



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS
TRÓPICOS

MESTRADO

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DA
ELETRACUPUNTURA EM CADELAS SUBMETIDAS A
MASTECTOMIA E OVARIOHISTERECTOMIA

MICHELLE NEVES PEREIRA

SALVADOR- BAHIA

AGOSTO, 2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS
TRÓPICOS

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DA
ELETRACUPUNTURA EM CADELAS SUBMETIDAS A
MASTECTOMIA E OVARIOHISTERECTOMIA

MICHELLE NEVES PEREIRA
MÉDICA VETERINÁRIA

SALVADOR – BAHIA

AGOSTO / 2016

MICHELLE NEVES PEREIRA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO ANALGÉSICO DA
ELETROACUPUNTURA EM CADELAS SUBMETIDAS A
MASTECTOMIA E OVARIOHISTERECTOMIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Estrela Lima

Co-orientadora: Profa. Dra. Vivian Fernanda Barbosa

SALVADOR – BAHIA

AGOSTO / 2016
AGRADECIMENTOS

À minha família e, em especial, meu pai e minha irmã Mylena Pereira.

À minha avó Maria de Lourdes por todo o amor transmitido ao longo de sua vida.

À Alessandra Estrela por ter acreditado na acupuntura, em uma nova forma de tratamento para as cadelas com tumores de mama e assim, abrir espaço para que esta técnica milenar venha a se tornar protocolo e acima de tudo, respeitada. Agradeço desde sempre e para sempre, toda a amizade, a mão estendida e sua enorme lealdade e companheirismo. E de o que não deu certo foi tudo mea-culpa. Obrigada por ter mudado o rumo dos meus ventos.

À Vivian Fernanda que mostrou-se sempre muito disponível em auxiliar o experimento, opinar e melhorá-lo sempre.

À Marília Carneiro e Mário Jorge que foram fundamentais em todo o processo experimental e crescimento profissional. Desde sempre fizeram toda a diferença em meu coração.

À Emanuel Martins por toda amizade, carinho, cuidado e ajuda fora dos padrões estatísticos. Sua presença foi significativamente estatística em meu coração.

A todos os professores, técnicos, residentes e estagiários dos setores de Clínica e Cirurgia.

À toda equipe do Laboratório de Patologia Veterinária nesses últimos quatro anos vocês foram fundamentais em minha vida. A gente é muito a gente!

À Vinícius Moraes por toda ajuda no experimento e a descoberta de uma boa amizade.

À Ricardo Caian por todo companheirismo e amor.

À todos os meus amigos e amigas de Salvador.

À Capes pelo financiamento da Bolsa de Mestrado

Se um dia
eu esquecer,
vou saber
de coração.

RESUMO

Avaliação do efeito analgésico da eletroacupuntura em cadelas submetidas a mastectomia e ovariectomia

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito analgésico trans e pós-operatórios da eletroacupuntura em onda denso-dispersa na frequência de 20 Hz, nos pontos IG4, F3, R1, R7 e E36. As cadelas foram submetidas à mastectomia unilateral radical associada a ovariectomia, com mesmo protocolo pré-anestésico, foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos com sete animais. No primeiro grupo (controle- GC) foi realizada falsa eletroacupuntura após a medicação pré-anestésica (MPA), com agulhamento subcutâneo em locais anatomicamente próximos aos pontos protocolados com eletroestimulador acoplado e desligado; no segundo grupo (eletroacupuntura - GE) foi realizada a sessão de eletroacupuntura em onda denso-dispersa, com frequência elétrica contínua de 20Hz nos pontos IG4, F3, R1, R7 e E36, também após a realização da MPA. Foram avaliados frequência cardíaca e respiratória, pressões arteriais sistólica, diastólica e média, temperatura, além da avaliação neuroendócrina com dosagem sérica de cortisol e glicemia. A avaliação de dor pós-operatória foi realizada durante três horas por meio da observação de parâmetros comportamentais e fisiológicos segundo a Escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM). O requerimento analgésico foi realizado com morfina, 0,5mg/kg, por via intramuscular sempre que o escore de dor alcançou valores iguais ou superiores a 13 pontos (total de 27). O GE no pós-operatório imediato (M6) apresentou redução significativa da frequência respiratória e redução da frequência cardíaca, o que denotou conforto e relaxamento pós-cirúrgico; além da ausência da necessidade de requerimento analgésico durante o pós-operatório. O GC apresentou elevação da frequência cardíaca a partir de M4; neste grupo o requerimento analgésico foi realizado em média 15 minutos após M6 em 90% dos animais e entre os fatores de maior relevância observados na escala de Melbourne foram: proteção/reação antes de ser tocado (6/7 animais); inquietação com movimentos contínuos (5/7 animais); agressividade (4/7 animais) e vocalização contínua (6/7animais). Tais fatores foram determinantes para a realização do resgate analgésico. Os resultados obtidos permitem afirmar que o efeito analgésico trans e pós-operatórios promovido pela eletroestimulação em onda denso-dispersa em frequência contínua a 20Hz nos acupontos IG4, F3, R1, R7 e E36 foi capaz de promover ação antinociceptiva superior ao obtido com a morfina em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical e ovariectomia.

