam de células epiteliais ou mioepiteliais dos ductos ou alvéolos mamários e do tecido conjuntivo intersticial (MISDORP, 1999). Diferentes métodos de classificação histológica têm sido propostos em medicina veterinária (MISDORP et al., 1999; GOLDSCHMIDT et al., 2011; CASSALI et al., 2013). A classificação morfológica e o grau de malignidade tumoral refletem o

comportamento biológico da neoplasia, sendo fundamentais na seleção da abordagem terapêutica e no estabelecimento do prognóstico do paciente (SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

Estudos nacionais revelam que neoplasmas malignos são diagnosticados em 60 a 70% das cadelas com tumores mamários (DE NARDI et al., 2002; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010). As metástases ocorrem tanto pela circulação linfática como hematogêna, podendo envolver linfonodos, pulmões, fígado, baço, rins, encéfalo e ossos (DE NARDI et al., 2008).

2.1.2 Apresentação clínica e diagnóstico

As neoplasias mamárias manifestam-se como nódulos isolados ou múltiplos, de diferentes tamanhos, formatos e consistência. Em alguns animais os tumores apresentam ulceração cutânea e inflamação peritumoral. Tumores benignos evoluem lentamente, são bem circunscritos e não aderidos aos tecidos adjacentes. Tumores malignos tendem a exibir formato irregular e crescimento infiltrativo, podendo estar associados com invasão cutânea e muscular (MISDORP et al., 1999; DE NARDI et al., 2008; SORENMO et al., 2009).

Comumente observa-se o acometimento de mais de uma glândula mamária no momento do diagnóstico da neoplasia, podendo haver tumores com características histológicas distintas no mesmo paciente (STRATMANN et al., 2008; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010).

O diagnóstico das neoplasias mamárias deve ser baseado no histórico do paciente (ciclo reprodutivo, uso de terapia hormonal, ocorrência de lesões tumorais prévias), exame físico (inspeção e palpação de todos os pares de glândulas mamárias e linfonodos regionais) e avaliação histopatológica dos tumores (SORENMO, 2003; HENRY, 2010; CASSALI et al., 2013).

O estadiamento clínico das neoplasias mamárias em cadelas é determinado pelo sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e tem por objetivo avaliar o tamanho do tumor primário (T), o comprometimento dos linfonodos regionais (N) e a presença ou ausência de metástases (M) (OWEN, 1980). A partir do sistema TNM define-se o estadio clínico em I a V (SORENMO;

WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013). O estadió clínico define a extensão do tumor no organismo, o que possibilita o estabelecimento do prognóstico e a seleção da melhor abordagem terapêutica (CASSALI et al., 2013).

2.1.3 Tratamento

A cirurgia representa a modalidade terapêutica de eleição para cães com neoplasias mamárias, exceto em pacientes com carcinoma inflamatório ou metástases detectadas durante o estadiamento tumoral (HENRY, 2010; THOMSON & BRITT, 2012). A eficácia do tratamento cirúrgico requer conhecimento da anatomia das glândulas mamárias e do comportamento biológico do tumor, bem como o respeito às técnicas de cirurgia oncológica (ROBINS, 2008).

Diferentes técnicas cirúrgicas são descritas para a ressecção de tumores mamários em cães, incluindo lumpectomia, mamectomia, mastectomia regional, mastectomia unilateral e mastectomia bilateral. A escolha da técnica baseia-se no tamanho, localização e número de tumores, bem como na drenagem linfática das glândulas mamárias (THOMSON & BRITT, 2012; SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

A lumpectomia é indicada para nódulos mamários isolados, de consistência firme, não aderidos aos planos profundos, com diâmetro inferior a 0,5 cm. A mamectomia é recomendada para tumores isolados, com tamanho entre 0,5 e 3 cm, bem circunscritos, com localização central na glândula mamária. Em pacientes que apresentam múltiplos nódulos localizados em glândulas mamárias consecutivas ou quando se objetiva a remoção das conexões linfáticas existentes entre as mamas da região cranial ou da região caudal da cadeia mamária, recomendam-se as técnicas de mastectomia regional. A MU é indicada para tumores com diâmetro superior a 3 cm, localizados na mama abdominal cranial ou na presença de nódulos envolvendo múltiplas mamas da mesma cadeia mamária. Na presença de múltiplos nódulos localizados em ambas cadeias mamárias recomenda-se a realização da MU em dois tempos cirúrgicos ou a técnica de mastectomia bilateral (ROBBINS, 2008; THOMSON & BRITT, 2012; CASSALI et al., 2013).

Aproximadamente 50% dos cães com neoplasia mamária podem ser curados mediante a excisão cirúrgica dos tumores. Os outros 50% possivelmente evoluem a óbito em virtude das micrometástases presentes no momento da cirurgia (MISDORP, 2002). Segundo Sorenmo (2003), o percentual de cadelas com neoplasias mamárias que alcançam dois anos de sobrevida é de 25% a 40%.

Em estudo realizado com 137 fêmeas da espécie canina com carcinomas mamários, Sorenmo, Shofer e Goldschmidt (2000) revelaram que os pacientes submetidos a OH no mesmo tempo cirúrgico ou em menos de dois anos após a ressecção cirúrgica dos tumores, apresentaram maior sobrevida do que as fêmeas não castradas ou submetidas a OH mais de dois anos após a mastectomia. Os autores concluíram que a ablação hormonal obtida com a OH pode ser uma terapia adjuvante efetiva no tratamento de carcinomas mamários que expressam receptores hormonais. Kristiansen et al. (2016) evidenciaram que a OH pode ser benéfica em cães diagnosticados com carcinomas de grau 2, imunomarcacão tumoral positiva para receptores de estrógeno e concentrações séricas elevadas de estrógeno no período perioperatório.

Embora a quimioterapia antineoplásica adjuvante seja utilizada rotineiramente em cadelas com neoplasias mamárias malignas, informações quanto a sua eficácia permanecem escassas devido ao número limitado de estudos prospectivos (SIMON et al., 2006; MARCONATO et al., 2008; CASSALI et al., 2013).

2.2 Resposta metabólica ao trauma

Em resposta ao trauma mecânico, físico ou químico o organismo reage com a finalidade de manter a homeostase e preservar a vida (WILMORE, 2002). A resposta metabólica ao trauma, também denominada resposta de estresse ou reação de fase aguda do trauma, caracteriza-se por alterações neuroendócrinas e imunológicas desencadeadas após a injúria. Este mecanismo tem por objetivo manter a perfusão tecidual, controlar a proliferação de micro-organismos, fornecer substrato energético para garantir a integridade das funções celulares e promover a reparação dos tecidos lesionados (DESBOROUGH, 2000; STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001; BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004).

Procedimentos cirúrgicos configuram-se como lesões traumáticas resultantes de agressões variadas induzidas na fase pré-operatória (jejum, injeções, cateterismos, tricotomia), na anestesia (intubação traqueal, fármacos anestésicos), no ato cirúrgico (posicionamento demorado na mesa cirúrgica, diéreses, mobilização de vísceras, perdas de sangue ou plasma, cauterizações, reconstituições e suturas) e no pós-operatório (alterações na temperatura corporal, injeções, sondagens e imobilidade no leito) (BOGOSSIAN & BOGOSSIAN, 2000).

2.2.1 Fisiopatologia

Em 1932, David Cuthbertson estabeleceu que a RMT apresenta duas fases distintas: “ebb phase” e “flow phase”. A primeira inicia imediatamente após a injúria e tem por objetivo restaurar a volemia e reestabelecer a perfusão tecidual. Caracteriza-se por metabolismo hipodinâmico e redução do dispêndio energético, tendo duração de 24 a 48 horas. Nesta fase, o paciente apresenta mucosas hipocoradas, hipotensão, hipotermia e taquicardia. A fase hipodinâmica pode ser imperceptível em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos pouco invasivos ou prolongada em pacientes com hemorragia pós-operatória (HILL et al., 1993, SIMSEK; SIMSEK; CANTURK, 2014).

A segunda fase, denominada hiperdinâmica, é caracterizada pelo aumento do metabolismo, com intensa mobilização de energia e substratos proteicos para a reparação tecidual e funções orgânicas críticas. O início da fase hiperdinâmica é marcado pelo catabolismo proteico, balanço nitrogenado negativo, lipólise e resistência insulínica. Nesta fase, o paciente pode apresentar febre, taquicardia, taquipneia e congestão de mucosas. O final da fase hiperdinâmica é caracterizado pelo anabolismo, ocorrendo a restauração gradual das reservas de proteína e gordura corporal e a recuperação do balanço nitrogenado positivo. O tempo de duração da fase hiperdinâmica depende da gravidade do trauma, podendo variar de dias a meses (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001; GIANNOUDIS et al., 2006; SIMSEK; SIMSEK; CANTURK, 2014).

Lesões teciduais resultam no acúmulo de mediadores químicos e celulares no local da injúria e em estímulos nociceptivos que deflagram impulsos neuronais

aferentes, ambos responsáveis pela ativação do sistema nervoso simpático (SNS), aumento da secreção de hormônios hipofisários e produção de citocinas pró-inflamatórias (BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004; TOFT & TONNESEN, 2008) (Figura 1).

As mudanças na secreção de mediadores humorais em resposta ao trauma geram alterações secundárias na liberação de outros mediadores em órgãos alvo específicos, como adrenais, pâncreas, rins e fígado, podendo ocorrer falha nos mecanismos de “feedback” que regulam a secreção hormonal (DESBOROUGH, 2000).

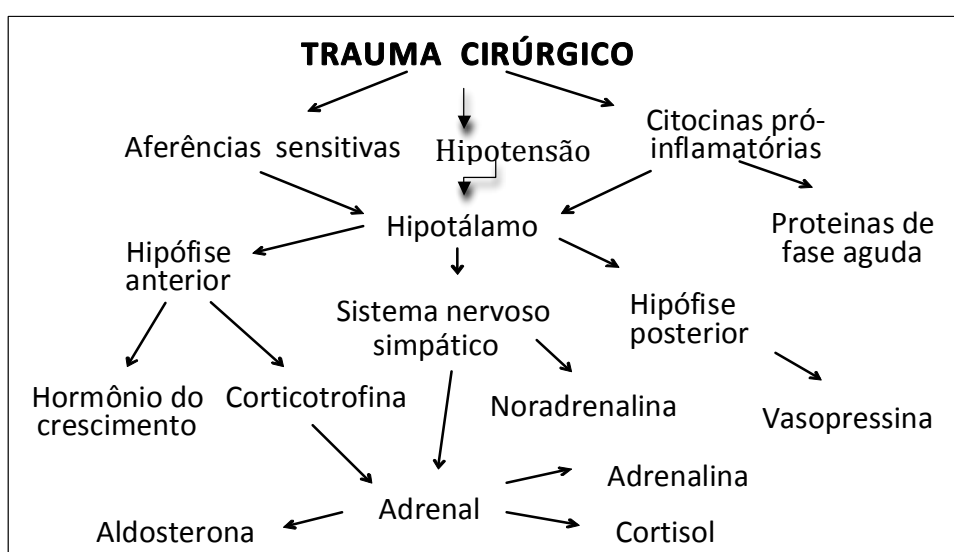


Figura 1. Fluxograma da resposta metabólica ao trauma cirúrgico. Adaptado de Stocche, Garcia e Klamt (2001).

Na presença de hemorragia ou formação de terceiro espaço, a perda da resistência vascular decorrente da redução do volume circulante é identificada por barorreceptores presentes no arco aórtico e seio carotídeo, e por receptores de estiramento presentes nos átrios. A ativação destes receptores estimula o sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (GANN & FOSTER, 1996; BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004).

A participação do sistema nervoso simpático na RMT foi documentada por Walter Cannon, em 1935. Suas pesquisas identificaram a manifestação de reação de “luta ou fuga”, caracterizada por alterações comportamentais, aumento da frequência cardíaca e aumento da pressão arterial em pacientes expostos a

agressões externas ou internas (CANNON, 1935). A estimulação do SNS resulta no aumento da secreção de adrenalina na região medular da adrenal e noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares (DESBOROUGH, 2000). As catecolaminas induzem vasoconstrição arteriolar, inotropismo e cronotropismo, além de estimular glicogenólise, lipólise, proteólise e resistência insulínica. A estimulação pancreática por ação das catecolaminas provoca redução da secreção de insulina e aumento de glucagon, gerando hiperglicemia (BOGOSSIAN & BOGOSSIAN, 2000; BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004).

Em estudo realizado em humanos, Hakanson et al. (2008) constataram aumento significativo das concentrações plasmáticas de adrenalina, noradrenalina, lactato e glicose duas horas após cirurgias de colecistectomia em 21 pacientes. As concentrações de noradrenalina e glicose permaneceram elevadas por 24 horas.

O envolvimento da atividade adrenocortical em resposta a injúria foi documentado por Selye (1950). A ativação hipotalâmica estimula a liberação de hormônio do crescimento (GH) e hormônio adrenocorticotrófico ou corticotrofina (ACTH) pela hipófise anterior, assim como de vasopressina pela hipófise posterior (WEISSMAN, 1990; DESBOROUGH, 2000).

O GH exerce diferentes ações no metabolismo, incluindo síntese de proteínas, degradação de reservas lipídicas e inibição da ação da insulina. A vasopressina possui ação vasoconstritora, além de atuar na homeostase hidroeletrolítica (BOGOSSIAN & BOGOSSIAN, 2000; STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001). O aumento das secreções de GH e vasopressina após o trauma cirúrgico não induz alterações metabólicas significativas no pós-operatório (BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004).

Estudos realizados por Hume (1954) demonstraram que o trauma moderado em extremidades inervadas provoca aumento dos níveis circulantes de ACTH, enquanto em extremidades denervadas a liberação de ACTH é menos intensa. Os resultados revelaram que os impulsos nervosos desencadeados na região traumatizada são essenciais para a liberação de ACTH na hipófise anterior. Entretanto, em traumas graves existem vias adicionais que estimulam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

O ACTH estimula a produção de cortisol pela zona fasciculada do córtex da adrenal e de aldosterona pelas células da zona glomerulosa. A aldosterona também é liberada mediante a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e na presença de concentrações séricas elevadas de potássio. A sua liberação promove retenção de sódio e água visando a manutenção da volemia (GANN & FOSTER, 1996; BOGOSSIAN & BOGOSSIAN, 2000).

A secreção de cortisol aumenta rapidamente após o trauma cirúrgico. Concentrações séricas elevadas podem ser observadas desde as primeiras horas até semanas após a cirurgia, dependendo da intensidade do trauma (FINNERTY et al., 2013). O desequilíbrio nos mecanismos de “feedback” faz com que sejam detectados elevados níveis séricos de ACTH e cortisol no pós-operatório de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos (FURUYA et al., 1993).

Os glicocorticoides influenciam no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, exercendo funções de catabolismo proteico, gliconeogênese hepática, lipólise e inibição celular da utilização de glicose. O cortisol atua como supressor da resposta imunológica e inflamatória, inibindo prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos (WEISSMAN, 1990; BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004).

Diferentes estudos, principalmente realizados em humanos, têm investigado as alterações neuroendócrinas associadas ao trauma induzido por procedimentos cirúrgicos (FOX et al., 1994; HAKANSON et al., 2008; JUNG & CHO, 2015). Furuya et al. (1993) constataram aumento significativo das concentrações plasmáticas de epinefrina, norepinefrina, ACTH e cortisol no período transoperatório de laparotomias em mulheres, sendo os valores mais elevados detectados após a extubação traqueal.

Em estudo realizado com cães submetidos a laparotomia, toracotomia e cirurgias ortopédicas, foi constatado aumento significativo da concentração sérica de cortisol no período pós-operatório imediato, ocorrendo redução aos níveis basais 24 horas após os procedimentos cirúrgicos (CHURCH et al., 1994).

Mediadores humorais presentes nos tecidos lesionados pelo trauma cirúrgico promovem aumento da permeabilidade capilar, edema tecidual e infiltração de células do sistema imune no local da injúria (LUKEWICH et al., 2014). Os neutrófilos representam as primeiras células mobilizadas para os tecidos lesionados, podendo

estar aumentados na circulação em traumas graves ou na presença de infecção (BROCHNER & TOFT, 2009).

Monócitos e células endoteliais ativadas após o trauma tecidual secretam citocinas pró-inflamatórias responsáveis pela nocicepção, controle da infecção e reparação tecidual (CLARK et al., 2007). As primeiras citocinas secretadas após o trauma são a interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), as quais estimulam a secreção de interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e outros mediadores humorais (STOCCHÉ; GARCIA; KLAMT, 2001; BROCHNER & TOFT, 2009).

As citocinas representam um grupo heterogêneo de proteínas de baixo peso molecular que se ligam a receptores presentes em diferentes células alvo. Seus efeitos influenciam na regulação da hematopoese, controle da proliferação e diferenciação celular e modulação da resposta imune celular e humoral, promovendo ampliação ou atenuação da resposta inflamatória (LIN et al., 2000; CLARK et al., 2007). Exercem efeitos localizados, através da modulação da resposta inflamatória no local da lesão, e efeitos sistêmicos, mediante a promoção da reação de fase aguda (DESBOROUGH, 2000).

Mesmo apresentando meia vida inferior a 20 minutos, o TNF- α pode induzir alterações metabólicas e hemodinâmicas, influenciando no catabolismo muscular, ativação da cascata de coagulação e liberação de moléculas de adesão. A IL-1 pode atenuar a percepção de dor mediante a liberação de beta-endorfinas pela hipófise anterior e induzir episódios febris devido ao estímulo das prostaglandinas. A meia vida da IL-1 é de aproximadamente seis minutos, o que torna difícil a sua detecção na reação de fase aguda do trauma (LIN et al., 2000).