Palavras-Chave: Controle da dor, Analgesia trans-operatória, Medicina tradicional chinesa

ABSTRACT

Evaluation of the analgesic effect of electroacupuncture in female dogs submitted to mastectomy and ovariectomy

The objective of this study was to evaluate the analgesic effect of trans and postoperative electroacupuncture in dense-dispersed wave and frequency of 20 Hz, in points IG4, F3, R1, R7 and E36 in female dogs submitted to radical unilateral mastectomy associated with ovariectomy. The female dogs were submitted to radical unilateral mastectomy associated with ovariectomy, with the same pre-anesthetic protocol, were randomly distributed into two groups with seven animals. In the first group (control - CG) a false acupuncture was performed after pre-anesthetic medication (PAM), with subcutaneous needling in places anatomically nearby to the protocolled points with electro-stimulator coupled and turned off; in the second group (electroacupuncture - EG) electroacupuncture session was performed in dense-dispersed wave with continuous electrical frequency of 20Hz in points IG4, F3, R1, R7 and E36, also after PAM was applied. Were evaluated heart and respiratory frequency, systolic, diastolic and mean arterial pressures, temperature, besides the neuroendocrine evaluation with serum cortisol and glucose. The evaluation of postoperative pain was performed for three hours by means of observation of behavioral and physiological parameters according to the Melbourne University Pain Scale (MUPS). The analgesic application was conducted with morphine at a dose of 0.5mg/ kg intramuscularly where the pain score reached equal to or above 13 points (total of 27). The EG in the immediate postoperative period (M6) showed significant reduction in respiratory rate and heart rate reduction, which denotes comfort and postsurgical relaxation; besides the absence of the need for analgesic requirement during the postoperative period. The CG showed an increase in heart rate from M4; in this group analgesic application was performed on average 15 minutes after M6 in 90% of animals, and among the most important factors observed in the Melbourne scale were: protection/ reaction before being touched (6/7 animals); restlessness with continuous movements (5/7 animals); aggressiveness (4/7 animals) and continuous vocalization (6/7 animals). These factors were determinant for the realization of analgesic rescue. The obtained results allow us to state that the trans and postoperative analgesic effect promoted by electrostimulation in dense-dispersed wave in continuous frequency to 20Hz in acupoints IG4, F3, R1, R7 and E36 was able to promote antinociceptive action greater than that obtained with morphine in female dogs submitted to radical unilateral mastectomy associated and ovariectomy.

Keywords: Pain control, Transoperative analgesia, Chinese traditional medicine

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Características clínicas dos grupos experimentais.....	34
Tabela 2	Características clínico-patológicas dos grupos experimentais.....	41
Tabela 3	Comparações das frequências respiratórias em rpm, entre GC e GE, durante o momento trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.....	44
Tabela 4	Comparações das frequências cardíacas em bpm, entre GC e GE, durante o momento trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia	45
Tabela 5	Comparações das Frequências Cardíacas em bpm, entre GC e GE, durante o momento trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia	46
Tabela 6	Comparações da pressão arterial diastólica em mmHg, entre GC e GE, durante os momentos trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia	46
Tabela 7	Comparações das pressões arterial sistólica em mmHg, entre GC e GE, durante os momentos trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia	47
Tabela 8	Comparações das pressões arterial média em mmHg, entre GC e GE, durante os momentos trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia	48
Tabela 9	Comparações das saturações parciais de oxigênio (spO ₂), entre GC e GE, durante os momentos trans e pós-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia	48
Tabela 10	Comparações das temperaturas (°C), entre GC e GE, durante os momentos trans e pós-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia	49
Tabela 11	Comparações dos índices glicêmicos entre GC e GE entre os momentos TA e TB	50
Tabela 12	Comparação dos níveis de cortisol entre GC e GE entre os momentos TA e TB	51

LISTA DE ANEXOS

	Página
Anexo 1 Protocolo do Comitê de Ética em Experimentação Animal	64
Anexo 2 Estadiamento clínico dos carcinomas de mama da cadela (modificado de Owen, 1980)	65

LISTA DE ABREVIATURAS

δ	Delta
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
ACVA	Colégio Americano dos Anestesiologistas Veterinários
CaTM	Carcinoma em Tumor Misto
CEUA	Comitê de Ética e Experimentação Animal
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
E36	Ponto de acupuntura Zu San Li ou Hou San Li, localizado na superfície craniolateral do membro pélvico, lateral à crista tibial
EA	Eletroacupuntura
EDUM	Escala de Dor da Universidade de Melbourne
f	Frequência Respiratória
F3	Ponto de acupuntura Tai Chong, na região dorso medial da pata posterior, no meio do segundo osso metatarsiano
FC	Frequência Cardíaca
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Eletroacupuntura
HOSPMEV	Hospital de Medicina Veterinária
Hz	Frequência Elétrica
IG4	Ponto de acupuntura He Gu, localizando entre o primeiro e o segundo osso metacarpiano, no mesmo nível da cabeça do primeiro metacarpo
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
Kg	Kilograma
LLD	Látero-lateral-direita
LLE	Látero-lateral-esquerda
M	Presença de metástases à distância
mg	Miligrama
ml	Mililitro
MPA	Medicação pré-anestésica
MTC	Medicina Tradicional Chinesa
N	Acometimento de linfonodos regionais

OH	Ovariohisterectomia
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
R1	Ponto de acupuntura Yong Quan ou Hou-qiu, localizado na superfície plantar do membro pélvico, entre o terceiro e quarto metatarsos, no coxim central
R7	Ponto de acupuntura Fu Liu, localizado na borda cranial do tendão do calcâneo
RA	Resgate Analgésico
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático
T	Tamanho tumoral
T°C	Temperatura
TNM	Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos
VD	Ventro-dorsal
κ	Kappa
μ	Um

SUMÁRIO

	Página
1. Introdução	14
2. Revisão de Literatura	15
2.1 Neoplasias mamárias em cadelas	15
2.2 Dor	17
2.3 Morfina	22
2.4 Acupuntura	23
3. Hipóteses	29
4. Objetivos	30
4.1 Objetivo geral	30
4.2 Objetivo específico	30
5. Material e Métodos	31
5.1 Local de execução da pesquisa	31
5.2 Triagem dos animais	31
5.3 Formação dos grupos experimentais	34
5.4 Pontos de acupuntura	35
5.5 Protocolo Experimental	36
Momento Pré-cirúrgico	37
Momento Transcirúrgico	39
Momento Pós-cirúrgico	40
5.6 Parâmetros fisiológicos	42
5.7 Análise Estatística	43
6. Resultados	44
6.1 Características Clínicas e Patológicas	44
6.2 Frequência respiratória	45
6.3 Frequência cardíaca (FC)	45
6.4 Pressão arterial diastólica (PAD)	47
6.5 Pressão arterial sistólica (PAS)	46
6.6 Pressão arterial média (PAM)	47
6.7 Saturação parcial de oxigênio ou oximetria de Pulso (SPO ₂)	48
6.8 Temperatura (T°C)	49
6.9 Níveis Glicêmicos (mg/dl)	49
6.10 Níveis de Cortisol (ng/mL)	50
7. Discussão	54
8. Conclusões preliminares	60
9. Referências	61

1. INTRODUÇÃO

A dor trans e pós-operatória é, classicamente, controlada a partir da administração de anti-inflamatórios e opioides. Contudo, estes medicamentos têm uso limitado em determinados pacientes, a exemplo dos oncológicos, nos quais os efeitos indesejáveis desses fármacos, como sedação, depressão respiratória e alterações gastrointestinais tornam-se mais preocupantes.

O tratamento de escolha para cadelas portadoras de tumores mamários, com raras exceções, é a exérese cirúrgica (DE NARDI, 2007). O período pós-operatório da mastectomia é considerado acentuadamente doloroso, devendo a gestão de cuidados e avaliação da dor ser realizada de forma multidisciplinar e preferencialmente com a utilização de analgesia profilática e terapia analgésica multimodal (PEREIRA et al., 2008; TAFFAREL; FREITAS, 2009; SOUSA et al., 2012).

Neste sentido, associada à terapia adjuvante e neoadjuvante, a medicina complementar e alternativa tem ganhado destaque por ser utilizada nos tratamentos de câncer de mama em mulheres, principalmente a acupuntura e a eletroacupuntura, no controle e alívio da dor oncológica e pós-operatória. A eletroacupuntura tem se mostrado uma terapia capaz de promover analgesia pós-operatória compatível com aquela obtida com a utilização de opioides (CASSU et al., 2008), com a vantagem de ser um método prático, com mínimos efeitos indesejáveis e de custo acessível (ESPER, 2005; CASSU et al., 2008; SANTOS, 2014).

Entretanto, na medicina veterinária, são poucos os estudos que avaliam de forma consistente o tratamento da dor oncológica paralela a tratamentos cirúrgicos e a respectiva dor pós-operatória. Neste contexto, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito analgésico trans e pós-operatórios da eletroacupuntura em onda denso-dispersa e frequência de 20Hz, nos pontos IG4, F3, R1, R7 e E36, em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical e à ovariohisterectomia.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Neoplasias Mamárias em Cadelas

Os tumores mamários em cadelas são frequentemente observados na clínica de pequenos animais, correspondendo a cerca de 53% do total das neoplasias, das quais até 90% são carcinomas (PAOLONI; KHANNA, 2008; TORÍBIO, 2008; ESTRELA-LIMA et al., 2010; DOBSON, 2013; SÉVÈRE et al., 2015). Em razão desta alta frequência e das diversas similaridades epidemiológicas, clínicas, biológicas e genéticas existentes entre estas neoplasias de mulheres e cadelas, existe um grande interesse dos pesquisadores no estudo comparativo entre as duas espécies (UVA et al., 2009; RIVERA; VON EULER, 2011).

Em animais, o risco de desenvolvimento do câncer de mama aumenta significativamente com a idade, com o predomínio dos tumores em cadelas entre nove a 11 anos, sendo pouco frequente em animais com menos de quatro anos (SORENMO et al., 2011; SORENMO et al., 2013). Com relação à raça, de acordo com alguns autores não existe predileção racial para o desenvolvimento de tumores mamários na espécie canina (PELETEIRO, 1994; DALECK et al., 1998). No entanto, estudos no Brasil mencionam que tal neoplasia ocorre com maior incidência em Poodles e cães sem raça definida (CAVALCANTI; CASSALI, 2006; FURIAN et al., 2007; TORÍBIO, 2008).

A carcinogênese mamária apresenta características multifatoriais, que envolvem componentes genéticos, nutricionais, ambientais e, principalmente, hormonais (HENDERSON; FEIGELSON, 2000; SILVA et al., 2004; UVA et al., 2009; ANDRADE et al., 2010). O estrógeno e a progesterona desempenham papel importante no desenvolvimento da glândula mamária normal, além de atuarem no

aparecimento de tumores mamários em cadelas e gatas, pois sabe-se que os hormônios esteroides estimulam a proliferação celular, predispondo às alterações genéticas que darão origem à célula neoplásica (SILVA et al., 2004; THURÓCZY et al., 2007; BOCARDO et al., 2008).

Em estudo realizado por Schneider et al. (1969), foi observado que o risco de desenvolvimento de tumores mamários em cadelas submetidas à ovariectomia (OH) antes do primeiro estro foi de 0,05%, com aumento para 8% após o primeiro ciclo estral e para 26% após o segundo ciclo estral. Autores reportaram não haver capacidade protetora da OH relativamente às neoplasias mamárias, quando realizada após o terceiro ciclo estral, independente da presença do processo neoplásico (MORRIS et al., 1998; FONSECA; DALECK, 2000; MUNSON; MORESCO, 2007). Contudo, Sorenmo et al. (2011) relataram maior sobrevivência das cadelas submetidas à mastectomia associada à castração ou quando esta é realizada até 24 meses antes da exérese do nódulo primário.