A IL-6 estimula à reprogramação da expressão gênica hepática, com consequente produção de proteínas de fase aguda positivas (proteína C reativa, ceruloplasmina, haptoglobina, dímero D e fibrinogênio) e supressão de proteínas de fase aguda negativas (albumina, transferrina e antitrombina) (GRUYS et al., 2005). Embora a IL-6 atue como citocina pró-inflamatória nas primeiras horas após o trauma, também pode exercer efeitos anti-inflamatórios mediante o estímulo para liberação de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10) (TOFT & TONNESEN, 2008).

Em traumas leves, a resposta inflamatória é transitória, sendo equilibrada por mediadores pró e anti-inflamatórios. Em traumas graves, podem ser observadas respostas pró-inflamatórias exacerbadas (BROCHNER & TOFT, 2009). Estudo realizado em pacientes com câncer colorretal demonstrou elevação significativa das concentrações plasmáticas de proteína C reativa (PCR), IL-6 e IL-10, 24 horas após a excisão radical do tumor. Os valores retornaram a níveis fisiológicos 10 dias após o procedimento cirúrgico (KAMISKA et al., 2000).

A intensidade da RMT pode ser influenciada por diferentes fatores, incluindo magnitude e duração dos estímulos, enfermidades ou eventos traumáticos pré-existent, protocolo anestésico e técnica cirúrgica utilizada (GIANNOUDIS et al., 2006). Cirurgias de pequeno porte comumente induzem respostas menores que cirurgias de médio e grande porte. Laparotomias e toracotomias provocam reações neuroendócrinas e imunológicas mais exacerbadas do que laparoscopias e toracoscopias (CHO et al., 1994; MARCOVICH et al., 2001; WANG et al., 2010; KRIKRI et al., 2013).

Enfermidades pré-existent, como doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus, neoplasias, insuficiência renal ou hepática podem influenciar na resposta orgânica ao trauma devido ao comprometimento dos mecanismos homeostáticos compensatórios (GIANNOUDIS et al., 2006; CARLI, 2015). Procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes politraumatizados configuram-se como insultos secundários que potencializam a resposta orgânica, aumentando os riscos de complicações pós-operatórias (WAYDHAS et al., 1996).

Protocolos utilizando anestesia regional reduzem significativamente a RMT quando comparados a protocolos de anestesia geral inalatória em pacientes submetidos a cirurgias abdominais, urológicas e ortopédicas (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001; MILOSAVLJEVIC et al., 2014). Estudo realizado por Sibanda et al. (2006) revelou que a anestesia extradural com bupivacaina e morfina reduziu significativamente a RMT em cães submetidos a cirurgias ortopédicas para correção de ruptura de ligamento cruzado cranial ou luxação patelar.

A anestesia total intravenosa, utilizando propofol associado a doses moderadas de sufentanil em infusão contínua, suprimiu a resposta orgânica no

período transoperatório de histerectomias em mulheres, entretanto não proporcionou resultados satisfatórios no período pós-operatório possivelmente em decorrência do curto período de ação dos fármacos (SCHRICKER et al., 2000).

2.2.2 Complicações pós-operatórias

Embora a resposta orgânica seja essencial para garantir a homeostase após o trauma cirúrgico, reações exacerbadas podem levar a complicações pós-operatórias, tempo prolongado de recuperação e óbito, especialmente em pacientes debilitados por enfermidades pré-existentes (WAYDHAS et al., 1996; CARLI, 2015).

A perpetuação de níveis excessivos de catecolaminas pode causar aumento da frequência e contratilidade cardíaca, gerando maior consumo de oxigênio pelo miocárdio. As catecolaminas induzem lipólise intensa, com consequente hiperlipemia e embolia gordurosa. A vasoconstrição persistente promove hipóxia celular e acidose metabólica (GANN & FOSTER, 1996).

O excesso de cortisol induz catabolismo e supressão do sistema imune, levando a infecção pós-operatória e atraso na cicatrização da ferida cirúrgica (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001). Quanto maior a injúria tecidual, mais intenso e duradouro o catabolismo, sendo este responsável pela ocorrência de perda de peso, redução da massa muscular e fadiga pós-operatória (HILL et al., 1993; SIMSEK; SIMSEK; CANTURK, 2014; CARLI, 2015).

Concentrações elevadas de glicose no período perioperatório prejudicam a cicatrização da ferida cirúrgica, induzem diurese osmótica, reduzem a função leucocitária e aumentam os índices de infecção pós-operatória (BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004). O excesso de glicose estimula a glicólise, com consequente produção de radicais livres e subsequente inflamação (CARLI, 2015).

Elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias correlacionam-se com maiores índices de complicações pós-operatórias, incluindo febre, catabolismo muscular, distúrbios tromboembólicos e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). A SRIS representa estágio preliminar da síndrome de disfunção múltipla de órgãos (TOFT & TONNESEN, 2008). Em estudo realizado por Wang et al. (2010) a SRIS foi diagnosticada no pós-operatório de 57,1% dos pacientes submetidos a

cistectomia por laparoscopia e 79,2% a cistectomia por laparotomia, com tempo médio de duração de 1,4 e 2,8 dias, respectivamente.

Pacientes que passam por traumas sucessivos ou apresentam comorbidades no momento da cirurgia podem apresentar imunoparalisia devido a resposta anti-inflamatória compensatória persistente, com riscos elevados de infecção pós-operatória e sepse (ANGELE & FAIST, 2002).

O estresse cirúrgico induz imunossupressão temporária atribuída a alterações qualitativas e quantitativas em células do sistema imune humoral e celular (ANGELE & FAIST, 2002). Estudos em humanos revelaram menor proliferação de linfócitos e monócitos, além de prejuízo na função de neutrófilos após procedimentos cirúrgicos, incluindo quimiotaxia e atividade bactericida (TONNESEN et al., 1987; SHEERAN & HALL, 1997).

Linfócitos T reguladores compreendem um grupo de células T com propriedades imunossupressoras. Estão envolvidos na patogênese de doenças alérgicas e autoimunes, além da modulação da resposta anti-inflamatória e supressão da imunidade antitumoral. Estudo recente constatou aumento significativo de linfócitos T reguladores seis dias após procedimentos cirúrgicos diversos, com respostas menos intensas nas cirurgias laparoscópicas. Os autores sugeriram que a mensuração dos níveis sanguíneos de linfócitos T reguladores pode ser útil na avaliação da imunossupressão pós-operatória (SAITO et al., 2013).

Em pacientes portadores de neoplasias malignas, a ressecção cirúrgica de tumores sólidos representa uma das principais estratégias terapêuticas para controlar a progressão da doença e aumentar as chances de cura. Entretanto, muitos pacientes evoluem a óbito após a ressecção dos tumores primários em decorrência de recidivas tumorais ou metástases. Pesquisas têm revelado que o trauma cirúrgico pode acelerar a progressão da doença neoplásica (BEN-ELIYAHU, 2003; KADOSAWA & WATABE, 2015).

Estudo realizado com 1173 mulheres com câncer de mama submetidas a mastectomia radical entre os anos de 1964 e 1980 demonstrou elevados índices de recidivas locais ou metástases 18 meses após a cirurgia, com picos de mortalidade três a quatro anos e oito a nove anos após o diagnóstico. A avaliação dos índices de mortalidade de 250 mulheres com câncer de mama não tratadas revelou maior

incidência de óbito quatro a cinco anos após o diagnóstico. Os autores concluíram que a ressecção dos tumores mamários pode alterar a cinética de crescimento dos focos metastáticos (DEMICHELI; VALAGUSSA; BONADONNA, 2001).

A imunovigilância e a ativação de mecanismos antiangiogênicos são fundamentais para o controle da progressão de tumores. Procedimentos cirúrgicos podem induzir a liberação de células tumorais na circulação, promover a secreção de fatores de crescimento pró-angiogênicos e reduzir a imunidade mediada por células, favorecendo à progressão da doença maligna residual e de micrometástases pré-existentes (BEN-ELIYAHU, 2003; GOLDFARB & BEN-ELIYAHU, 2006; GOTTSCHALK et al., 2010; KADOSAWA & WATABE, 2015).

O aumento das concentrações de cortisol, catecolaminas e prostaglandinas induzido pelo trauma cirúrgico, em combinação com a redução dos níveis de interleucina 2 (IL-2) e interferon gama (IFN- γ), promove profunda supressão das células “natural killer” (NK), responsáveis pelo reconhecimento e destruição de células tumorais. A depressão do sistema imune ocorre em poucas horas após a cirurgia e pode persistir por semanas, dependendo da extensão do trauma cirúrgico (GOLDFARB & BEN-ELIYAHU, 2006; GOTTSCHALK et al., 2010).

Além da resposta neuroendócrina e imunológica ao trauma cirúrgico, diferentes fatores podem contribuir com a redução da atividade das células NK no período perioperatório, incluindo fármacos anestésicos e analgésicos, hipotermia e transfusões sanguíneas (SNYDER & GREENBERG, 2010; NEEMAN & BEN-ELIYAHU, 2013). Estudos em humanos têm demonstrado que a redução da atividade das células NK no pós-operatório está associada a maiores índices de morbidade e mortalidade em mulheres com câncer de mama (GOLDFARB & BEN-ELIYAHU, 2006).

Em medicina, a redução do estresse cirúrgico tem contribuído significativamente com o sucesso das cirurgias, reduzindo os índices de complicações pós-operatórias e o tempo de recuperação dos pacientes (CARLI, 2015). Em medicina veterinária, ainda são escassos os estudos relacionados a modulação da resposta metabólica ao trauma cirúrgico em pacientes oncológicos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a intensidade da resposta metabólica associada ao trauma cirúrgico induzido pela mastectomia unilateral em fêmeas da espécie canina com neoplasia mamária e verificar se a realização da ovário-histerectomia no mesmo tempo cirúrgico potencializa a resposta orgânica ao trauma.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Comparar os parâmetros clínicos e níveis sanguíneos de glicose, lactato, albumina, fibrinogênio, cortisol, interleucina 2, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa entre fêmeas saudáveis e fêmeas com neoplasias mamárias.
- ✓ Avaliar a influência do trauma cirúrgico sobre a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica e temperatura corporal, em diferentes momentos do período pós-operatório, de fêmeas da espécie canina com neoplasia mamária submetidas a mastectomia unilateral, associada ou não a ovário-histerectomia.
- ✓ Verificar se o trauma cirúrgico induzido pela mastectomia unilateral, associada ou não a ovário-histerectomia, promove alterações significativas nos níveis sanguíneos de glicose, lactato, albumina, fibrinogênio, cortisol, interleucina 2, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, em diferentes momentos do período pós-operatório.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Seleção dos pacientes

Para a realização do presente estudo foram selecionadas 32 fêmeas da espécie canina, sendo 10 clinicamente sadias e 22 diagnosticadas com neoplasia mamária, independente de raça e idade. Os pacientes foram atendidos na Unidade Hospitalar Veterinária, da Faculdade Evangélica do Paraná – Curitiba/PR.

Anamnese, exame físico, exames laboratoriais (hemograma, glicemia e níveis séricos de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) e de diagnóstico por imagem (ultrassonografia abdominal e radiografia de tórax em projeção ventro-dorsal e látero-lateral direita e esquerda) foram realizados com objetivo de avaliar a condição clínica dos pacientes com neoplasia mamária e definir o estadiamento tumoral, segundo o sistema TNM (tumor, linfonodo e metástase), proposto pela Organização Mundial de Saúde (Tabela 1). Em pacientes com múltiplos tumores foi considerado o de maior diâmetro para definir o estadio clínico.

Tabela 1. Estadio clínico das neoplasias mamárias em cães.

Estágio	Tamanho do tumor	Envolvimento dos linfonodos	Metástases a distância
I	T1: < 3 cm	N0	M0
II	T2: 3-5 cm	N0	M0
III	T3: > 5 cm	N0	M0
IV	Qualquer tamanho	N1	M0
V	Qualquer tamanho	N0 ou N1	M1

Fonte: Sorenmo, Worley, Goldschmidt, 2013.

Foram consideradas clinicamente sadias as fêmeas que não apresentavam manifestações clínicas de enfermidades sistêmicas, alterações em exame físico, avaliação hematológica (hemograma, glicemia e níveis séricos de alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) e exames de diagnóstico por imagem (ultrassonografia abdominal e radiografia de tórax em projeção ventro-dorsal e látero-lateral direita e esquerda).

Não foram incluídas no estudo fêmeas com peso corporal inferior a 7 kg, gestantes, com outras neoplasias, com metástases distantes detectáveis (estágio V),

portadoras de enfermidades sistêmicas que interferem na glicemia e nas concentrações séricas de albumina, cortisol e citocinas, que tinham sido medicadas com anti-inflamatórios ou submetidas a outros procedimentos cirúrgicos em um período de 90 dias antecedendo a pesquisa.

4.2. Grupos experimentais e momentos de avaliação

Inicialmente os pacientes foram divididos em grupo controle (fêmeas sadias, n=10) e grupo neoplasias mamárias (n=22). As fêmeas com neoplasia mamária foram distribuídas aleatoriamente em dois sub-grupos, de acordo com o procedimento cirúrgico realizado. No grupo 1 foram incluídas 11 fêmeas submetidas a mastectomia unilateral e no grupo 2, 11 fêmeas submetidas a mastectomia unilateral associada a ovário-histerectomia. Nas fêmeas diagnosticadas com tumores em ambas cadeias mamárias, foi realizada a ressecção da cadeia que apresentava tumores com maior diâmetro.

Os pacientes do grupo neoplasias mamárias foram avaliados no pré-operatório imediato, antes da aplicação da medicação pré-anestésica (M0); ao término da cirurgia (M1); três horas após o término da cirurgia (M2); seis horas após o término da cirurgia (M3); 24 horas após o término da cirurgia (M4); 72 horas após o término da cirurgia (M5) e 10 dias após a cirurgia (M6). Os pacientes do grupo controle foram avaliados apenas no momento M0, e não foram submetidos a nenhum procedimento cirúrgico.

4.3 Parâmetros analisados

Em todos os momentos do estudo foram avaliados frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial sistólica (PAS), temperatura corporal e níveis sanguíneos de glicose, lactato, fibrinogênio, albumina, cortisol, IL-2, IL-6 e TNF- α , sendo os parâmetros clínicos aferidos antes da coleta de sangue, com objetivo de minimizar a influência do estresse sobre os resultados. A PAS foi mensurada em aparelho de pressão não invasiva pelo método Doppler vascular¹. Os

¹ Doppler vascular portátil DV 610V, MEDMEGA, Franca, SP.

animais foram mantidos em decúbito lateral e o manguito, medindo 40% da circunferência do membro torácico, foi posicionado abaixo da articulação úmero-radio-ulnar, seguindo protocolo recomendado por Brown et al. (2007). A frequência cardíaca foi mensurada mediante auscultação com estetoscópio².

Em todos os momentos do estudo foram coletados 6 mL de sangue mediante punção da veia jugular externa. Foi realizada a mensuração imediata dos níveis sanguíneos de glicose e lactato em aparelho portátil³.

Uma alíquota de 2 mL do sangue coletado foi transferida para tubos coletores com adição de ácido etilenodiaminotetracetato dissódico (EDTA) para mensuração dos níveis plasmáticos de fibrinogênio, pelo método de precipitação pelo calor.

O restante do sangue (4 mL) foi transferido para tubos coletores com acelerador de coágulo, para posterior centrifugação a 1500 G⁴ e obtenção do soro sanguíneo. Alíquotas de 0,01 mL do soro foram utilizadas para a mensuração da concentração sérica da albumina, determinada pelo método colorimétrico⁵.

O soro foi congelado a - 20°C, por um período máximo de seis meses, para posterior mensuração dos níveis séricos de cortisol, IL-2, IL-6 e TNF- α . A análise das amostras foi realizada pelo laboratório Gênese, em São Paulo, por meio de teste de ensaio imunoenzimático comercialmente disponível para a determinação sérica quantitativa de cortisol⁶ e de múltiplas citocinas⁷, seguindo as recomendações do fabricante.

4.4 Procedimento anestésico

Os pacientes foram conduzidos ao Hospital Veterinário no horário agendado para o procedimento cirúrgico, com 12 horas de jejum alimentar e oito horas de jejum hídrico, sendo alojados na sala de preparação anestésica, em gaiolas individuais. Após a aferição dos parâmetros clínicos e coleta de sangue para as

² Estetoscópio Littman Classic II, 3M, Sumaré, SP.

³ Glicosímetro Accu-Chek® Advantage e Lactímetro - Roche Diagnóstica Brasil Ltda., São Paulo, SP.

⁴ Centrífuga Excelsa® Baby I, Fanem Ltda., São Paulo, SP.

⁵ Kit Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, MG.

⁶ E90462Ge, Uscn. Life Science Inc., Texas, USA.

⁷ CCYTOMAG-90K, Milliplex map canine cytokine magnetic bead panel, Millipore, Massachusetts, EUA.

avaliações laboratoriais (M0) foram administradas, como medicação pré-anestésica, acepromazina⁸, na dose de 0,03 mg/kg, e morfina⁹, na dose de 0,5 mg/kg, ambas por via intramuscular. Após 20 minutos, foi efetuada a tricotomia do sítio operatório e o cateterismo da veia cefálica para fluidoterapia com solução de ringer com lactato¹⁰, no volume de 10 mL/kg/hora.