Independente da etiologia, as neoplasias mamárias podem se apresentar como nódulos circunscritos, com dimensões, mobilidade à pele e consistências variáveis, dependendo do comportamento biológico do tumor (CAVALCANTI, 2006; DAMASCENO, 2009; SORENMO et al., 2011). Em alguns casos, o tumor pode apresentar ulceração cutânea ou sinais evidentes de inflamação, como observado no carcinoma inflamatório mamário (CIM) (QUEIROGA; LOPES, 2002; SOUZA et al., 2009; RIBEIRO et al., 2015). As glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais são mais afetadas, possivelmente devido à maior quantidade de parênquima glandular, resultando em uma maior proliferação e estimulação hormonal (MISDORP, 2002).

O diagnóstico de neoplasia mamária tem início a partir do histórico clínico e reprodutivo do animal (uso de progestágenos, ciclos reprodutivos e lactação), exame físico completo (presença de uma ou várias massas mamárias, quais as mamas acometidas, secreções e/ou ulcerações), além de exames de imagem (radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal total) para pesquisa de metástase à distância e realização do estadiamento da neoplasia (SORENMO et al., 2011; CASSALI et al., 2014).

O estadiamento clínico é determinado de acordo com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores mamários caninos (MISDORP et al., 1999). Com base no sistema TNM, são avaliados tamanho tumoral (T), acometimento de linfonodos regionais (N) e presença de metástases à distância (M) (modificado de OWEN, 1980). A classificação dos animais em estádios auxilia na indicação prognóstica, além de permitir o planejamento do tratamento das neoplasias mamárias (QUEIROGA; LOPES, 2002).

No que concerne ao tratamento dos tumores de mama em cadelas, a exérese cirúrgica é, ainda hoje, a terapia que confere maior taxa de sobrevivência, incluindo a cura desde que seja realizada precocemente (QUEIROGA; LOPES, 2002; DE NARDI, 2007; HEDLUND, 2008). No entanto, nos casos de carcinoma inflamatório mamário, neoplasia altamente invasiva, este procedimento não é indicado em virtude do elevado risco de disseminação tumoral e desenvolvimento de CID (coagulação intravascular disseminada), que cursa com hemorragias profusas durante o procedimento cirúrgico (CASTELLANO; IDIART, 1994; RODASKI; PIEKARZ, 2009; ROCHA, 2012).

Existem inúmeras técnicas cirúrgicas descritas na literatura para realização de mastectomia em cadelas, contudo o tipo de cirurgia adotada dependerá do desenvolvimento da lesão, da sua localização e drenagem linfática (CASSALI et al., 2014). O procedimento cirúrgico atualmente indicado é a mastectomia radical unilateral da cadeia mais acometida, sendo este considerado invasivo e extenso, o que pode resultar em quadros de edema, inflamação e dor moderada a intensa (GAKIYA et al., 2011). Desta forma, o controle da dor pós-operatória é fundamental para a assistência integral ao paciente cirúrgico, visto que estímulos dolorosos prolongados causam maior sofrimento e complicações pós-operatórias, indicando-se uma abordagem multimodal com inclusão de técnicas farmacológicas e não-farmacológicas (CHAVES; PIMENTA, 2003; SARRAU et al., 2007).

De acordo com Minto et al. (2013), a analgesia multimodal é recomendada para o controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia. Por conseguinte, dada a complexidade no controle da dor pós-operatória, as modalidades terapêuticas têm sido cada vez mais alvo de constante atualização, com tendências para preconização de tratamentos combinados e personalizados.

2.2 Dor

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor, a dor é como “uma experiência sensorial e/ou emocional desagradável, que é associada a lesões reais ou potenciais” (BONICA, 1990; TEIXEIRA, 2003). O termo nocicepção está relacionado ao reconhecimento de sinais dolorosos pelo sistema nervoso, a formulação de informações pertinentes à lesão e aos processos de transdução, transmissão e modulação do estímulo, cuja função primordial é preservar a homeostasia tecidual, sinalizando injúrias potenciais ou reais a partir da decodificação de sensações mecânicas, térmicas ou químicas em impulsos elétricos, por meio de terminais nervosos especializados (KLAUMANN et al., 2008).

A partir de um potencial gerado nos nociceptores, que podem ser viscerais, osteoarticulares, musculoesqueléticos e tegumentares, o estímulo segue pelas fibras aferentes primárias até a medula espinhal, mediante vias ascendentes e, posteriormente, é interpretado no córtex cerebral como dor (ROCHA et al., 2007).

As fibras aferentes primárias são diferenciadas por seu diâmetro, grau de mielinização e sua velocidade de condução, sendo classificadas em três classes: Fibras A-delta, pouco mielinizada e de velocidade intermediária; Fibras C -amielinizadas e de baixa velocidade de condução; Fibras A-alfa e A-beta - intensa mielinização e alta velocidade de condução (BONICA, 1990; LAMONT; TRANQUILLI 2000; TEIXEIRA, 2005). Apenas 20% das fibras A-alfa e A-beta estão envolvidas no processo de nocicepção, enquanto que a maior parte das fibras C e A-delta são nociceptivas (SAKATA, 2004; PISERA, 2005).

O estímulo contínuo nos nociceptores promove dor espontânea, redução do limiar de sensibilidade, hiperalgesia, formação e liberação de substâncias que sensibilizam e ativam as terminações nervosas (ROCHA et al., 2007; FIGUEIREDO, 2012). No indivíduo hígido, os nociceptores estão silenciosos ou latentes e normalmente não respondem a um estímulo intenso, entretanto exercem atividades espontâneas na presença de mediadores inflamatórios gerados por lesões de vasos, tecidos, células imunológicas, nervos sensoriais e nervos provenientes do sistema nervoso simpático (SNS). Dentre estes mediadores estão a bradicinina, serotonina,

prostaglandinas, adenosina, substância P, interleucinas e óxido nítrico (SAKATA; ISSI, 2004; PISERA, 2005).

A dor corresponde a um sinal de alerta fisiológico que desencadeia reações de defesa e preservação (KLAUMANN et al., 2008). No entanto, esta resposta adaptativa fisiológica pode tornar-se um fenômeno patológico quando o sinal de alerta não pode ser evitado, a exemplo dos procedimentos cirúrgicos, ou quando a informação transmitida não é real, como é o caso das dores neuropática e crônica (FANTONI, 2011). Além disso, a dor pode ser provocada por vários tipos de estímulos, que são classificados em mecânicos, térmicos e químicos (GUYTON; HALL, 2006).

A Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde e a Sociedade Americana de Dor descrevem a dor como o quinto sinal vital e sua presença ser registrada juntamente com a pressão arterial, temperatura, frequência cardíaca e frequência respiratória, sendo estes últimos os quatro sinais vitais primários, ou seja, elementos primordiais da hemodinâmica (SOUSA, 2002; SILVA, 2010).

Do ponto de vista fisiopatológico, a dor pode ser classificada como nociceptiva (somática ou visceral), neuropática (central, periférica ou simpática), idiopática ou psicogênica, além de temporal (aguda ou crônica) (HARDIE, 2002; RIPAMONTI; BANDIERI, 2009). Normalmente a dor aguda é transitória e apresenta-se como elemento de caráter adaptativo biológico do sistema nervoso, que deve ser suprimida ou cessada de forma temporal, a exemplo do que acontece no procedimento cirúrgico (OTERO, 2005; ARGOFF, 2008; KLAUMANN, 2008). Já a dor crônica, por sua vez, caracteriza-se por sua intensidade e persistência ao curso natural de doença ou injúria sofrida, de natureza multidimensional, como se observa na inflamação, infecção ou dano ao nervo (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; VIÑUELA-FERNÁNDEZ et al., 2007).

No que concerne a dor nociceptiva, a dor visceral e somática apresenta respostas adaptativas específicas, normalmente subagudas e podem vir acompanhadas de respostas autonômicas ou comportamentais específicas (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; HELLEBREKERS, 2002; KLAUMANN et al., 2008). A dor visceral é profunda e persistente, mal localizada e seus receptores mecânicos são encontrados na musculatura lisa de todas as vísceras ocas, do tipo A-delta e C, que respondem a estímulos mecânicos leves, tensão aplicada ao peritônio, contração e distensão da musculatura lisa (LAMONT; TRANQUILLI, 2000; KRAYCHETE; GUIMARÃES, 2003).

Independente da modalidade, a dor induz alterações neuroendócrinas em resposta ao estresse por meio de alterações fisiológicas que incluem a elevação do cortisol, hormônio antidiurético, catecolaminas, aldosterona, renina, angiotensina, juntamente com a diminuição dos níveis de insulina e testosterona. Estas alterações podem resultar em um estado catabólico, resultando em perda de peso, imunodepressão, aumento do consumo de oxigênio, aumento da produção de dióxido de carbono, retardo na cicatrização de feridas e alterações cardiovasculares, como vasoconstrição, hipertensão e arritmias (ARGOFF, 2008; GAYNOR, 2008).

Na oncologia, a dor está presente em 50% dos pacientes durante todo o curso da doença, e sua incidência pode chegar aos 75% em pacientes avaliados unicamente na fase avançada (SCHOELLER, 2002). De acordo com a origem, a dor secundária ao câncer é classificada em dor mista, que engloba juntamente a dor somática, visceral ou neuropática, e a depender de sua localização pode infiltrar-se para diversos tecidos ao mesmo tempo (LESTER; GAYNOR, 2000; GAYNOR, 2001; SAKATA, 2004).

O caráter multidimensional da dor neoplásica pode ser desencadeado pelo próprio tumor, por metástases, por síndromes paraneoplásicas, devido ao tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico, ou por causas não relacionadas à doença (LESTER; GAYNOR, 2000; GAYNOR, 2001; TEIXEIRA, 2003; SAKATA, 2004). Devido a estas características, a anamnese em pacientes portadores de neoplasias não pode ser subestimada, atentando-se a fatores como: característica da dor, responsividade a terapias, atividades e hábitos diários do animal, apetite, funcionamento intestinal e urinário, sono, problemas de mobilidade e níveis de ansiedade (LESTER; GAYNOR, 2000). Adicionalmente, o exame físico deve ser incluído como uma avaliação física geral, análise do local da cirurgia ou local do tumor, palpação das proximidades do mesmo e avaliação da referida dor, análise de marcha e movimento, exame neurológico completo, avaliação do padrão respiratório, e uma generalizada avaliação de comportamento (FANTONI, 2011).

De acordo com a OMS, a dor associada ao câncer é considerada como emergência médica. Desta forma, foi criado o Programa de Alívio da Dor e Cuidados Paliativos, cuja proposta é aliviar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com doença avançada, além de fornecer orientações analgésicas na gestão da dor oncológica balizada em uma escada de três etapas e recomendações práticas (Figura 1) (MORRISON; MEIER, 2004; RIPAMONTI; BANDIERI, 2009).