A indução anestésica foi realizada com propofol¹¹, na dose de 5 mg/kg, por via intravenosa, seguida de intubação orotraqueal e manutenção com isoflurano¹² diluído em 100% de oxigênio por meio de vaporizador universal¹³. Antes do início da cirurgia foi realizado bolus de citrato de fentanila¹⁴, na dose de 5 mcg/kg, por via intravenosa, seguido de taxa de infusão de 0,5 mcg/kg/min para analgesia transoperatória.

4.5 Procedimento cirúrgico

Em todos os pacientes avaliados, as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião e no período matutino, de forma a minimizar a influência das alterações relacionadas à técnica operatória e ao ritmo circadiano nos níveis séricos de cortisol.

Após a indução anestésica, os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal para posterior antisepsia do sítio operatório com álcool 70 seguido de polivinil pirrolidona iodo (PVPI).

Nos pacientes do grupo 2, a OH foi realizada mediante celiotomia mediana retroumbilical, antecedendo a técnica de MU. Foi utilizado fio absorvível sintético multifilamentar (ácido poliglicólico 2.0 ou 3.0¹⁵, de acordo com o porte do paciente) para as ligaduras relacionadas com a técnica de OH e síntese da musculatura abdominal, em padrão de sutura sultan.

A MU foi realizada mediante incisão de pele em formato elíptico circundando as glândulas mamárias torácica cranial, torácica caudal, abdominal cranial,

⁸ Acepran® 0,2 %, Vetnil, Louveira, SP.

⁹ Dimorf® 0,2 mg/mL, Cristália, Itapira, PR.

¹⁰ Ringer com lactato, Eurofarma, Campo Belo, SP.

¹¹ Propotil® 1 %, Instituto Bioquímico Indústria Farmacêutica LTDA., Itatiaia, RJ.

¹² Isoflurano, Instituto Bioquímico Indústria Farmacêutica LTDA., Itatiaia, RJ

¹³ Aparelho de anestesia Samurai, K. Takaoka Indústria e Comércio LTDA, São Paulo, SP.

¹⁴ Unifental® 50 mcg/mL, União Química Farmacêutica Nacional SA, Embu-Guaçu, SP.

¹⁵ Ácido poliglicólico, Bioline Comercial LTDA., São Paulo, SP.

abdominal caudal e inguinal, considerando margem de segurança de dois centímetros a partir dos tumores. Na sequência, foi efetuada a divulsão do tecido subcutâneo e das glândulas mamárias até completa exposição da fáscia dos músculos reto abdominal e peitoral profundo. Durante o procedimento de divulsão, foi realizada a ligadura das artérias e veias pudenda externa, epigástrica superficial caudal, epigástrica superficial cranial, artéria torácica lateral e ramos esternais da artéria torácica interna, utilizando fio absorvível sintético multifilamentar (ácido poliglicólico 3.0). Procedeu-se a ressecção em bloco da cadeia mamária e dos linfonodos inguinais. A redução do espaço morto foi efetuada em padrão de sutura ambulante, utilizando fio absorvível sintético multifilamentar (ácido poliglicólico 2.0 ou 3.0, de acordo com o porte do paciente). A síntese do subcutâneo foi realizada em padrão contínuo simples, com fio absorvível sintético multifilamentar (ácido poliglicólico 3.0) e a dermorrafia em padrão interrompido simples, com fio de sutura não absorvível sintético monofilamentar (náilon 3.0)¹⁶. No trans-operatório os pacientes foram mantidos sob aquecimento com placa térmica posicionada abaixo do campo cirúrgico.

Após a aferição dos parâmetros clínicos e coleta de sangue (M1) foi realizada a limpeza da ferida cirúrgica com solução fisiológica a 0,9%¹⁷ e proteção com gaze, micropore e atadura de compressão moderada, durante 72 horas.

No pós-operatório imediato, todos os animais foram medicados com cloridrato de tramadol¹⁸ (3 mg/kg, por via intravenosa) e permaneceram em observação até o completo retorno anestésico, sendo mantidos em fluidoterapia intravenosa com solução de ringer com lactato e aquecimento com cobertor e aquecedor ambiente. Após a aferição dos parâmetros clínicos e coleta de sangue referentes aos momentos M2 e M3, os animais foram liberados, com agendamento de retorno na manhã seguinte ao procedimento (M4).

Todos os cães foram medicados no período pós-operatório com enrofloxacin (5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, durante 10 dias), dipirona (25 mg/kg, por via oral, a cada oito horas, durante três dias) e cloridrato de tramadol (3 mg/kg, por via oral, a cada oito horas, durante cinco dias).

¹⁶ Nylon, Bioline Comercial LTDA., São Paulo, SP.

¹⁷ Fisiológico, Eurofarma, Campo Belo, SP.

¹⁸ Tramadol, 50 mg/mL, Medley Indústria Farmacêutica LTDA., Campinas, SP.

Três dias após a cirurgia, os pacientes retornaram para remoção da atadura cirúrgica (M5) e dez dias após a cirurgia para remoção da sutura na vigência de adequado selamento de bordas da ferida cirúrgica (M6). Em todos os momentos de avaliação, os pacientes foram avaliados quanto a presença de hematoma, edema ou enfisema subcutâneo ao redor da ferida cirúrgica, edema de membros pélvicos e presença de deiscência de sutura.

4.6 Avaliação histopatológica

Ao término da cirurgia foi realizada a coleta de fragmentos dos tumores mamários e linfonodos inguinais, os quais foram armazenados em frascos com formalina a 10%, para posterior avaliação histopatológica realizada no Laboratório de Patologia Veterinária, do Hospital Veterinário da Universidade de Franca, São Paulo, seguindo o método de classificação relatado por Cassali et al. (2013).

4.7 Análise estatística

Inicialmente, os dados foram submetidos ao teste de normalidade dos resíduos Anderson-Darlin e foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão, quando apresentaram distribuição paramétrica (Gaussiana), ou mediana e valor mínimo e máximo, quando não apresentaram distribuição paramétrica.

Para os parâmetros com distribuição Gaussiana, a comparação entre os momentos de avaliação em relação ao M0 foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) e pós teste de Dunnett, já a comparação direta entre dois grupos foi realizada mediante a utilização do teste t Student.

Para os parâmetros que não apresentaram distribuição Gaussiana, a comparação entre os momentos em relação ao M0 foi realizada por meio do teste de Friedman com posterior teste de Dunn, enquanto a comparação entre dois grupos foi realizada mediante o teste Mann-Whitney.

Quando necessário, os dados foram submetidos à transformação logarítmica para adequar a normalidade da distribuição dos resíduos, estabelecer a homogeneidade das variâncias ou reduzir a assimetria.

Foi utilizado o teste de Pearson para determinar correlações entre os dados com distribuição paramétrica e teste de Spearman entre os dados com distribuição não paramétrica.

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do programa GraphPad Prism¹⁹, considerando nível de significância de 5%.

¹⁹ GraphPad Prism[®], versão 6.0 – GraphPad Software, Inc. 2015.

5. RESULTADOS

5.1 Características dos animais e apresentação clínica dos tumores

A idade das fêmeas sadias (Grupo controle) variou entre cinco e 11 anos ($6,9 \pm 2,28$) e o peso corporal entre 7,0 e 44 kg ($13,18 \pm 11,17$). As fêmeas com neoplasia mamária submetidas a MU (Grupo 1) apresentavam entre seis e 14 anos ($9,4 \pm 2,84$) e 8,75 e 35,10 kg ($18,92 \pm 11,34$) e as fêmeas submetidas a MU e OH (Grupo 2) entre cinco e 14 anos ($9,4 \pm 2,70$) e 7,10 e 34,70 kg ($17,80 \pm 8,31$). Não houve diferença significativa entre a idade e o peso corporal dos pacientes nos diferentes grupos.

Quanto à raça, cinco fêmeas (50%) do grupo controle eram sem raça definida e as demais das raças pug (n=2; 20%), terrier escocês (n=1; 10%), cane corso (n=1; 10%) e schnauzer (n=1; 10%). Dez fêmeas (45,5%) com tumores mamários eram sem raça definida e as demais das raças pit bull (n=5; 22,7%), poodle (n=2; 9,1%), cocker spaniel (n=2; 9,1%), dachshund (n=2; 9,1%) e rottweiler (n=1; 4,5%).

Constatou-se que 20 pacientes com neoplasia mamária (95,2%) apresentavam mais de um tumor no momento do diagnóstico. Em oito pacientes (38,1%) foram observados tumores apenas na cadeia mamária direita e em três (14,3%) apenas na cadeia mamária esquerda. Dez cadelas (47,6%) apresentavam tumores distribuídos em ambas cadeias mamárias. Foi observado o envolvimento das glândulas mamárias torácicas em 11 pacientes (52,4%), das glândulas mamárias abdominais em 19 (90,5%) e das glândulas mamárias inguinais em 18 cadelas (85,7%). 16 animais (72,7%) apresentavam pelo menos um tumor com mais de três centímetros de diâmetro. Foram identificados tumores ulcerados em oito pacientes (38,1%).

Considerando o estadiamento clínico dos tumores mamários, constatou-se que seis (27,3%) encontravam-se no estadio I, quatro (18,2%) no estadio II, dez (45,4%) no estadio III e dois (9,1%) no estadio IV (Figura 2).

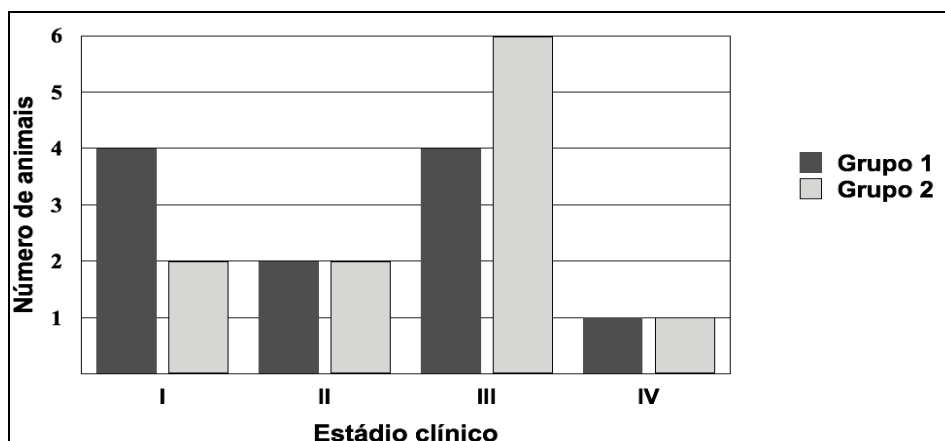


Figura 2. Representação gráfica do estadio clínico das neoplasias mamárias diagnosticadas em cadelas submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1, n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2, n=11). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

5.2 Avaliação histopatológica

A avaliação histopatológica dos tumores mamários revelou malignidade em 86% dos pacientes. Os tumores malignos foram classificados como: carcinoma *in situ* (n=11; 31,4%), carcinoma em tumor misto (n=11; 31,4%), carcinoma de células escamosas (n=4; 13,6%), carcinoma papilar (n=3; 8,6%), carcinoma tubular (n=2; 5,7%), carcinoma anaplásico (n=2; 5,7%), carcinoma sólido (n=1; 2,9%) e osteossarcoma mamário (n=1; 2,9%). Considerando o grau de malignidade tumoral, 70,6% dos carcinomas foram classificados como grau 1, 23,5% como grau 2 e 5,9% como grau 3. Dois animais apresentavam metástases em linfonodos inguinais no momento da cirurgia, tendo como diagnóstico carcinoma anaplásico grau 3 e carcinoma tubular grau 2. Os tumores benignos ou não neoplásicos foram classificados como: tumor misto benigno (n=10; 42,1%), hiperplasia ductal atípica (n=7; 31,6%), adenoma (n= 5; 21,1%) e papiloma ductal (n=1; 5,2%).

5.3 Tempo cirúrgico

O tempo de duração das cirurgias realizadas variou entre 40 e 110 minutos ($73 \pm 18,94$). Os pacientes do grupo 2 foram submetidos a procedimentos mais

prolongados ($84 \pm 14,97$) do que os pacientes do grupo 1 ($61 \pm 15,66$) em decorrência da realização da OH antecedendo a MU ($p = 0,0024$) (Figura 3).

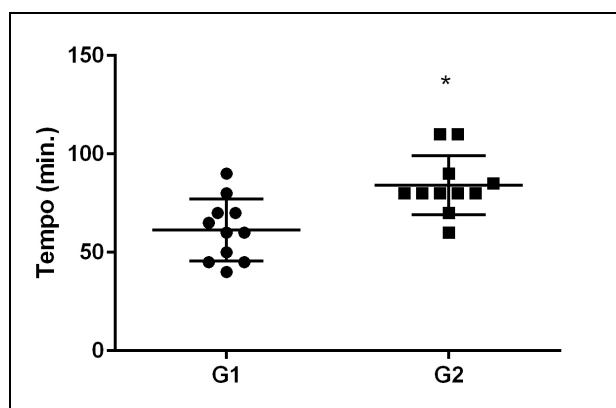


Figura 3. Representação gráfica do tempo de duração dos procedimentos de mastectomia unilateral (Grupo 1; $n=11$) e mastectomia unilateral e ovariectomia (Grupo 2; $n=11$) realizados em fêmeas caninas com neoplasia mamária. *: significativamente diferente em relação ao grupo 1, pelo teste t Student ($p = 0,0024$). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

5.4 Parâmetros clínicos e laboratoriais

Os resultados dos parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados nas fêmeas saudáveis e nas fêmeas com neoplasias mamárias, no momento M0, encontram-se detalhados nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. Foram constatados maiores níveis sanguíneos de glicose, lactato, fibrinogênio e IL-6 nos pacientes com neoplasias mamárias ($p < 0,05$).

Tabela 2. Parâmetros clínicos [média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas saudáveis (Grupo controle) e fêmeas com neoplasia mamária avaliadas em M0. FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

Parâmetro	Grupo controle ($n=10$)	Grupo neoplasias mamárias ($n=22$)	Valor de p
FC (bpm)	$132 \pm 27,51$	$121 \pm 23,15$	$p=0,2301$
FR (mpm)	43 (24 - 80)	32 (12 - 90)	$p=0,1652$
PAS (mmHg)	$148 \pm 32,59$	$158 \pm 26,80$	$p=0,3917$
T ($^{\circ}\text{C}$)	38,55 (37,70 - 39,40)	38,7 (38,1 - 39,7)	$p=0,4258$

FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PAS: pressão arterial sistólica; T: temperatura corporal.

Tabela 3. Parâmetros laboratoriais [média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas sadias (Grupo controle) e fêmeas com neoplasia mamária avaliadas em M0. FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

Parâmetro	Grupo controle (n=10)	Grupo neoplasias mamárias (n=22)	Valor de p
Glicose (mg/dL)	85 (76-98)	98 (73 – 204) ^b	p=0,0483
Lactato (mmol/L)	2,18 $\pm$ 0,56	3,3 $\pm$ 0,94 ^a	p=0,0017
Albumina (g/dL)	2,95 (2,50 – 3,60)	2,93 (1,51 - 3,66)	p=0,7565
Fibrinogênio (mg/dL)	0,2 (0,2 – 0,2)	0,3 (0,2 – 1,0) ^b	p=0,0109
Cortisol (ng/mL)	4,00 (1,08-79,11)	8,08 (2,97-57,13)	-
Cortisol _{Log}	0,59 (0,03-1,90)	0,90 (0,47-1,75)	p=0,4385
IL-2 (pg/mL)	1,15 (1,02 – 759)	22,64 (0,40 – 24.134)	-
IL-2 _{Log}	0,06 (0,01 – 2,88)	1,35 (0,01 - 4,38)	p=0,0996
IL-6 (pg/mL)	4,06 (1,18 – 469)	63,25 (3,13 - 20.182)	-
IL-6 _{Log}	0,60 (0,07 - 2,67)	1,80 (0,58 – 4,30) ^b	p=0,0416
TNF- α (pg/mL)	2,43 (1,06 – 216)	4,85 (1,19 – 1.900)	-
TNF- α _{Log}	0,38 (0,02 – 2,33)	0,68 (0,07 – 3,23)	p=0,1725

^a: diferença significativa (p<0,05) em relação ao grupo controle pelo teste t Student; ^b: diferença significativa (p<0,05) em relação ao grupo controle pelo teste Mann-Whitney.

Os resultados dos parâmetros clínicos avaliados nos diferentes momentos do período perioperatório de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas a MU, associada ou não a OH, encontram-se detalhados na Tabela 4 e graficamente representados na Figura 4.

A FC foi significativamente menor em M1, M2 e M3, em comparação a M0, nos pacientes do grupo 1 (p=0,0121). Entretanto, os valores permaneceram dentro dos limites fisiológicos para a espécie canina.

A FR e a PAS foram significativamente menores em M1 nos pacientes dos grupos 1 e 2 (p<0,05). Quatro animais (36,4%) do grupo 1 e nove animais (81,4%) do grupo 2 apresentaram bradipneia ao término da cirurgia. Constatou-se maior redução da FR nos pacientes do grupo 2 em comparação aos pacientes do grupo 1 em M1 (p=0,001). Considerando a PAS, não foi evidenciada hipotensão em nenhum dos pacientes avaliados em M0.

Observou-se hipotermia em M1, M2 e M3 em ambos os grupos, sendo esta mais pronunciada ao término da cirurgia. A realização da OH em associação a MU não influenciou na intensidade da queda da temperatura corporal.

Tabela 4. Parâmetros clínicos [média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório (M0: pré-operatório; M1: término da cirurgia; M2: 3 horas após a cirurgia; M3: 6 horas após a cirurgia; M4: 24 horas após a cirurgia; M5: 72 horas após a cirurgia; M6: 10 dias após a cirurgia). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	p
FC (bpm)	1	134 $\pm$ 20,6 ^a	101 $\pm$ 11,4*	113 $\pm$ 20,7*	110 $\pm$ 23,8*	124 $\pm$ 20,4	130 $\pm$ 27,4	124 $\pm$ 17,7	0,0121 ^B
	2	107 $\pm$ 16,9	105 $\pm$ 22,2	102 $\pm$ 13,4	108 $\pm$ 22,0	119 $\pm$ 18,3	122 $\pm$ 16,0	117 $\pm$ 19,6	0,0513 ^B
FR (mpm)	1	32 (20-90)	20 (12-28) ^{ob}	32 (13-48)	32 (15-48)	44 (24-100)	32 (28-90)	32 (24-80)	0,0002 ^Y
	2	32 (12-80)	12 (8-32) ^o	24 (20-76)	32 (20-52)	32 (24-48)	32 (8-44)	28 (24-48)	0,0013 ^Y
PAS (mmHg)	1	161 $\pm$ 27	101 $\pm$ 13*	144 $\pm$ 26	157 $\pm$ 20	153 $\pm$ 30	163 $\pm$ 26	157 $\pm$ 20	0,0001 ^B
	2	154 $\pm$ 27	112 $\pm$ 19*	135 $\pm$ 20	146 $\pm$ 17	151 $\pm$ 23	154 $\pm$ 41	148 $\pm$ 24	0,0064 ^B
Temperatura (°C)	1	38,5	35,9	37,3	37,7	38,2	38,5	38,5	0,0001 ^Y
		(38,0-39,0)	(34,5-37,6) ^o	(35,0-38,3) ^o	(36,5-38,3) ^o	(37,6-38,9)	(37,6-39,3)	(37,9-39,3)	
	2	39,0	35,7	36,9	37,9	38,0	38,5	38,6	0,0001 ^Y
		(38,1-39,6)	(34,5-36,5) ^o	(35,4-38,1) ^o	(36,2-39,2) ^o	(36,7-38,9)	(37,8-39,8)	(37,7-39,0)	

FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; PAS: pressão arterial sistólica; T: temperatura corporal. ^B: valor de p para análise de variância de médias repetidas; ^Y: valor de p para teste de Friedman; *: diferença significativa (p<0,05) em relação a M0 pelo teste de Dunnet; ^o: diferença significativa (p<0,05) em relação a M0 pelo teste de Dunn; ^a: diferença significativa (p<0,05) em relação ao grupo 2 no mesmo momento pelo teste t Student; ^b: diferença significativa (p<0,05) em relação ao grupo 2 no mesmo momento pelo teste Mann-Whitney.

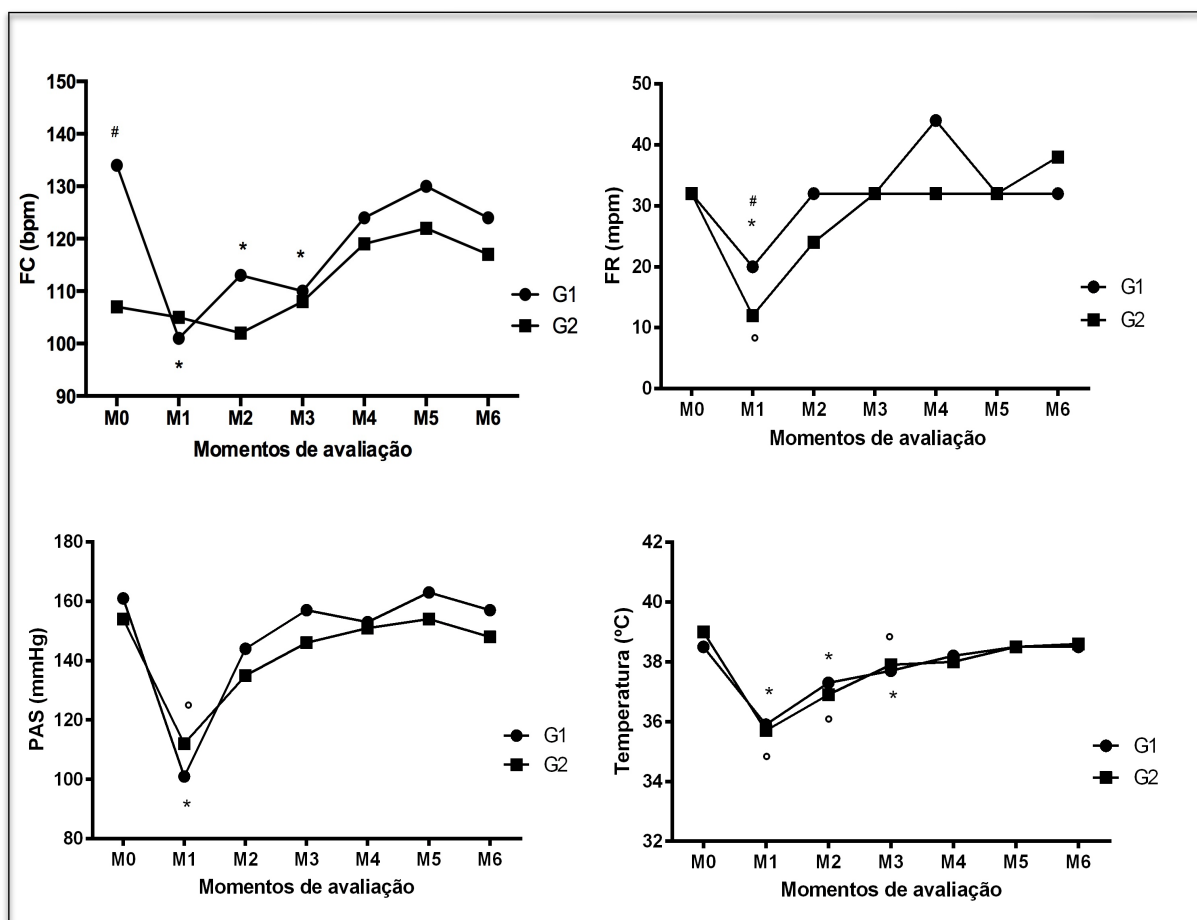


Figura 4. Representação gráfica dos valores médios (frequência cardíaca e pressão arterial sistólica) e medianos (frequência respiratória e temperatura) dos parâmetros clínicos de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11), avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. G1: grupo 1. G2: grupo 2. *: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 1). °: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 2). #: diferença significativa entre os grupos 1 e 2 ($p=0,001$). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

Os resultados dos níveis sanguíneos de glicose, lactato, fibrinogênio, albumina e cortisol avaliados nos diferentes momentos do período perioperatório encontram-se descritos na Tabela 5 e graficamente representados na Figura 5.

Constatou-se aumento significativo da glicemia em M1, M2, M3 e M4, em comparação a M0, nos pacientes dos grupos 1 e 2 ($p<0,05$). Foi observado que sete animais (63,6%) do grupo 1 e seis (54,5%) do grupo 2 apresentaram hiperglicemia ao término da cirurgia. Em M6, os níveis glicêmicos retornaram a valores semelhantes aos registrados no pré-operatório.

Não foram observadas alterações nos níveis sanguíneos de lactato nos diferentes momentos de avaliação de ambos os grupos ($p>0,05$). Constatou-se aumento significativo do fibrinogênio plasmático em M5, nas fêmeas submetidas a MU associada a OH ($p=0,0238$), sendo evidenciada hiperfibrinogenemia em seis animais (54,5%).

As concentrações séricas de albumina foram significativamente menores em M1, M3 e M4 em relação a M0, nos pacientes do grupo 2 ($p=0,0100$). Em M2, quatro animais (36,4%) apresentaram níveis séricos abaixo de 2 g/dL. No grupo 1, foram evidenciadas concentrações reduzidas de albumina apenas em M1, em comparação a M0 ($p=0,0300$). Apesar de não haver diferença significativa entre os grupos 1 e 2, foi evidenciada a ocorrência de hipoalbuminemia em todos os momentos do período pós-operatório dos animais submetidos a MU e OH.

Embora tenha sido observado aumento das concentrações séricas de cortisol em M1, M2 e M3, nos pacientes do grupo 2, foi constatado diferença significativa apenas em M1 em comparação a M0 ($p=0,0492$).

Tabela 5. Concentrações sanguíneas de glicose, lactato, fibrinogênio, albumina e cortisol [média $\pm$ desvio padrão ou mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório (M0: pré-operatório; M1: ao término da cirurgia; M2: 3 horas após a cirurgia; M3: 6 horas após a cirurgia; M4: 24 horas após a cirurgia; M5: 72 horas após a cirurgia; M6: 10 dias após a cirurgia). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	p
Glicose (mg/dL)	1	101 (73-138)	126 (88-180) [°]	110 (94-237) [°]	113 (89-131) [°]	105 (91-130) [°]	105 (88-135)	101 (85-125)	0,0054 ^Y
	2	97 (75-204)	112 (83-213) [°]	107 (87-161) [°]	109 (89-136) [°]	109 (69-132) [°]	105 (77-155)	96 (82-125)	0,0244 ^Y
Lactato (mmol/L)	1	3,1 $\pm$ 1,0	3,0 $\pm$ 1,5	3,6 $\pm$ 1,6	3,5 $\pm$ 1,4	3,4 $\pm$ 1,5	3,3 $\pm$ 2,2	3,3 $\pm$ 1,4	0,7506 ^B
	2	3,5 $\pm$ 0,9	2,8 $\pm$ 1,7	3,5 $\pm$ 1,7	3,2 $\pm$ 1,4	3,4 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 0,9	0,4844 ^B
Fibrinogênio (mg/dL)	1	0,4 (0,2-0,8)	0,2 (0,2-0,4)	0,2 (0,2-0,4)	0,4 (0,2-0,4)	0,4 (0,1-0,8)	0,4 (0,2-0,8)	0,2 (0,2-0,6)	0,2811 ^Y
	2	0,2 (0,2-1,0)	0,4 (0,2-0,6)	0,2 (0,2-0,8)	0,4 (0,2-0,8)	0,4 (0,2-0,8)	0,6 (0,2-0,8) [°]	0,4 (0,1-0,6)	0,0238 ^Y
Albumina (g/dL)	1	3,10 (1,92-4,28)	2,71 (1,09-3,30) [°]	2,80 (1,97-3,48)	2,80 (1,65-3,67)	2,80 (1,42-3,72)	2,70 (2,14-3,85)	2,75 (2,25-4,09)	0,0300 ^Y
	2	2,81 (1,51-3,40)	2,51 (1,19-2,94) [°]	2,58 (1,16-3,07)	2,36 (1,28-3,06) [°]	2,48 (1,53-3,09) [°]	2,58 (1,57-3,24)	2,59 (2,01-3,66)	0,0100 ^Y
Cortisol (ng/mL)	1	8,21 (3,38-22,28)	11,28 (4,41-119)	9,79 (5,78-236)	7,51 (3,65-154)	10,81 (6,04-38,44)	11,58 (4,56-26,18)	10,02 (2,04-22,17)	-
	2	9,37 (2,97-175)	12,55 (3,13-141)	10,39 (3,77-30,29)	10,83 (4,98-24,85)	8,10 (3,95-313)	7,95 (3,63-200)	9,71 (3,47-58,10)	-
Cortisol _{Log}	1	0,90 (0,52-1,34)	0,94 (0,64-2,02)	0,98 (0,76-1,43)	0,87 (0,56-1,48)	0,97 (0,78-1,58)	0,94 (0,65-1,41)	0,94 (0,30-1,34)	0,3594 ^Y
	2	0,92 (0,47-1,75)	1,06 [°] (0,49-1,67)	1,06 (0,57-1,48)	1,07 (0,69-1,39)	0,88 (0,59-1,88)	0,82 (0,56-1,24)	0,98 (0,54-1,76)	0,0492 ^Y

^B: valor de p para análise de variância de médias repetidas; ^Y: valor de p para teste de Friedman; [°]: diferença significativa (p<0,05) em relação a M0 pelo teste de Dunn.

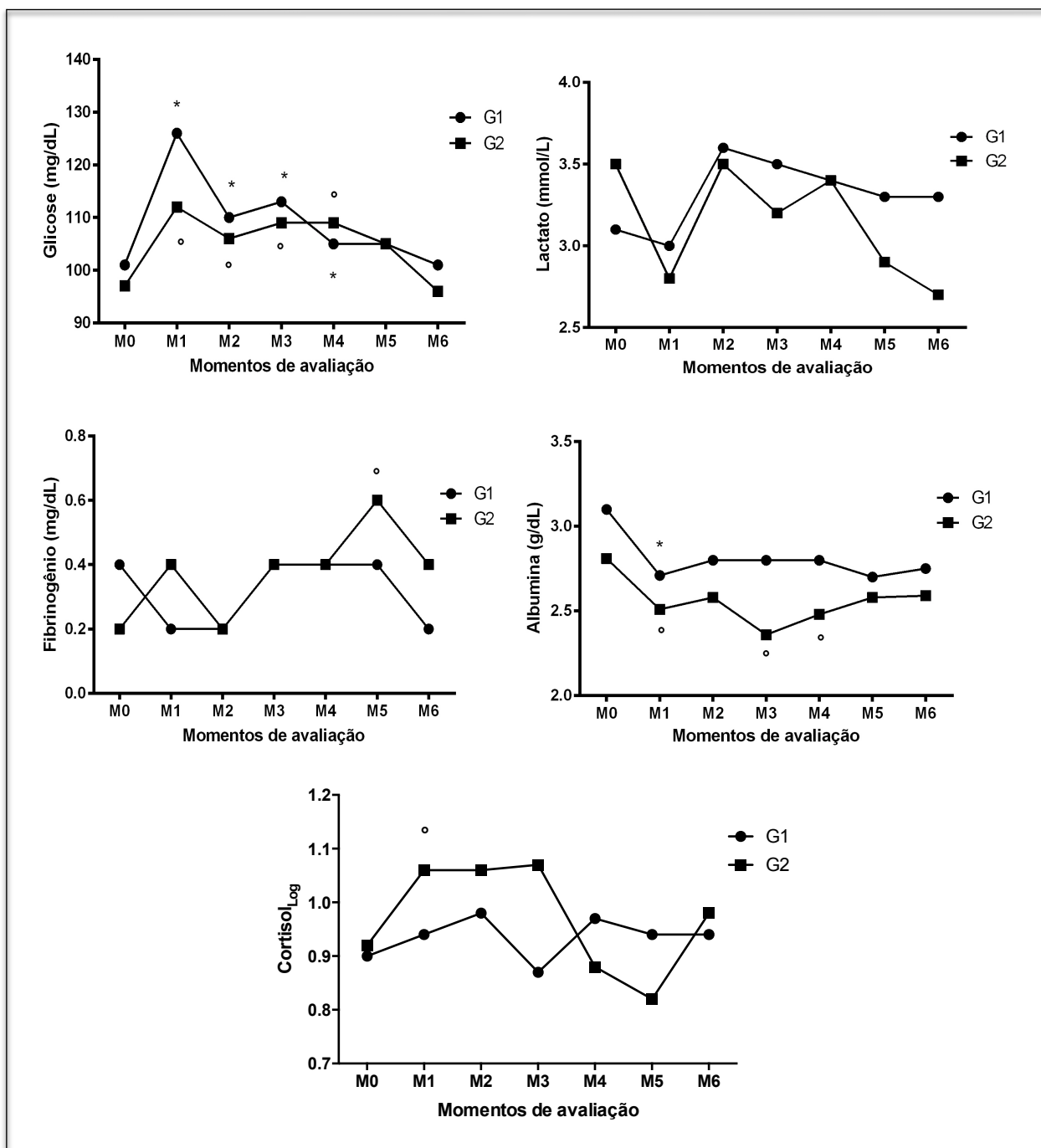


Figura 5. Representação gráfica dos valores médios (lactato e fibrinogênio) e medianos (glicose, albumina e cortisol) dos parâmetros laboratoriais de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11), avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. G1: grupo 1. G2: grupo 2. *: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 1). °: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 2). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

Os resultados dos níveis séricos de IL-2, IL-6 e TNF- α avaliados em fêmeas caninas com neoplasias mamárias nos diferentes momentos do período perioperatório encontram-se detalhados na Tabela 6 e graficamente representados na Figura 6.

Houve redução significativa das concentrações séricas de IL-2 em M5 nos pacientes do grupo 1 ($p=0,0465$). Nos cães submetidos à MU e OH foi observada redução dos níveis séricos de IL-2 em M3, M4 e M5 ($p=0,0187$).

As concentrações séricas de IL-6 aumentaram significativamente seis horas após a cirurgia nos pacientes do grupo 1 ($p=0,0035$) e três e seis horas após a cirurgia nos pacientes do grupo 2 ($p=0,0035$). 24 horas após os procedimentos cirúrgicos, os níveis séricos de IL-6 retornaram aos níveis pré-operatórios nos dois grupos avaliados.

Não foram constatadas alterações significativas nos níveis sanguíneos de TNF- α nos diferentes momentos do período pós-operatório dos grupos 1 ($p=0,1105$) e 2 ($p=0,4555$).