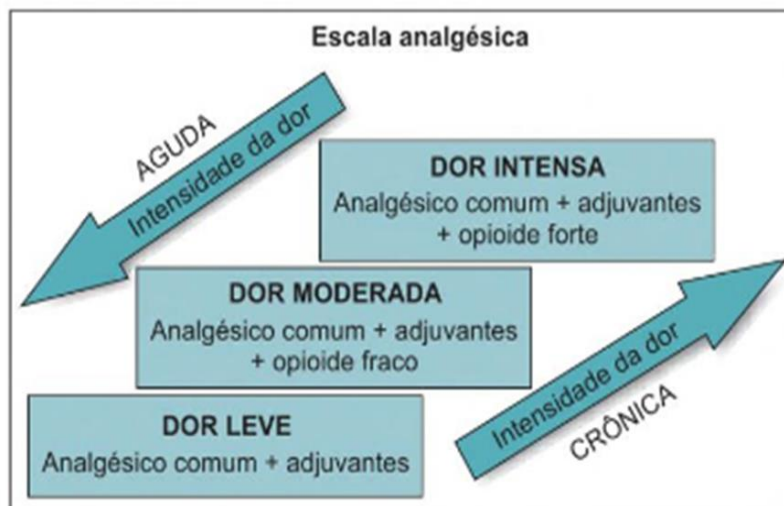


Figura 1. Escala analgésica aplicada a pacientes oncológicos.
 Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2001)

Considerando a abordagem analgésica em animais, levantamentos epidemiológicos realizados nos últimos 20 anos revelam a crescente preocupação dos médicos veterinários em reconhecer, prevenir e tratar a dor pós-operatória em cães (DOHOO; DOHOO, 1996; CAPNER et al., 1999; HUGONNARD et al., 2004; WILLIAMS et al., 2005; HEWSON et al., 2006; RIBEIRO, 2010). De acordo com o ACVA (1998), a dor é uma condição clínica importante que prejudica a qualidade de vida, devendo ser devidamente prevenida e tratada para que o animal mantenha atividades diárias normais e preserve sua interação com o proprietário.

Muitos estudos têm relatado sinais de dor pós-operatória associada mastectomia na cadela (STEAGALL et al., 2006; SARRAU et al., 2007; NAKAGAWA et al., 2007; GAKIYA et al., 2011). Contudo, estudos realizados por Nakagawa et al. (2007) mostraram que o controle analgésico efetivo pode melhorar o comportamento pós-operatório do paciente e diminuir os índices de complicações após a cirurgia, tais como deiscência de pontos, edema, hematoma e seroma.

2.3 Morfina

A morfina é o principal alcaloide do ópio, obtida a partir das sementes da papoula (*Papaversomniferum*) e caracterizada como protótipo analgésico ou hipnoalagésico (FERREIRA; FACCIONE, 2005; SILVA, 2006). Este fármaco opioide apresenta ação agonista nos receptores μ (mu), δ (delta) e κ (kappa), porém com maior eficácia analgésica nos receptores μ (mu) (FERREIRA; FACCIONE, 2005; DZIKITI et al., 2006; WAGNER, 2009; PEKCAN; KOC, 2010). Seus efeitos são atribuídos à sua ligação reversível com receptores neuronais pré e pós-sinápticos encontrados na camada superficial (substância gelatinosa) do corno dorsal da medula espinhal, que altera a nocicepção e a percepção da dor (FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; VALADÃO et al., 2002).

A morfina é amplamente utilizada na medicina veterinária em virtude de sua eficácia analgésica, principalmente com fins preemptivos, mas também como controle da dor pós-operatória moderada a intensa, como padrão para comparação de potência analgésica com outros fármacos, além de sua reconhecida ação profilática na redução de hiperglicemia, liberação de cortisol e de catecolaminas em resposta à dor decorrente de procedimentos cirúrgicos, como a ovariectomia (DZIKITI et al., 2006; WAGNER, 2009; PEKCAN; KOC, 2010; ALBUQUERQUE, 2012).

Após o processo de absorção, a morfina se distribui por diversos tecidos, como o sistema nervoso central (SNC), fígado, rins, pulmões e músculos, e é biotransformada, em grande parte, pelo sistema microsomal hepático que envolve a conjugação com o ácido glicurônico, e acarreta na formação de dois metabólitos principais: a morfina 6-glicuronídeo (com capacidade analgésica devido à ação direta sobre receptores μ) e a morfina 3-glicuronídeo. Tais metabólitos são excretados principalmente pelos rins (90% na urina) e, cerca de 7 a 10% são eliminados nas fezes (JONES, 2001; GUEDES et al., 2005; DZIKITI et al., 2006; SILVA, 2006; CASSU et al., 2008).

Conforme descrito por Otero (2005), os efeitos colaterais mais relevantes da morfina relacionam-se com a depressão cardiovascular e respiratória. A hipotensão gerada pela morfina pode ser associada à vasodilatação atribuída à depressão vasomotora central e à liberação de histamina (KATZUNG, 2003). Ademais, esta droga caracteriza-se por provocar períodos de excitação central, salivação, náusea, vômito, micção e defecação (GAKIYA et al., 2009). Contudo estes sinais tendem a ser

suprimidos com a administração lenta intravenosa ou por via intramuscular (TRONCY et al., 2002; CODA, 2001).

Quando administrada por via intramuscular ou subcutânea em cães na dose de 0,4 a 1 mg/kg, a morfina apresenta melhor viabilidade, com período de latência de 20-30 minutos e analgesia de duas a cinco horas (JONES, 2001; GUEDES et al., 2005; DZIKITI et al., 2006; SILVA, 2006; ANDRADE; SANTOS et al., 2015).

A morfina é comumente associada a outros fármacos, como a acepromazina, na medicação pré-anestésica (MPA), promovendo analgesia com certo grau de sedação e alívio da dor no período pré-operatório e transoperatório (GREMIÃO et al., 2003; MANFRINATE et al., 2009). Também se associa esta droga à cetamina e lidocaína, em infusão contínua, em protocolos de MPA, com redução significativa no requerimento anestésico (MUIR III et al., 2003; AGUADO et al., 2011).