Tabela 6. Concentrações séricas de IL-2, IL-6 e TNF- α [mediana (mínimo - máximo)] de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório (M0: pré-operatório; M1: ao término da cirurgia; M2: 3 horas após a cirurgia; M3: 6 horas após a cirurgia; M4: 24 horas após a cirurgia; M5: 72 horas após a cirurgia; M6: 10 dias após a cirurgia). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

Parâmetro	Grupo	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	p
IL-2 (pg/mL)	1	10,30 (1,01-11.522)	9,14 (1,01-9.814)	8,02 (1,01-11.323)	15,20 (1,01-10.877)	7,23 (1,01-9.571)	3,06 (1,01-9.891)	12,70 (1,01-5.458)	-
	2	49,42 (1,02-24.134)	13,09 (1,02-20.751)	10,06 (1,02-19.947)	5,87 (1,02-18.601)	3,84 (1,02-14.840)	5,69 (1,02-14.627)	30,84 (1,02-18.718)	-
IL-2 _{Log}	1	1,01 (0,004-4,06)	0,96 (0,004-3,99)	0,90 (0,004-4,05)	1,18 (0,004-4,04)	0,86 (0,004-3,98)	0,48 (0,004-3,99) ^o	1,10 (0,004-3,74)	p=0,0465 ^y
	2	1,69 (0,01-4,38)	1,12 (0,01-4,32)	1,00 (0,01-4,30)	0,77 (0,01-4,17) ^o	0,58 (0,01-4,17) ^o	0,75 (0,01-4,16) ^o	1,49 (0,01-4,28)	p=0,0187 ^y
IL-6 (pg/mL)	1	57,00 (3,85-10.496)	48,59 (1,91-9.121)	46,50 (12,33-10.018)	67,42 (12,19-10.089)	54,92 (5,37-9.480)	48,66 (2,21 -9.444)	42,40 (3,13-8.275)	-
	2	73,64 (3,13-20.182)	54,88 (3,13-19.070)	114,00 (15,49-19.384)	114,56 (17,90-17.496)	69,97 (12,19-14.456)	35,65 (4,46-13.220)	65,34 (3,13- 16.281)	-
IL-6 _{Log}	1	1,76 (0,58-4,02)	1,69 (0,28-3,96)	1,67 (1,09-4,00)	1,83 (1,09-4,00) ^o	1,74 (0,73-3,98)	1,69 (0,34-3,97)	1,63 (0,49-3,92)	p=0,0035 ^y
	2	1,87 (0,49-4,30)	1,74 (0,49-4,28)	2,06 (1,19-4,29) ^o	2,06 (1,25-4,24) ^o	1,84 (1,09-4,16)	1,55 (0,65-4,12)	1,81 (0,49-4,21)	p=0,0039 ^y
TNF- α (pg/mL)	1	3,61 (1,19-1.133)	3,61 (0,94 - 967)	3,61 (1,00-1.061)	3,61 (0,71-1.057)	3,61 (0,82 - 993)	3,61 (1,47-1.013)	3,74 (1,13-1.057)	-
	2	10,97 (1,63-1.700)	8,01 (1,63-1.568)	8,97 (1,63-1.451)	8,63 (1,63-178,78)	4,90 (1,63-1.316)	7,41 (1,63-163,63)	10,90 (1,63-1.445)	-
TNF- α _{Log}	1	0,56 (0,07-3,05)	0,56 (0,11-2,98)	0,56 (0,15-3,02)	0,56 (0,08-3,02)	0,56 (0,08-3,00)	0,56 (0,17-3,00)	0,58 (0,05-3,02)	p=0,1105 ^y
	2	1,04 (0,21-3,23)	0,90 (0,21-3,19)	0,95 (0,21-3,19)	1,08 (0,56-4,10)	0,69 (0,21-3,12)	0,87 (0,21-3,10)	1,04 (0,21-3,16)	p=0,4555 ^y

^y: valor de p para teste de Friedman; ^o: diferença significativa (p<0,05) em relação a M0 pelo teste de Dunn.

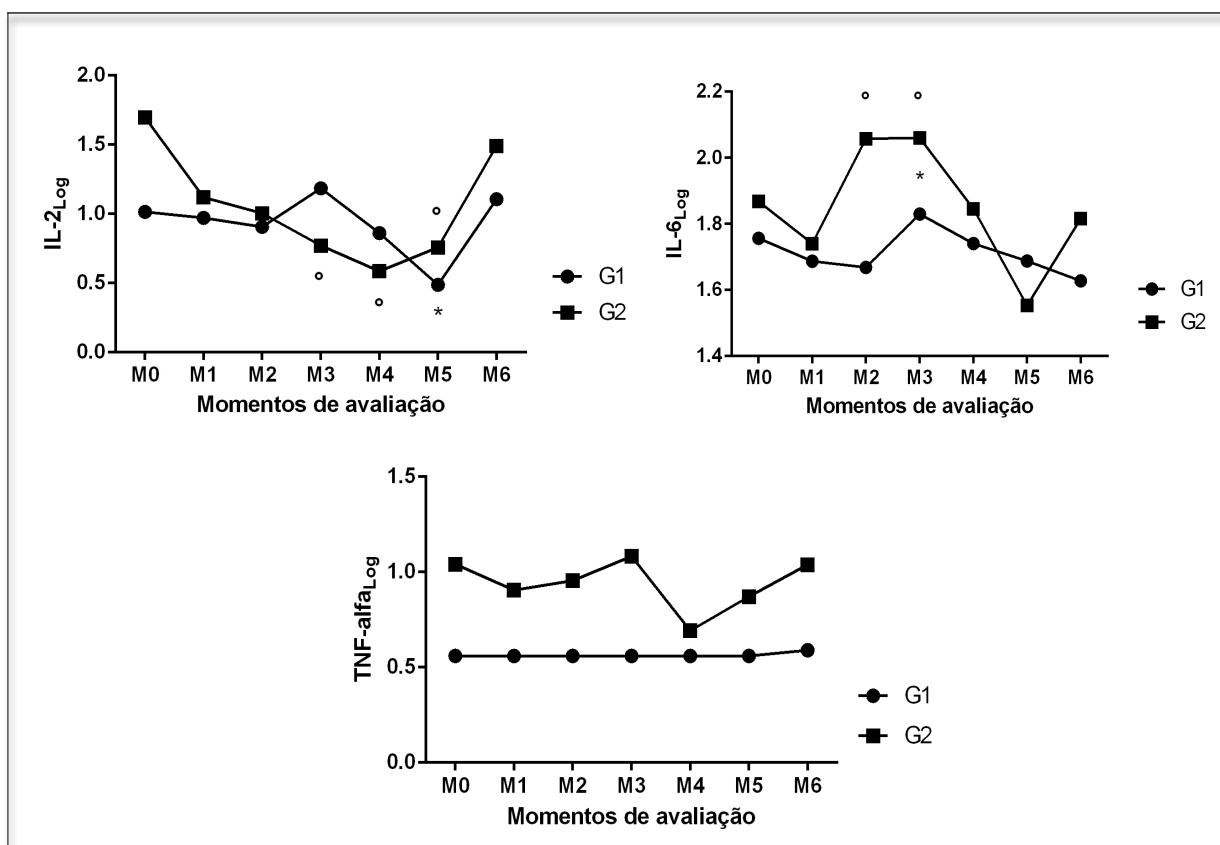


Figura 6. Representação gráfica dos valores medianos das concentrações séricas de IL-2, IL-6 e TNF- α de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11) avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. G1: grupo 1. G2: grupo 2. *: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 1). °: significativamente diferente em relação a M0 (Grupo 2). FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

Não foram observadas correlações entre os parâmetros avaliados e o estadió clínico dos tumores ou o tempo de duração das cirurgias realizadas nos pacientes com neoplasia mamária.

Constatou-se correlação positiva entre os níveis sanguíneos de fibrinogênio e as concentrações séricas de IL-6 ($r=0,256$; $p<0,05$) e correlação negativa entre as concentrações séricas de albumina e IL-6 ($r=-0,298$; $p<0,01$), nos pacientes submetidos a MU e OH. Foram evidenciadas correlações positivas entre as concentrações de IL-6, IL-2 e TNF- α nos pacientes dos grupos 1 e 2 (Figuras 7 e 8).

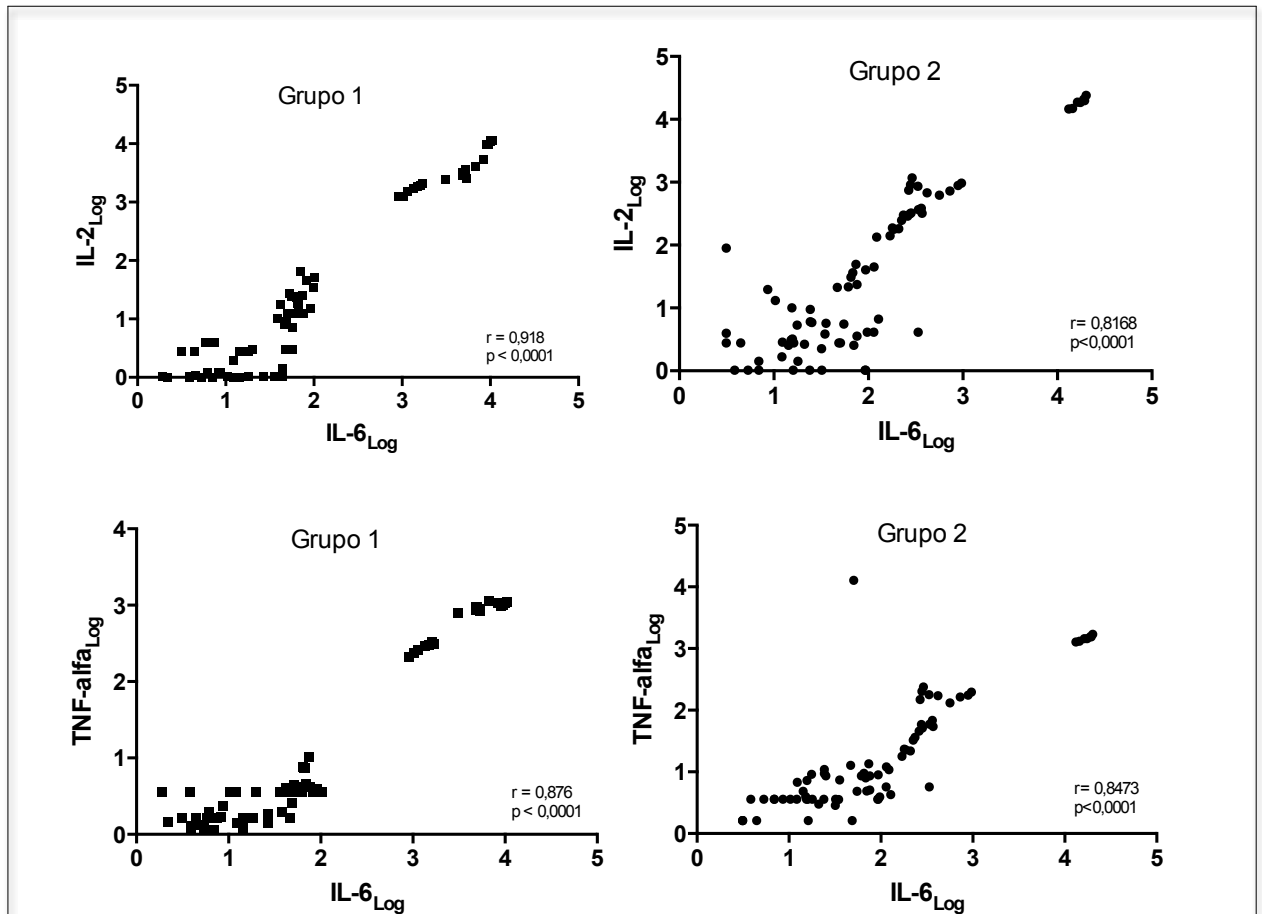


Figura 7. Representação gráfica da correlação de Spearman entre as concentrações séricas de IL-6 e IL-2, IL-6 e TNF-α de fêmeas caninas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11), avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

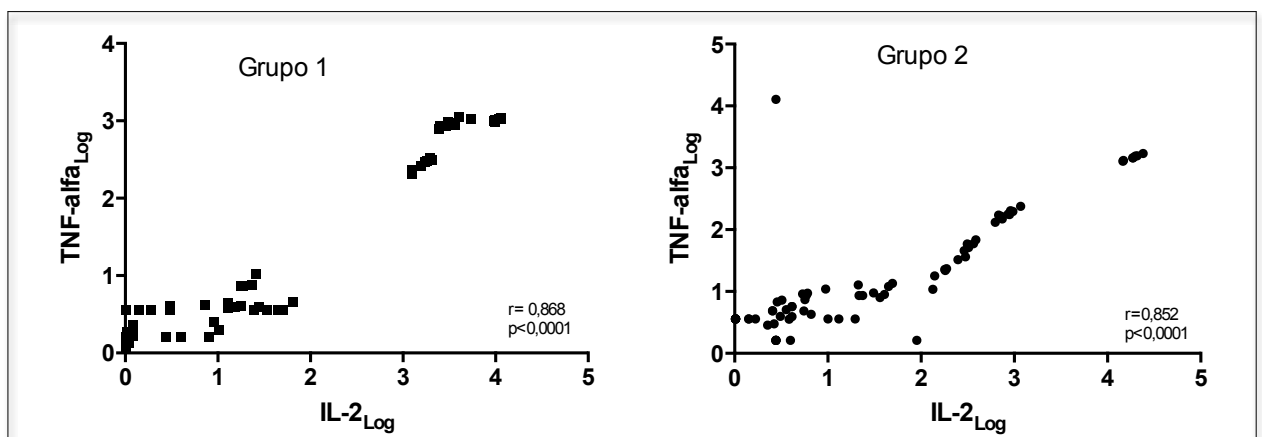


Figura 8. Representação gráfica da correlação de Spearman entre as concentrações séricas de IL-2 e TNF-α de fêmeas caninas com neoplasias mamárias submetidas à mastectomia unilateral (Grupo 1; n=11) ou mastectomia unilateral e ovário-histerectomia (Grupo 2; n=11), avaliadas em diferentes momentos do período perioperatório. FCAV-UNESP/Jaboticabal (2016).

5.5 Evolução pós-operatória

Não foram registrados óbitos no período perioperatório dos pacientes submetidos a mastectomia unilateral, associada ou não a ovário-histerectomia. As principais complicações relacionadas a ferida cirúrgica foram: hematoma (n=11; 50%), edema em membros pélvicos (n=5; 22,7%), seroma (n=4; 18,2%), enfisema subcutâneo (n=4; 18,2%) e deiscência parcial da sutura (n=2, 9,0%). Em todos os animais foi possível a remoção da sutura de pele no décimo dia de pós-operatório em decorrência do adequado selamento das bordas da ferida cirúrgica.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, as fêmeas com neoplasia mamária apresentavam idade média de 9,4 anos, corroborando os resultados de publicações anteriores (SORENMO et al., 2009; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010; HORTA et al., 2014). Considerando a raça dos pacientes avaliados, 45,5% eram sem raça definida, sendo os demais das raças pit bull, poodle, cocker spaniel, dachshund e rottweiler. Zatloukal et al. (2005) relataram que fêmeas das raças poodle, cocker spaniel e dachshund são mais predispostas ao desenvolvimento de neoplasias mamárias. Entretanto, independentemente de raça, cadelas não castradas antes do primeiro estro possuem risco de desenvolvimento de tumores mamários (SCHNEIDER, DORN e TAYLOR, 1969).

Com relação a apresentação clínica das neoplasias mamárias, verificou-se que 95,2% dos pacientes apresentavam múltiplos nódulos, sendo as mamas abdominais e inguinais mais acometidas do que as mamas torácicas, de forma semelhante ao relatado por Sorenmo et al. (2011). O desenvolvimento de nódulos em múltiplas glândulas mamárias pode ser explicado pelo fato de todo o tecido mamário encontrar-se sob a mesma exposição hormonal (SORENMO et al., 2009). Além disso, a comunicação vascular e linfática existente entre as glândulas mamárias facilita a disseminação de tumores malignos ao longo da cadeia mamária (PATSIKAS et al., 2006; SORENMO et al., 2011). Considerando os pacientes com múltiplos nódulos, constatou-se que 68,7% apresentavam tipos histológicos distintos nas glândulas mamárias afetadas, conforme relatado por Sorenmo et al. (2009). No entanto, 31,3% dos animais foram diagnosticados com os mesmos tipos tumorais em glândulas mamárias consecutivas, sugerindo a possibilidade de disseminação metastática.

No presente estudo constatou-se malignidade em 86% dos pacientes avaliados, sendo os carcinomas os tipos histológicos prevalentes, conforme evidenciado por Oliveira-Filho et al. (2010). O elevado percentual de neoplasias mamárias malignas diverge significativamente dos resultados obtidos em estudo realizado por Sorenmo et al. (2009), onde foi constatado malignidade em 34,5% dos pacientes. Philibert et al. (2003) relataram que pacientes com neoplasia mamária

diagnosticada nos estádios I e II apresentam melhor prognóstico, no entanto, no presente estudo, 54,5% dos tumores foram diagnosticados nos estádios III e IV. Sorenmo et al. (2009) constataram que a progressão histológica de tumores benignos para malignos é frequentemente observada em cães. Desta forma, o diagnóstico tardio pode justificar a maior incidência de neoplasias malignas nos pacientes do presente estudo.

Lorenzová et al. (2010) evidenciaram que cães diagnosticados com carcinomas sólidos, carcinomas complexos e carcinomas papilares acompanham pior prognóstico. No presente estudo, apenas 11,5% dos tumores malignos foram classificados como carcinoma papilar ou sólido, sendo 74,2% classificados como carcinoma *in situ*, carcinoma em tumor misto ou carcinoma de células escamosas. Considerando o grau de malignidade tumoral, 70,6% dos carcinomas foram classificados como grau 1, 23,5% como grau 2 e 5,9% como grau 3. O sistema de graduação tumoral adaptado para cães complementa o diagnóstico histopatológico, tendo importante valor prognóstico devido a significativa correlação com os índices de recidiva tumoral e metástases, percentual de óbito e sobrevida. Pacientes com carcinomas de grau 3 acompanham menor tempo de sobrevida, em comparação a pacientes diagnosticados com carcinomas de grau 2 ou grau 1 (PEÑA et al., 2012).

A ressecção cirúrgica representa a terapia de eleição para tumores mamários por proporcionar as maiores chances de cura (THOMSON & BRITT, 2012; SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013). No entanto, estudos sugerem que o trauma cirúrgico pode facilitar a progressão da doença mínima residual e o desenvolvimento de metástases, principalmente devido a maior produção de fatores de crescimento angiogênicos e supressão da imunidade celular (GOTTSCALK et al., 2010; NEEMAN & BEN-ELIYAHU, 2013; KADOSAWA & WATABE, 2015).

Na medicina, diferentes estudos foram realizados com objetivo de verificar a ocorrência e a intensidade de alterações neuroendócrinas e imunológicas no período perioperatório de pacientes submetidos a cirurgias oncológicas (KAMISKA et al., 2000; CRAIG et al., 2001; SNYDER & GREENBERG, 2010; WANG et al., 2010; OKAMURA et al., 2015). No entanto, na medicina veterinária, a maioria dos estudos estão limitados à avaliação de alterações neuroendócrinas em cães submetidos a ovário-histerectomia, cirurgias laparoscópicas ou ortopédicas (FOX et al., 1994;

DEVITT, COX, HAILEY, 2005; SIBANDA et al., 2006; ZANELLA et al., 2009; FREEMAN et al., 2010). O presente estudo possibilitou o entendimento da resposta metabólica ao trauma induzido pela mastectomia unilateral em cadelas com neoplasia mamária, mediante a avaliação de parâmetros da resposta neuroendócrina e inflamatória.

Foram constatadas maiores concentrações sanguíneas de glicose e lactato nas fêmeas com neoplasia mamária, em comparação as fêmeas sadias. O aumento da glicemia frequentemente decorre da neoglicogênese hepática em virtude da maior captação de glicose pelas células tumorais, com consequente produção de lactato, mesmo na presença de adequada perfusão tecidual. Estudos recentes têm levantado a hipótese de que o lactato possa agir como molécula sinalizadora para a angiogênese tumoral, facilitando a progressão de neoplasias (HIRSCHHAEUSER; SATTLER; MUELLER-KLIESER, 2011; GOODWIN et al., 2015).

A inflamação tem sido correlacionada com invasão tumoral e pior prognóstico em mulheres com câncer de mama. Além de atuarem na resposta imune e inflamatória, as citocinas têm importante participação na iniciação, crescimento tumoral e metástases (MARTIN et al., 1999). No presente estudo, foi observado que as fêmeas com neoplasia mamária apresentavam maiores níveis séricos de IL-6 quando comparadas as fêmeas sadias. Ravishankaran & Karunanithi (2011) observaram correlação entre as concentrações de IL-6 e o estadiamento tumoral em mulheres com carcinoma mamário, sendo constatados maiores níveis de IL-6 nos pacientes com metástases detectáveis. No presente estudo não houve correlação entre as concentrações séricas de IL-6 e o estadiamento tumoral.

As concentrações plasmáticas de fibrinogênio também encontravam-se mais elevadas nas fêmeas com neoplasia mamária, possivelmente em decorrência do estímulo da IL-6 sobre a produção de proteínas de fase aguda (DESBOROUGH, 2000; GRUYS et al., 2005). Contatou-se que 22,7% dos pacientes com neoplasia mamária apresentavam hiperfibrinogenemia no período pré-operatório. Diferentes estudos realizados em homens e mulheres diagnosticados com tumores sólidos revelaram que a hiperfibrinogenemia pré-operatória está associada a progressão tumoral, tendo correlação negativa com o tempo de sobrevida (YAMASHITA et al., 2006; SHU et al., 2014). Andreasen et al. (2012) constataram que animais com

metástases detectáveis possuem concentrações plasmáticas de fibrinogênio significativamente mais elevadas, o que não pode ser verificado no presente estudo em virtude do pequeno número de pacientes com metástase em linfonodos e da exclusão das fêmeas com metástases distantes.

A intensidade da resposta metabólica ao trauma cirúrgico pode ser influenciada por diferentes fatores, incluindo extensão da cirurgia, técnica cirúrgica utilizada, tempo cirúrgico e protocolo anestésico (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001; CRAIG et al., 2001; GIANNOUDIS et al., 2006; MILOSAVLJEVIC et al., 2014). A MU é considerada uma cirurgia altamente invasiva devido a extensão da incisão e da ressecção tecidual, induzindo dor moderada a severa (TEIXEIRA et al., 2013). Segundo Krikri et al (2013), a intensidade do trauma relacionado às cirurgias abdominais é determinada pelo tamanho da incisão de pele, subcutâneo, aponeuroses e peritônio parietal, além da manipulação das vísceras na cavidade abdominal. A tração dos pedículos ovarianos representa o momento de maior estímulo nociceptivo na OH (FOX et al., 1994). No presente estudo objetivou-se comparar os resultados de parâmetros da RMT de fêmeas caninas submetidas MU e fêmeas submetidas a MU associada a OH em virtude do maior trauma tecidual e estímulo nociceptivo induzido pela realização da OH no mesmo tempo cirúrgico. O tempo médio de duração da MU associada a OH foi significativamente superior ao tempo da MU, entretanto, não houve correlação entre o tempo cirúrgico e os parâmetros avaliados.

A resposta metabólica ao trauma cirúrgico tem início no pré-operatório, quando ocorre estímulo do SNS devido ao medo e ansiedade associados ao jejum, permanência em ambiente hospitalar e manipulação para a medicação pré-anestésica. A indução anestésica e a intubação orotraqueal também estimulam a liberação de catecolaminas (BOGOSSIAN & BOGOSSIAN, 2000; STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001). Na fase hipodinâmica, que inicia imediatamente após o trauma tecidual, pode ocorrer hipotensão, hipotermia e taquicardia em decorrência da redução do volume circulante (HILL; DOUGLAS; SCHROEDER, 1993; SIMSEK; SIMSEK; CANTURK, 2014). No presente estudo foi constatada redução da pressão arterial, bradipneia e hipotermia ao término de ambos procedimentos cirúrgicos,

entretanto, estas alterações possivelmente estejam relacionadas ao protocolo anestésico.

A acepromazina, utilizada na medicação pré-anestésica (MPA), produz efeitos relevantes sobre o sistema cardiovascular devido a depressão miocárdica e bloqueio de receptores α -1 adrenérgicos periféricos (CORTOPASSI & FANTONI, 2002). Os anestésicos voláteis ocasionam redução dose-dependente na pressão arterial, sendo esta relacionada a queda do volume sistólico ou da resistência vascular periférica (STEFFEY & MAMA, 2013). Em cães anestesiados com isoflurano, o uso da acepromazina tende a reduzir a pressão arterial média em 24%, com tempo de duração de duas a três horas, justificando a queda na pressão arterial sistólica observada ao término da cirurgia nos dois grupos avaliados. A frequência cardíaca não é alterada sensivelmente após MPA com acepromazina e anestesia inalatória com isoflurano, conforme observado nos pacientes do grupo 2 (LEMKE, 2013).

O propofol, utilizado na indução anestésica, é um sedativo e hipnótico com rápido início de ação e duração de apenas 20 minutos. Pode reduzir transitoriamente a pressão arterial e a contratilidade miocárdica, além de induzir apneia (BRANSON, 2013). Os efeitos observados em M1 nos dois grupos avaliados possivelmente não sejam consequência da sua utilização em virtude de o tempo de ação do fármaco ser inferior ao tempo de duração das cirurgias.

A redução significativa da frequência respiratória observada ao término da cirurgia nos dois grupos avaliados possivelmente seja decorrente da administração de morfina na medicação pré-anestésica, fentanil em infusão contínua no trans-operatório e isoflurano na manutenção anestésica. A morfina é um analgésico opioide com elevada afinidade pelos receptores μ , tendo como principais efeitos: sedação, analgesia e depressão respiratória. O fentanil é um analgésico opioide agonista μ que apresenta elevada potência analgésica, entretanto, pode ocasionar bradicardia e depressão respiratória (FANTONI & MASTROCINQUE, 2002; LAMONT & MATHEWS, 2013). A anestesia inalatória com isoflurano causa depressão respiratória associada a mecanismos centrais (depressão medular) e periféricos (disfunção da musculatura intercostal), além da depressão da resposta ventilatória fisiológica a hipoventilação (OLIVA, 2002). No presente estudo foi constatada redução mais severa da frequência respiratória nas fêmeas submetidas a

MU e OH, possivelmente em decorrência da maior depressão respiratória induzida pelo maior tempo de exposição ao isoflurano (OLIVA, 2002).

A redução da temperatura corporal observada ao término da cirurgia nos dois grupos avaliados pode estar associada a perda de calor por convecção devido a ampla tricotomia, evaporação pelo uso de soluções umidificantes na superfície corporal durante a antissepsia, exposição de tecidos e cavidades corporais no trans-operatório e ao hipometabolismo associado a fase hipodinâmica do trauma. Adicionalmente, a hipotermia possivelmente decorra do prejuízo na termorregulação devido ao uso de acepromazina na medicação pré-anestésica e analgésicos opioides no trans e pós-operatório, além da baixa produção de calor associada a depressão do metabolismo causada pelo anestésico inalatório (YAZBEK, 2002; SIMSEK; SIMSEK; CANTURK, 2014).

A hipotermia de grau leve a moderado ocasiona alterações hemodinâmicas, no nível de consciência, ventilação e oxigenação. A hipotermia grave pode provocar acidose metabólica, arritmias, distúrbios eletrolíticos, hiperviscosidade sanguínea, hiperglicemia e resistência à ação da insulina (YAZBEK, 2002). Apesar do uso da placa térmica no trans-operatório, sete pacientes (31,8%) apresentaram temperatura corporal abaixo de 35,5°C ao término da MU, associada ou não a OH, sendo instituído aquecimento artificial adicional. Em 63,6% dos pacientes, a temperatura corporal retornou a valores fisiológicos seis horas após o término das cirurgias. Constatou-se normalização da temperatura corporal em todos os pacientes avaliados 24 horas após as cirurgias. A manutenção da normotermia é essencial para minimizar a extensão da RMT (BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004).

Na fase hiperdinâmica do trauma ocorre intensa mobilização de energia e substratos proteicos, podendo ser observado taquicardia, taquipneia e febre secundárias a ativação do SNS, aumento da secreção de hormônios hipofisários e produção de citocinas pró-inflamatórias (HILL; DOUGLAS; SCHROEDER, 1993; SIMSEK; SIMSEK; CANTURK, 2014). No presente estudo não foi observado aumento das concentrações plasmáticas de lactato nos diferentes momentos de avaliação, possivelmente em decorrência da adequada perfusão tecidual nos períodos trans e pós-operatório (SIMSEK; SIMSEK; CANTURK, 2014). Entretanto, os níveis de lactato permaneceram acima dos valores de referência para a espécie

canina em M2, M3, M4, M5 e M6 nos pacientes do grupo 1, e em M2, M3 e M4 nos pacientes do grupo 2, possivelmente em decorrência da maior demanda energética da fase hiperdinâmica da RMT, com consequente glicólise anaeróbica (SIMSEK; SIMSEK; CANTURK, 2014).

Florianio et al. (2010) relataram que a produção de lactato pode diminuir no trans-operatório e pós-operatório imediato em virtude da redução da resistência vascular periférica induzida pelo isoflurano, com consequente distribuição de oxigênio. Embora alguns estudos relatem que o aumento dos níveis de lactato em pacientes cirúrgicos sinaliza maiores índices de morbidade e mortalidade pós-operatória (BAKKER & DE LIMA, 2004), outros demonstram que o lactato representa importante fonte de energia, além de auxiliar no processo de reparação tecidual mediante estímulo da angiogênese e deposição de colágeno (GLADDEN, 2004).

O aumento das concentrações de hormônios catabólicos após o trauma, incluindo cortisol, glucagon e catecolaminas, induz gliconeogênese hepática e resistência à ação periférica da insulina, com consequente hiperglicemia (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001). A intensidade da resposta hiperglicêmica reflete a severidade da injúria (BURTON; NICHOLSON; HALL, 2004). No presente estudo foi observado aumento da glicemia em M1, M2, M3 e M4 nos pacientes submetidos a MU, associada ou não a OH. Constatou-se hiperglicemia ao término da cirurgia em 63,6% dos pacientes do grupo 1 e em 54,5% dos pacientes do grupo 2. O adequado controle glicêmico no período perioperatório minimiza os índices de mortalidade e infecção pós-operatória (FINNERTY et al., 2013).

A mensuração dos níveis séricos de cortisol tem sido amplamente utilizada em pesquisas relacionadas à avaliação de dor ou estresse cirúrgico pós-operatório em humanos e animais (DEVITT; COX; HAILEY, 2005; ZANELLA et al., 2009). No presente estudo foi constatado aumento dos níveis séricos de cortisol após o término da MU associada a OH, entretanto, estas alterações não foram observadas nos pacientes submetidos somente a MU. Fox et al. (1994) referiram que o aumento de cortisol no período perioperatório está relacionado à severidade do trauma cirúrgico, sendo mais pronunciado em cirurgias abdominais e torácicas do que em cirurgias envolvendo a superfície corporal. Adicionalmente, a resposta neuroendócrina ao trauma cirúrgico é mediada por impulsos neuronais provenientes

do local traumatizado, podendo ser minimizada pela anestesia locorregional ou anestesia total intravenosa associada a analgesia com opioides (SCHRICKER et al., 2000; STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001; MILOSAVLJEVIC et al., 2014).

A anestesia inalatória não bloqueia a resposta neuroendócrina ao trauma cirúrgico (DESBOROUGH, 2000), entretanto, no presente estudo a administração de morfina na medicação pré-anestésica, associada a infusão contínua de fentanil no trans-operatório, pode ter reduzido a intensidade da resposta neuroendócrina no pós-operatório imediato (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001). A redução dos níveis séricos de cortisol associada a ausência de taquicardia e taquipneia nos momentos de avaliação subsequentes sugerem adequado controle nociceptivo, embora não tenha sido realizada avaliação comportamental dos pacientes. Teixeira et al. (2013) relataram que a administração de tramadol no pós-operatório de cadelas submetidas a MU, na dose de 3 mg/kg, em intervalos de oito horas, conforme realizado no presente estudo, promove adequado controle da dor.

Zografos et al. (2009) constataram aumento da glicemia e das concentrações séricas de cortisol e hormônio do crescimento em mulheres submetidas a biópsia excisional de tumor mamário sob anestesia local, tanto no trans-operatório como ao término do procedimento cirúrgico. Em estudo realizado com mulheres submetidas a mastectomia, constatou-se maiores níveis séricos de glicose e cortisol, quatro horas após o término da cirurgia, nos pacientes submetidos a analgesia com opioides em comparação aos pacientes submetidos a bloqueio anestésico paravertebral (O'RIAIN et al., 2005). Em estudo realizado por Horta et al. (2015) não foram observadas alterações neuroendócrinas antes da indução anestésica ou após a intubação orotraqueal de cães submetidos a mastectomia regional e MU. Entretanto, duas horas após o término das cirurgias foi observado aumento significativo da glicemia e das concentrações séricas de cortisol nos pacientes submetidos a MU.

A atenuação da resposta metabólica ao trauma cirúrgico reduz significativamente a incidência de complicações pós-operatórias (MILOSAVLJEVIC et al., 2014). Estudos em pacientes humanos com câncer demonstraram que a adequada analgesia no período peri-operatório minimiza a suscetibilidade de recidivas tumorais e metástases, uma vez que a dor induz supressão da imunidade celular (GOTTSCALK et al., 2010). Protocolos com anestesia inalatória combinada

a analgesia com opioides acompanham pior prognóstico em pacientes com câncer quando comparados a protocolos utilizando bloqueios anestésicos locorregionais (NEEMAN & BEN-ELIYAHU, 2013). Pesquisas em humanos e animais de laboratório têm demonstrado que os analgésicos opioides, incluindo a morfina e o fentanil, intensificam a supressão da imunidade celular induzida pela cirurgia. No entanto, estudos realizados com tramadol têm demonstrado elevada potencia analgésica associada a redução da imunossupressão pós-operatória (SANTAMARIA et al., 2010). Na medicina veterinária, não existem estudos relacionados a modulação da resposta metabólica ao trauma cirúrgico em pacientes oncológicos.

Alterações nos níveis séricos de citocinas e proteínas de fase aguda refletem a presença e a intensidade do processo inflamatório após o trauma, auxiliando no estabelecimento do prognóstico de pacientes submetidos a diferentes tipos de intervenções cirúrgicas (WEISSMAN, 1990; DESBOROUGH, 2000; TOFT & TONNESEN, 2008). Em condições fisiológicas, as concentrações das citocinas são extremamente baixas, podendo ser indetectáveis. Alterações nos níveis plasmáticos de citocinas podem ocorrer em duas a quatro horas após o início da cirurgia, enquanto as modificações na produção de proteínas de fase aguda ocorrem após 12 a 24 horas, podendo persistir por vários dias de acordo com a extensão do trauma (SHEERAN & HALL, 1997; GRUYS et al., 2005).