Muitos estudos demonstram a ação analgésica da morfina em associação a fármacos e técnicas complementares. Dzikiti et al. (2006) realizaram um estudo com a utilização da morfina (0,4 mg/kg) e carprofeno (4 mg/kg) no controle da dor pós-operatória em cadelas submetidas à OH e não observaram diferença nos escores de dor quando tais fármacos foram utilizados em associação. Gakiya (2009) avaliou a dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia com protocolos de MPA distintos, sendo: grupo morfina (0,5mg/kg, por via intramuscular), grupo eletroacupuntura e o grupo agulhamento de pontos falsos com eletroestimulador desligado. Ambos foram manipulados 20 minutos antes da cirurgia. Observou-se como resultado a necessidade de analgesia em 20% (dois em 10 animais) no grupo eletroacupuntura, enquanto nos demais grupos foi de 50% (cinco em 10 animais, respectivamente).

Desta forma, é crescente a procura por terapias complementares para o controle da dor pós-operatória, que permitam um adequado efeito analgésico e, principalmente, proporcionem melhor qualidade de vida às pacientes oncológicas.

2.4 Acupuntura no controle da dor

Derivada dos radicais latinos *acus* (agulha) e *pungere* (puncionar), a acupuntura é uma terapia milenar chinesa que tem sido utilizada há mais de 2.500 anos para tratar doenças e aliviar a dor, por meio de estímulos na pele utilizando a inserção

de agulhas em pontos específicos, denominados acupontos (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2001). Sua prática é baseada em um conjunto de conhecimentos teórico-empíricos da Medicina Tradicional Chinesa, sendo considerada terapia reflexa em que são utilizados estímulos em acupontos, para estes agirem sobre outras regiões do corpo (CHERNYAK; SESSLER, 2005; SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2010).

A acupuntura veterinária é, supostamente, tão antiga quanto a origem da história da acupuntura (ALTMAN, 1997). Atualmente representa um dos mais difundidos métodos de tratamento complementar na Medicina Veterinária, devido ao seu conhecimento histórico e ao aumento dos resultados científicos sobre a sua eficácia (XIE; WEDEMEYER, 2012; JUN, 2015).

Na Medicina Veterinária, disfunções reprodutivas, neurológicas, musculoesqueléticas, dermatológicas, emergências anestésicas, discopatias e dor podem ser tratadas com sucesso com a acupuntura (SCHOEN, 2006; XIE; PREAST, 2007; MACIOCIA, 2007; SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2010). De acordo com inúmeros estudos, a acupuntura tem sido aplicada como modalidade terapêutica em uma ampla variedade de condições dolorosas e mostrou-se eficaz em ensaios controlados sobre o controle da dor pós-operatória (CHESTERTON, 2002; FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; CHERNYAK; SESSLER, 2005; ESPER, 2005; CASSU et al., 2008; LACERDA; NUNES, 2008; PEREIRA et al., 2008; TAFFAREL; FREITAS, 2009; SOUSA et al., 2012).

A analgesia por acupuntura é fundamentada por diferentes mecanismos. O primeiro mecanismo é balizado na teoria de que as agulhas estimulam terminações nervosas aferentes do tipo I e II ou fibras A- δ nos músculos, e a partir daí enviam impulsos para o trato anterolateral da medula espinhal, e ocorre o bloqueio pré-sináptico da dor, por meio da liberação de encefalina e dinorfina, que previnem a projeção e percepção da dor. No segundo mecanismo ocorre o estímulo de áreas mesencefálicas pela acupuntura, que enviam mensagens descendentes, e promovem a liberação de noradrenalina e serotonina. Tais neurotransmissores provocam a inibição pré e pós-sináptica da nocicepção, além de inibir a transmissão da dor. O terceiro mecanismo é descrito na literatura e se relaciona a estimulação hipotalâmico-hipofisária, que ocasiona a liberação de beta-endorfinas na circulação sanguínea, seguida da liberação de hormônio adrenocorticotrófico (CHENG; POMERANZ, 1979; CHERNYAK; SESSLER, 2005).

Ulett et al. (1998) observaram o efeito analgésico da acupuntura e da morfina em coelhos com o aumento respectivo do limiar de dor e, em seguida, microinjetaram a naloxona, um antagonista de receptor opioide, nos núcleos accumbens, amígdala, habenula ou cinzenta periaquedutal e observaram que a microinjeção de naloxona em qualquer um desses quatro núcleos atenuou significativamente o efeito analgésico induzido pela morfina ou pela acupuntura. Estes resultados sugerem que o efeito analgésico da morfina e da acupuntura é medida por receptores de opiáceos nestas áreas do cérebro.

Outro mecanismo que explica a ação da acupuntura no controle da dor é a teoria do “portão” (MELZACK, 1981; CASSU et al., 2012). De acordo com Melzack e Wall (1965) e Botey e Rodriguez (2005), tal teoria é fundamentada na influência da estimulação cutânea tátil no alívio da dor e sugere, essencialmente, a existência de um mecanismo neural que se comporta como portão nos cornos posteriores medulares (CPME), controlando assim a passagem de impulsos nervosos transmitidos, das fibras periféricas até o SNC, através da medula. O estímulo doloroso é transmitido pelas fibras nervosas finas (A-delta e C), que possuem pouca ou nenhuma bainha de mielina, conduzindo a mensagem à substância gelatinosa e ao tálamo de forma mais lenta. Contudo, a acupuntura estimula as fibras de diâmetro grosso (A-alfa e A-beta), ricas em bainha de mielina e, por sua vez, transmite o impulso nervoso ao tálamo com maior rapidez, bloqueando os impulsos dolorosos e impedindo a percepção da dor com o fechamento do “portão” (BOTHEY; RODRIGUEZ, 2005).