No presente estudo não foi administrado anti-inflamatório não esteroide no período perioperatório com objetivo de minimizar interferências nos níveis séricos de citocinas e proteínas de fase aguda (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001). Foi constatado aumento da concentração plasmática de fibrinogênio três dias após o trauma cirúrgico nas fêmeas do grupo 2, possivelmente em decorrência da maior resposta inflamatória associada ao trauma induzido pela OH em associação a MU. O fibrinogênio não é rotineiramente avaliado como proteína de fase aguda em cães e gatos em virtude de sua resposta tardia e de baixa intensidade, conforme observado no presente estudo (CERON; ECKERSALL; MARTINEZ-SUBIELA, 2005). Entretanto, em pacientes oncológicos, a hiperfibrinogenemia pode acompanhar hipercoagulabilidade sanguínea e progressão da doença neoplásica, conferindo menor tempo de sobrevida aos pacientes (YAMASHITA et al., 2006; ANDREASEN et al., 2012; SHU et al., 2014).

No presente estudo constatou-se redução dos níveis séricos de albumina ao término da cirurgia nos dois grupos avaliados, entretanto, nos pacientes submetidos a MU e OH foi evidenciada a ocorrência de hipoalbuminemia em todos os momentos do período pós-operatório. A queda nos níveis circulantes de albumina em pacientes cirúrgicos pode ser decorrente da baixa produção hepática induzida pela reação de fase aguda, diluição sanguínea secundária a fluidoterapia intra-venosa trans-operatória e perda de proteínas para o espaço intersticial (ALBERTI & PETROIANU, 2010). A hipoalbuminemia tem sido considerada um fator de risco em pacientes cirúrgicos, acompanhando pior prognóstico. As principais complicações pós-operatórias associadas a hipoalbuminemia incluem edema, atraso na cicatrização da ferida cirúrgica e infecção (LEITE et. al., 2005). No presente estudo foi constatada correlação positiva entre as concentrações plasmáticas de fibrinogênio e os níveis séricos de IL-6 e correlação negativa entre os níveis séricos de albumina e IL-6, demonstrando a ocorrência da reação de fase aguda no pós-operatório da mastectomia unilateral, associada ou não a ovário-histerectomia

A IL-6 representa o principal mediador da resposta inflamatória secundária ao trauma cirúrgico, sendo a sua concentração sérica relacionada a extensão da lesão tecidual e a ocorrência de complicações pós-operatórias (DESBOROUGH, 2000; TOFT & TONNESEN, 2008). Por este motivo, diferentes estudos foram realizados com objetivo de avaliar os níveis séricos de IL-6 e proteínas de fase aguda em pacientes humanos submetidos a cirurgias oncológicas (CRAIG et al., 2001; WANG et al., 2010; OKAMURA et al., 2015). No presente estudo, foi evidenciado aumento dos níveis séricos de IL-6 em M2 e M3 nos pacientes do grupo 2 e em M2 nos pacientes do grupo 1, não havendo diferença entre os grupos. Okamura et al. (2015) evidenciaram correlação positiva entre os níveis séricos de IL-6 e o tempo de duração de SIRS no pós-operatório de pacientes com tumores esofágicos submetidos a esofagectomia.

A IL-2 é responsável pela produção de linfócitos T e imunoglobulinas, atuando na imunidade anti-tumoral (LIN et al., 2000). A redução dos níveis circulantes de IL-2 constatada em M5 nos pacientes submetidos a MU e em M4 e M5 nos cães submetidos a MU e OH pode levar a supressão da imunidade celular, facilitando a ocorrência de recidivas tumorais e metástases (MARTIN et al., 1999). A principal

causa para a redução dos níveis séricos de IL-2 após o trauma é o aumento das concentrações de prostaglandina E₂ (SHEERAN & HALL, 1997). No presente estudo não foram constatadas alterações nos níveis séricos de TNF- α nos diferentes momentos do período pós-operatório dos dois grupos avaliados, possivelmente em virtude de a meia vida do TNF- α ser inferior a 20 minutos (LIN et al., 2000).

Horta et al. (2015) evidenciaram que complicações pós-operatórias são comuns em cadelas submetidas a mastectomia, sendo mais frequentes após técnicas cirúrgicas radicais. No presente estudo foram constatados hematomas em 50% dos animais avaliados. Edema em membros pélvicos, seroma, enfisema subcutâneo e deiscência parcial da sutura ocorreram em menor incidência. Os hematomas decorrem de lesões transoperatórias ao complexo sistema vascular das glândulas mamárias. A formação de edema em membros pélvicos pode estar relacionada ao comprometimento da drenagem linfática após a remoção cirúrgica dos linfonodos inguinais. Enfisema subcutâneo e formação de seroma resultam do espaço morto formado após a ressecção da cadeia mamária. Deiscências de sutura ocorrem na presença de seroma, infecção e necrose isquêmica nas bordas da ferida cirúrgica (HEDLUND, 2008).

A baixa incidência de seroma e enfisema subcutâneo no presente estudo relaciona-se a adequada redução do espaço morto mediante a realização de suturas ambulantes no trans-operatório e bandagem compressiva durante os três primeiros dias de pós-operatório. Vitug e Newman (2007) relataram que as principais complicações pós-operatórias associadas a mastectomia em mulheres incluem: formação de seroma, hematomas, infecção da ferida cirúrgica, dor incisional crônica e tromboembolismo venoso, sendo as cirurgias consideradas de baixa morbidade, conforme observado no presente estudo.

Diferentes estudos foram realizados com o objetivo de avaliar os benefícios de procedimentos cirúrgicos radicais na remoção de neoplasias mamárias em comparação a excisão conservadora dos tumores (MACEWEM et al., 1985; STRATMANN et al., 2008; HORTA et al., 2014). Pesquisadores têm revelado que as técnicas cirúrgicas radicais não promovem tempo de sobrevida mais longo que as técnicas conservadoras, desde que a excisão tumoral promova margens cirúrgicas livres de células neoplásicas (MACEWEM et al., 1985; HORTA et al., 2014).

Em estudo realizado com 99 cadelas apresentando tumores mamários isolados, Stratmann et al. (2008) evidenciaram que 58% dos animais submetidos a mastectomia regional desenvolveram um novo tumor nas mamas remanescentes ipsilaterais, sendo necessária nova intervenção cirúrgica. Os autores da pesquisa enfatizaram que a MU possibilita a remoção de lesões visíveis macroscopicamente e de tumores ocultos, reduzindo riscos de aparecimento de novas lesões em decorrência da ressecção de todo o tecido mamário da cadeia afetada pela neoplasia. Entretanto, Horta et al. (2015) referiram que, embora a mastectomia unilateral possa prevenir o desenvolvimento de novos tumores mamários, não deve ser realizada de forma profilática pois representa uma técnica cirúrgica invasiva que resulta em estresse cirúrgico e complicações pós-operatórias.

Embora alguns estudos tenham revelado que a realização da OH concomitante a ressecção de tumores mamários possa trazer benefícios para algumas fêmeas com neoplasia mamária (SORENMO, SHOFRER, GOLDSCHMIDT, 2000; KRISTIANSEN et al., 2016), deve-se considerar que técnicas cirúrgicas mais traumáticas induzem reações orgânicas exacerbadas no período pós-operatório. No presente estudo, foi constatado que a mastectomia unilateral induz alterações metabólicas significativas em cadelas com neoplasia mamária, sendo estas alterações intensificadas com a realização da ovário-histerectomia concomitante. São necessários estudos adicionais relacionados a modulação da RMT em cadelas com neoplasia mamária, objetivando minimizar a incidência de complicações pós-operatórias, incluindo recidivas tumorais e metástases associadas a imunossupressão pós-operatória.

7. CONCLUSÕES

Nas condições em que foi realizado o presente estudo, a análise dos resultados permite concluir que:

- Fêmeas da espécie canina com neoplasia mamária apresentam alterações metabólicas no período pré-operatório decorrentes do desenvolvimento e progressão tumoral, incluindo aumento das concentrações sanguíneas de lactato, glicose, fibrinogênio e interleucina 6.
- Mesmo com a utilização de anestesia geral inalatória associada a analgesia perioperatória com fármacos opióides, a mastectomia unilateral induz alterações metabólicas significativas em cadelas com neoplasia mamária. A realização de ovário-histerectomia no mesmo tempo cirúrgico potencializa a resposta orgânica ao trauma cirúrgico.

8. REFERÊNCIAS*

ALBERTI, L.R.; PETROIANU, A. Importance of the evaluation of sérum albumin concentration in postoperative period of patients submitted to major surgeries. **ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 23, n. 2, p. 86-89, 2010.

ANDREASEN, E.B.; TRANHOLM, M.; WIINBERG, B.; MARKUSSEN, B.; KRISTENSEN, A. T. Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 54, n. 3, 2012.

ANGELE, M.K.; FAIST, E. Clinical review: Immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. **Critical Care**, v. 6, n. 4, p. 298-305, 2002.

BAKKER, J.; DE LIMA, A.L. Increased blood lactate levels: an important warning signal in surgical practice. **Critical Care**, v. 8, n.2, p. 96-98, 2004.

BEN-ELIYAHU, S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: Immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 17, p. S27–S36, 2003.

BOGOSSIAN, A.T.; BOGOSSIAN, L. Resposta orgânica ao trauma. In: VIEIRA, O.M.; CHAVES, C.P.; MANSO, J.E.F.; EULÁLIO, J.M.R. **Clínica Cirúrgica – Fundamentos teóricos e práticos**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000, p. 49-58.

BRANSON, K.R. Anestesia injetável e técnicas alternativas. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2013, cap. 11, p. 305-334.

BROCHNER, A.C.; TOFT, P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. **Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine**, v. 17. n. 43, 2009.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 21, p. 542-558, 2007.

BURTON, D.; NICHOLSON, G.; HALL, G. Endocrine and metabolic response to surgery. **Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain**, v. 4, n. 5, p. 144-147, 2004.

CANNON, W.B. Stresses and strains of homeostasis. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 189, p. 1-14, 1935.

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 23 p.

CARLI, F. Physiologic considerations of enhanced recovery after surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. **Canadian Journal of Anesthesiology**, v. 62, p. 110–119, 2015.

CASSALI, D.C.; LAVALLE, G.E.; FERREIRA, E.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A.B.; GHEVER, C.; SOBRAL, R.A.; AMORIM, R.L.; OLIVEIRA, L.O.; SUEIRO, F.A. R.; BESERRA, H.E.O.; BERTAGNOLLI, A.C.; GAMBA, C.O.; DAMASCENO, K.A.; CAMPOS, C.B.; ARAUJO, M.R.; CAMPOS, L.C.; MONTEIRO, L.N.; NUNES, F.C.; HORTA, R.S.; REIS, D.C.; LUVIZOTTO, M.C.R.; MAGALHÃES, G.M.; RAPOSO, J.B.; FERREIRA, A.M.; TANAKA, N.M.; GRANDI, F.; UBUKATA, R.; BATSCHINSKI, K.; TERRA, E.M.; SALVADOR, R.C.L.; JARK, P.C.; DELECRODI, J.E.R.; NASCIMENTO, N. A.; SILVA, D.N.; SILVA, L.P.; FERREIRA, K.C.R.S.; FREHSE, M. S.; DI SANTIS, G.W.; SILVA, E.O.; GUIM, T.N.; KERR, B.; CINTRA, P.P.; SILVA, F.B.F.; LEITE, J.S.; MELLO, M.F.V.; FERREIRA, M.L.G.; FUKUMASU, H.; SALGADO, B.S.; TORRES, R. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

CERON, J.J.; ECKERSALL, P.D.; MARTINEZ-SUBIELA, S. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 34, n. 2, p. 85-99, 2005.

CHANG, C.C.; TSAI, M.H.; LIAO, J.W.; CHAN, J.P.; WONG, M.L.; CHANG, S.C. Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. **Journal of The American Animal Hospital Association**, v. 235, p. 391–396, 2009.

CHO, J.M.; LAPORTA, A.J.; CLARK, J.R.; SCHOFIELD, M.J.; HAMMOND, S.L.; MALLORY, P.L. Response of serum cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Surgical Endoscopy**, v. 8, p. 1380-1384, 1994.

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

CLARK, J.D.; SHI, X.; LI, X.; QIAO, Y.; LIANG, D.Y.; ANGST, M.S.; YEOMANS, D.C. Morphine reduces local cytokine expression and neutrophil infiltration after incision. **Molecular Pain**, v. 3, n. 28, 2007.

CORTOPASSI, S.R.G.; FANTONI, D.T. Medicação pré-anestésica. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 13, p. 152-158.

CRAIG, S.R.; LEAVER, H.A.; YAP, P.L.; PUGH, G.C.; WALKER, W.S. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, v. 20, p. 455-463, 2001.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUZA, R.S.; COSTA, T.A.; MACEDO, T.R.; RODIGHERI, S.M.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães atendidos no Hospital Veterinário-UFPR. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, p. 15-26, 2002.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; ROCHA, N.S.; FERNANDES, S.C. Neoplasias mamárias. DALECK, C.R.; RODASKI, S.; DE NARDI, A.B. **Oncologia em cães e gatos**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2008; p. 371-383.

DEMICHELI, R.; VALAGUSSA, P.; BONADONNA, G. Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases? **British Journal of Cancer**, v. 85, p. 490–492, 2001.

DESBOROUGH, J.P. The stress response to trauma and surgery. **British Journal Anaesthesia**, v. 85, n. 1, p. 109 – 117, 2000.

DEVITT, C.M.; COX, R.E.; HAILEY, J.J. Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 6, p. 921-927, 2005.

EGENVALL, A.; BONETT, B.N.; OHAGEN, P.; OLSON, P.; HEDHAMMAR, A.; VON EULER, H. Incidence of 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.

ESTRELA DA SILVA, A.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v. 34, n. 2, p. 625-633, 2005.

FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 31, p. 323-336.

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

FINNERTY, C.C.; MABVUURE, N.T.; ALI, A.; KOZAR, R.A.; HERNDON, D.N. The surgically induced stress response. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition** v. 37, n. 5, p. 21S–29S, 2013.

FLORIANO, B.P.; DE OLIVEIRA, G.C.V.; VIVAN, M.C.R.; OLIVA, V.N.L.S. Lactato sanguíneo na avaliação dos efeitos da peridural torácica em cães anestesiados pelo isoflurano. **Ciência Rural**, v. 40, n. 3, p. 574-579, 2010.

FOX, S.M.; MELLOR, D.J.; FIRTH, E.C.; HODGE, H.; LAWOKO, C.R.O. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. **Research in Veterinary Science**, v.

57, p. 110-118, 1994.

FREEMAN, L. J.; RAHMANI, E. Y.; AL-HADDAD, M.; SHERMAN, S.; CHIOREAN, M. V.; SELZER, D. J.; SNYDER, P. W.; CONSTABLE, P. D. Comparison of pain and postoperative stress in dogs undergoing natural orifice transluminal endoscopic surgery, laparoscopic, and open oophorectomy. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 72, n. 2, p. 373-380, 2010.

FURUYA, K.; SHIMIZU, R.; HIRABAYASHI, Y.; ISHII, R.; FUKUDA, H. Stress hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. **Canadian Journal of Anaesthesiology**, v. 40, n. 5, p. 435-439, 1993.

GANN, D.S.; FOSTER, A.H. Respostas endócrinas e metabólicas à injúria. In: SCHWARTZ, S.I.; SHIRES, G.T.; SPENCER, F.C. **Princípios de Cirurgia**. Vol. 1. 6 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996; p. 4-43.

GIANNOUDIS, P.V.; DINOPOULOSA, H.; CHALIDISA, B.; HALL, G.M. Surgical stress response. **Injury. International Journal of the Care of the Injured**, v. 37S, p. S3-S9, 2006.

GLADDEN, L.B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. **Journal of Physiology**, v. 558, p. 5-30, 2004.

GOLDFARB, Y.; BEN-ELIYAHU, S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. **Breast Disease**, v. 26, p. 99-114, 2006.

GOLDSCHMIDT, M.H.; PEÑA, L.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 117-131, 2011.

GOODWIN, M.L.; GLADDEN, L.B.; NIJSTEN, M.W.N.; JONES, K.B. Lactate and cancer: revisiting the Warburg effect in an era of lactate shuttling. **Neuroenergetics, Nutrition and Brain Health**, 2015, doi: 10.3389/fnut.2014.00027.

GOTTSCHALK, A.; SHARMA, S.; FORD, J. et al. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. **Anesthesia & Analgesia**, v. 110, n. 6, p. 1636-1643, 2010.

GRUYS, E.; TOUSSAINT, M.J.M.; NIEWOLD, T.A.; KOOPMANS, S.J. Acute phase reaction and acute phase proteins. **Journal of Zhejiang University Science**, v. 6B, n. 11, p. 1045-1056, 2005.

HAKANSON, E.; RUTBERG, H.; JORFELDT, L.; WIKLUND, L. Endocrine and metabolic responses after standardized moderate surgical trauma: influence of age and sex. **Clinical Physiology**, v. 4, p. 461-473, 2008.

HEADLUND, C.S. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T.W.; HEDLUND, C.S.; JOHNSON, A.L.; SHULZ K.S.; SEIM, H.B.; WILLARD, M.D.; BAHR, A.; CARROL G.L. **Cirurgia de pequenos animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 702–74.

HENRY, C.J. Mammary tumors. HENRY, C.J.; HIGGINBOTHAN, M.L. **Cancer Management in Small Animal Practice**. 1 ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2010; p. 270-280.

HILL, G.L.; DOUGLAS, R.G.; SCHROEDER, D. Metabolic basis for the management of patients undergoing major surgery. **World Journal of Surgery**, v. 17, p. 146-153, 1993.

HIRSCHHAEUSER, F.; SATTler, U.G.A.; MUELLER-KLIESER, W. Lactate: a metabolic key player in cancer. **Cancer Research**, v. 71, p. 6921-6925, 2011.

HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E.; CUNHA, R.M.C.; MOURA, L.L.; ARAÚJO, R.B.; CASSALI, G.D. Influence of surgical technique on overall survival, disease free interval and new lesion development interval in dogs with mammary tumors. **Advanced Breast Cancer Research**, v. 3, p. 38-46, 2014.

HORTA, R.S.; FIGUEIREDO, M.S.; LAVALLE, G.E.; COSTA, M.P.; CUNHA, R.M.C.; ARAÚJO, R.B. Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, 2015, doi: 10.1186/s13028-015-0121-3.

HUME, D.M. The neuro-endocrine response to injury: present status of the problem. **Annals of Surgery**, v. 138, n. 4, p. 548-557, 1953.

JUNG, S.M.; CHO, C.K. The effects of deep and light propofol anesthesia on stress response in patients undergoing open lung surgery: a randomized controlled trial. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 68, n. 3, p. 224-231, 2015.

KADOSAWA, T.; WATABE, A. The effects of surgery-induced immunosuppression and angiogenesis on tumour growth. **The Veterinary Journal**, 2015, doi: 10.1016/j.tvjl.2015.04.009.

KAMISKA, J.; KOWALSKA, M.M.; NOWACKI, M.P.; CHWALISKI, M.G.; RYSISKA, A.; FUKSIEWICZ, M. CRP, TNF α , IL-1ra, IL-6, IL-8 and IL-10 in blood serum of colorectal cancer patients. **Pathology Oncology Research**, v. 6, n. 1, p. 38-41, 2000.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. Clinical biochemistry of domestic animals. 6.ed. San Diego: Elsevier, 2008. p. 889-895.

KIM, T. K.; YOON, J. R. Comparison of the neuroendocrine and inflammatory responses after laparoscopic and abdominal hysterectomy. **Korean Journal of Anesthesiology**, v. 59, n. 4, p. 265-269, 2010.

KRIKRI, A.; ALEXOPOULOS, V.; ZOUMAKIS, E.; KATSARONIS, P.; BALAFAS, E.; KOURAKLIS, G.; KARAYANNACOS, P.E.; CHOUSOS, G.P.; SKALKEAS, G. Laparoscopic vs. open abdominal surgery in male pigs: marked differences in cortisol and catecholamine response depending on the size of surgical incision. **Hormones**, v. 12, n. 2, p. 283-291, 2013.

KRISTIANSEN, V.M.; PEÑA, L.; DÍEZ CÓRDOVA, L.; ILLERA, J.C.; SKJERVE, E.; BREEN, A.M.; COFONE, M.A.; LANGE LAND, M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.; SORENMO, K.U. Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: a randomized controlled trial. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 230-241, 2016.

LAMONT, L.A.; MATHEWS, K.A. Opioides, anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos adjuvantes. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2013, cap. 10, p. 270-304.

LEITE, H.P.; FISBERG, M.; DE CARVALHO, W.B.; CARVALHO, A.C.C. Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. **Nutrition**, v. 21, p. 553–558, 2005.

LEMKE, K.A. Anticolinérgicos e sedativos. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2013, cap. 9, p. 230-269.

LIN, E.; CALVANO, S.E.; LOWRY, S.F. Surgical research review: Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**, v. 127, n. 2, p. 117-126, 2000.

LORENZO VÁ, J.; CRHA, M.; KECOVÁ, H.; URBANOVÁ, L.; STAVINHOVÁ, R.; NECAS, A. Patient survival periods and death causes following surgical treatment of mammary gland tumours depending on histological type of tumour: retrospective study of 221 cases. **Acta Veterinária Brno**, v. 79, p. 289-297, 2010.

LUKEWICH, M.K.; ROGERS, R.C.; LOMAX, A.E. Divergent neuroendocrine responses to localized and systemic inflammation. **Seminars in Immunology**, v. 26, p. 402–408, 2014.

MACEWEN, E.G.; PATNAIK, A.K.; HARVEY, H.J.; PANKO, W.B. Estrogen receptors in canine mammary tumors. **Cancer Research**, v. 42, p. 2255–2259, 1982.

MACEWEN, E.G.; HARVEY, H.J.; PATNAIK, A.K.; MOONEY, S.; HAYES, A.; KURZMAN, I.; HARDY, W.D. Evaluation of effects of levamisole and surgery on canine mammary cancer. **Journal of Biological Response Modifiers**, v. 4, p. 418–426, 1985.

MARCONATO, L., LORENZO, R. M., ABRAMO, F., RATTO, A., ZINI, E. Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 6, n. 2, p. 90–101, 2008.

MARCOVICH, R.; WILLIAMS A.L.; SEIFMAN, B.D.; WOLF, J.S. Canine model to assess the biochemical stress response to laparoscopic and open surgery. **Journal of Endourology**, v. 15, n. 10, p. 1005-1008, 2001.

MARTIN, F.; SANTOLARIA, F.; BATISTA, N.; MILENA, A.; GONZALEZ-REIMERS, E.; BRITO, M.J.; ORAMAS, J. Cytokine levels (IL-6 and IFN-g), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer. **Cytokine**, v. 11, n. 1, p. 80–86, 1999.

MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; BARI, G.; NICCOLINI, M.; VANNOZZI, I.; POLI, A. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. **Research in Veterinary Science**, v. 79, p. 225–232, 2005.

MILOSAVLJEVIC, S.B.; PAVLOVIC, A.P.; TRPKOVIC, S.V.; ILIC, A.N.; SEKULIC, A.D. Influence of spinal and general anesthesia on the metabolic, hormonal, and hemodynamic response in elective surgical patients. **Medical Science Monitor**, v. 20, p. 1833-1840, 2014.

MISDORP, W.; ELSE, R.W.; HELLME'N, E.; LIPSCOMB, T.P. **Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat**, 2nd ed. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1999.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 4a. ed. Iowa: Blackwell Publishing Company, 2002; p. 575- 606.

NEEMAN, E.; BEN-ELIYAHU, S. Surgery and stress promote cancer metastasis: New outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. **Brain, Behavior and Immunity**, v. 30, p. S32–S40, 2013.

OKAMURA, A.; TAKEUCHI, H.; MATSUDA, S.; OGURA, M.; MIYASHO, T.; NAKAMURA, R.; TAKAHASHI, T.; WADA, N.; KAWAKUBO, H.; SAIKAWA, Y.; KITAGAWA, Y. Factors affecting cytokine change after esophagectomy for esophageal cancer. **Annals of Surgical Oncology**, DOI 10.1245/s10434-014-4348-4, 2014.

OLIVA, V.N.L.S. Anestesia inalatória. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 16, p. 174-183.

OLIVEIRA-FILHO, J.C.; KOMMERS, G.D.; MASUDA, E.K.; MARQUES, B.M.F.P.P.; FIGHERA, R.A. IRIGOYEN, L.F. BARROS, C.S.L. Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Seropédica, v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

O'RIAIN, S.C.; BUGGY, D.J.; KERIN, M.J.; WATSON, R.W.G.; MORIARTY, D.C. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. **Anesthesia and Analgesia**, v. 100, p. 244 –249, 2005.

OWEN, L.N. **The TNM Classification of Tumors in Domestic Animals**, 1st ed. World Health Organization, Geneva, p. 20–80, 1980.

PATSIKAS, M.N.; KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOY, E.; PAPAZOGLU, L.G.; PAPADOPOULOU, P.L.; TZEGAS, S.I.; TZIRIS, N.E.; KAITZIS, D.G.; DIMITRIADIS, A.S.; DESSIRIS, A.K. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. **Anatomy Histology Embryology Journal**, v. 35, p. 228–234, 2006.

PEÑA, L.; DE ANDRÉS, P.J.; CLEMENTE, M.; CUESTA, P.; PEREZ-ALENZA, M.D.. Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. **Veterinary Pathology**, v. 50, n. 1, p. 94-105, 2012.

PHILIBERT, J.C.; SNYDER, P.W.; GLICKMAN, N.; GLICKMAN, L.T.; KNAPP, D.W.; WATERS, D.J. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 102–106, 2003.

QUEIROGA, F., LOPES, C. Tumores mamários caninos – novas perspectivas. **Proceedings of the Veterinary Sciences Congress**, p. 183-190, 2002.

RAVISHANKARAN, P.; KARUNANITHI, R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 9, n. 18, 2011.

ROBBINS, M. Oncologia do sistema reprodutor. SLATTER, D. **Manual de Cirurgia em Pequenos Animais**. 3 ed. São Paulo: Manole, 2008; p. 2437-2444.

RUTTEMAN, G.R.; MISDORP, W.; BLANKENSTEIN, M.A.; VAN DEN BROM, W.E. Oestrogen (ER) and progesterin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: different receptor profile in non-malignant and malignant states. **Brazilian Journal of Cancer**, v. 58, p. 594–599, 1988.

SAITO, Y.; SHIMADA, M.; UTSUNOMIYA, T.; MORINE, Y.; IMURA, S.; IKEMOTO, T.; MORI, H.; HANAOKA, J.; IWAHASHI, S.; YAMADA, S.; ASANOMA, M. Regulatory T cells in the blood: A new marker of surgical stress. **Surgery Today**, v. 43, p. 608–612, 2013.

SANTAMARIA, L.B.; SCHIFILLITI, D.; LA TORRE, D.; FODALE, V. Drugs of anaesthesia and cancer. **Surgical Oncology**, v. 19, p. 63-81, 2010.

SCHNEIDER, R.; DORN, R.; TAYLOR, D. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 43, n. 6, p. 1249-1261, 1969.

SCHRICKER, T.; CARLI, F.; SCHREIBER, M.; WACHTER, U.; GEISSER, W.; LATTERMANN, R.; GEORGIEFF, M. Propofol/sufentanil anesthesia suppresses the

metabolic and endocrine response during, not after, lower abdominal surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 90, p. 450–455, 2000.

SELYE, H. Stress and the general adaptation syndrome. **British Medical Journal**, v. 17, p. 1383-1392, 1950.

SHEERAN, P.; HALL, G.M. Cytokines in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, p. 201–219, 1997.

SHU, Y.; WENG, H.; BAO, R.; WU, W.; DING, Q.; CAO, Y.; WANG, X.; ZHANG, F.; XIANG, S.; LI, H.; LI, M.; MU, J.; WU, W.; LIU, Y. Clinical and prognostic significance of preoperative plasma hyperfibrinogenemia in gallbladder cancer patients following surgical resection: a retrospective and in vitro study. **Cancer**, v. 14, n. 566, 2014.

SIBANDA, S.; HUGHES, J.M.L.; PAWSON, P.E.; KELLY, G. BELLENGER, C.R. The effects of preoperative extradural bupivacaine and morphine on the stress response in dogs undergoing femoro-tibial joint surgery. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, n. 2, p. 246 – 257, 2006.

ŞİMSEK, T.; ŞİMSEK, H.U.; CANTURK, N.Z. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. **Ulusal Cerrahi Dergisi**, v. 30: p. 153-9, 2014.

SIMON, D.; SCHOENROCK, D.; BAUMGARTNER, W.; NOLTE, I. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 1184–1190, 2006.

SNYDER, G.L.; GREENBERG, S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, n. 2, p. 106–115, 2010.

SORENMO, K.U.; SHOFR, F.S.; GOLDSCHMIDT, M.H. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 14, p. 266-270, 2000.

SORENMO K.U. Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 33, p. 573-96, 2003.

SORENMO, K.U.; KRISTIANSEN V.M.; COFONE, M.A.; SHOFR, F.S.; BREEN, A.M.; LANGE LAND, M.; MONGIL, C.M.; GRONDAHL, A.M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.H. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary of Comparative Oncology**, v. 7, p. 162–172, 2009.

SORENMO, K.U.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, Z.; GOLDSCHMIDT, M.H. 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.

SORENMO K.U.; DEANNA R.W.; GOLDSMIDT R.H. Tumors of the mammary gland. WITHROW S.J.; VAIL, D.M. **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5° ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 2013; p. 553-571.

STEFFEY, E.P.; MAMA, K.R. Anestésicos inalatórios. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON. J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones: Anestesiologia e Analgesia Veterinária**. São Paulo: Roca, 2013, cap. 13, p. 385-427.

STEVENSON, C.K.; KIDNEY, B.A.; DUKE, T.; SNEAD, E.C.R.; JACKSON, M.L. Evaluation of accutrend for lactate mensurement in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 36, p. 261-266, 2007.

STOCICHE, R.M.; GARCIA, L.V.; KLAMT, J.G. Anestesia e resposta neuroendócrina e humoral ao estresse cirúrgico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 51, n. 1, p. 59–69, 2001.

STRATMANN N., FAILING K., RICHTER A., WEHREND A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, v. 7, p. 82-86, 2008.

TEIXEIRA, R.C.R.; MONTEIRO, E.R.; CAMPAGNOL, D.; COELHO, K.; BRESSAN, T.F.; MONTEIRO, B.S. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 40, p. 641–649, 2013.

TOFF, P.; TONNESEN, E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. **Current Anaesthesia & Critical Care**, v. 19, p. 349–353, 2008.

THOMSON, M.J.; BRITT, T.A. Reproductive system. KUDNIG, S.T.; SÉGUIN, B. **Veterinary Surgical Oncology**. 1 ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012; p. 314-363.

TONNESEN, E.; BRINKLOV, M.M.; CHRISTENSEN, N.J.; OLESEN, A.S.; MADSEN, T. Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. **Anesthesiology**, v. 67, n. 4, p. 526-33, 1987.

VITUG, A.F.; NEWMAN, L.A. Complications in breast surgery. **Surgical Clinics of North America**, v. 87, p. 431–451, 2007.

WANG, S.; CHEN, Y.; LIN, H.; CHEN, L. Comparison of surgical stress response to laparoscopic and open radical cystectomy. **World Journal of Urology**, v. 28: p. 451–455, 2010.

WAYDHAS, C.; NAST-KOLB, D.; TRUPKA, A.; ZETTL, R.; KICKI, M.; WIESHOLLER, J.; SCHWEIBERER, L.; JOCHUM, M. Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, and late multiple organ failure. **The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care Issue**, v. 40, n. 4, p. 624-631, 1996.

WEISSMAN, C. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**, v. 73, p. 308-327, 1990.

WILMORE, D.W. From Cuthbertson to fast-track surgery: 70 years of progress in reducing stress in surgical patients. **Annals of Surgery**, v. 236, n. 5, p. 643-648, 2002.

YAMASHITA, H.; KITAYAMA, J.; KANNO, N.; YATOMI, Y.; NAGAWA, H. Hyperfibrinogenemia is associated with lymphatic as well as hematogenous metastasis and worse clinical outcome in T2 gastric cancer. **BMC Cancer**, v. 6, n. 147, 2006.

YAZBEK, K.V.B. Hipotermia. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. **Anestesia em cães e gatos**. São Paulo: Roca, 2002, cap. 36, p. 373-378.

ZANELLA, R.; THOMAZI, G.; JÚNIOR, N.G.; SPAGNOLO, J.D.; GUIMARÃES, L.D.; BRUN, M.V. Cortisol plasmático como indicador de estresse em colopexias laparoscópicas com implante de tela de polipropileno em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 3, p. 231-237, 2009.

ZATLOUKAL, J.; LORENZOVÁ, J.; TICHY, F.; NECAS, A.; KECOVÁ, H.; KOHOUT, P. Breed and age as risk factors for canine mammary tumours. **Acta Veterinaria Brno**, v. 74, p. 103-109, 2005.

ZOGRAFOS, G.C.; ZAGOURI, F.; SERGENTANIS, T.N.; GIANNAKOPOULOU, G.; PROVATOPOULOU, X.; KALOGERA, E.; PAPADIMITRIOU, C.; FILIPPAKIS, G.; SAGKRIOTIS, A.; BRAMIS, J.; GOUNARIS, A. Excisional breast biopsy under local anesthesia: stress-related neuroendocrine, metabolic and immune reactions during the procedure. **In Vivo**, v. 23, p. 649-652, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A. Valores de referência para parâmetros clínicos e laboratoriais em cães.

Tabela 1A - Valores de referência para parâmetros clínicos em cães

Parâmetro	Unidade	Intervalo
Frequência cardíaca	bpm	60 - 160
Frequência respiratória	mpm	18 - 36
Temperatura corporal	°C	37,5 – 39,2
Pressão arterial sistólica	mmHg	80 - 120

Fonte: FEITOSA, F.L.F. Semiologia veterinária: A arte do diagnóstico. 2nd ed. São Paulo: Roca; 2008. p. 77–102.

Tabela 2A - Valores de referência para parâmetros laboratoriais em cães

Parâmetro	Unidade	Intervalo
Glicose	mg/dL	65 - 118
Lactato	mmol/L	1,20 – 3,10*
Fibrinogênio	g/L	2,0 – 4,0
Albumina	g/dL	2,6 – 3,3 g/dL

Fonte: KANEKO, J.J. et al. Clinical biochemistry of domestic animals. 6.ed. San Diego: Elsevier, 2008. p.889-895.* STEVENSON, C.K. et al. Evaluation of accutrend for lactate measurement in dogs. Veterinary Clinical Pathology, v.36, p.261-266, 2007.