A estimulação dos acupontos pode ser realizada por diversos métodos, a exemplo da utilização de aparelhos de ultrassom, laser, indução magnética e estimulação elétrica (eletroacupuntura), sendo este último considerado um método prático, de custo acessível, com mínimos efeitos indesejáveis e que tem se mostrado útil na terapia complementar para analgesia pós-operatória (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2010; CHOI, 2013; ZENG et al., 2014; JUN, 2015).

A eletroacupuntura (EA) consiste em técnica complementar a acupuntura, em que é realizada a passagem de corrente elétrica através das agulhas (SCOGNAMILLO-SZABÓ; BECHARA, 2010). O efeito analgésico produzido pela EA é influenciado pelos pontos de acupuntura estimulados, frequência elétrica (Hz/s), intensidade da descarga, além da liberação de opioides endógenos, a exemplo das endorfinas,

encefalinas e dinorfinas (TAFFAREL; FREITAS, 2009; GAKIYA et al., 2011; CASSU et al., 2012). O aparelho de EA é constituído por moduladores de voltagens e reguladores de intensidade e de frequência, apresentando também saídas de corrente elétrica aos pares e com várias formas de ondulação, de acordo com a área de uso e o tratamento a ser utilizado (contínua, denso-dispersa e intermitente) (LUNDEBERG; VICTORIN, 2002).

O local de estimulação dos acupontos desempenhado pelas técnicas da EA pode ser realizada de modo unilateral ou bilateral, o que pode influenciar no efeito acupuntural. A abordagem bilateral é recomendada geralmente para fins clínicos gerais (incluindo o alívio da dor) e a técnica unilateral pode ser uma alternativa para simplificação do procedimento adotado (DORMAN; GAGE, 1978; WRIGHT; MACGRATH, 1981). Em estudo realizado por Cassu et al. (2008) foi observado que o efeito da EA bilateral produziu uma analgesia superior à EA unilateral. Em adição à esta informação, a estimulação em pontos falsos, mesmo com moderada estimulação elétrica não diminui o limiar de dor, considerando que a EA em pontos reais produz uma analgesia mais efetiva do que em pontos falsos (OLIVEIRA; PRADO, 2000).

O estímulo elétrico pode ser realizado diretamente sobre a medula espinal, centros cerebrais, nervos periféricos e nos pontos de acupuntura (WHITE et al., 2001). Pesquisas realizadas nas últimas décadas estabeleceram claramente a metodologia sobre o uso da EA para se obter o alívio máximo da dor (MA et al., 2006). Para utilização de tal terapia é fundamental o conhecimento da natureza bioelétrica dos pontos de acupuntura localizados em áreas de baixa resistência elétrica, pois isto favorece a transmissão da corrente elétrica para as áreas ao redor da inserção das agulhas, já que a pele normal apresenta uma resistência de corrente direta de aproximadamente 200.000 até 2.000.000 ohms, a qual decresce para aproximadamente 50.000 ohms nos acupontos (NAKATANI, 1977; SHOEN, 2001; LUNA et al., 2002; YAMAMURA; NAKANO, 2008).

A analgesia por EA também está intimamente relacionada à forma de estimulação e à frequência de estímulo elétrico, visto que diferentes neuropeptídios são liberados de acordo com as frequências utilizadas durante a EA (HAN, 2004). A utilização de frequências variando entre três a 200 Hz, em modo denso-disperso, promove a liberação de diferentes tipos de opioides endógenos, enquanto que a

aplicação de EA em modo contínuo em baixa frequência (2 Hz) acelera a liberação central de encefalina e beta-endorfina (CASSU et al., 2012). Em frequências moderadas (10-100Hz) a analgesia é mediada pela endomorfina (agonista m-opiíide), dinorfina (agonista k-opiíide), encefalina e beta-endorfina (m-misto e delta-opiíide agonista).

No tocante ao controle algico, o estímulo da EA favorece mudanças no sistema descendente de inibição da dor e vias opioidérgicas que controlam a ascensão dos sinais oriundos dos aferentes sensoriais primários (HAN, 1982; HE, 1987). A atuação de opioides endógenos e sistema descendente de inibição da dor na eletroacupuntura tem sido bastante demonstrada nos últimos anos (HAN, 2004; ZHANG; YU; LEE et al., 2005; LI; WANG; XIN et al., 2007; TAGUCHI et al., 2010).

A analgesia mediada pela EA é um dos métodos mais importantes envolvidos na potencialização e liberação de peptídeos opioides endógenos no sistema nervoso central, que se relaciona com receptores opioides na indução de efeito antinoceptivo. Na hipófise, a EA estimula a liberação de beta-lipotropina, que é a substância precursora da beta-endorfina), e por sua vez ocorre a ligação desta molécula com os receptores das fibras nervosas, impedindo assim a passagem do impulso doloroso. Com isso, a beta-endorfina continua circulando pelo organismo por algumas horas, e, desta forma, promove analgesia prolongada (LAPEER; BIEDERMANN; HEMTESD, 1987; HAN, 2004).

Numerosos estudos têm demonstrado de forma convincente a ação da EA atuando como técnica de tratamento complementar em várias cirurgias e procedimentos invasivos (extração dentária, colonoscopia e broncoscopia) na redução da dor e sintomas relacionados, tais como náuseas, vômitos e tontura (WYNN et al., 2000; KOTANI et al., 2001; WONG, 2006; ZENG et al., 2014). O efeito analgésico de forma preemptiva já foi demonstrado em estudos que utilizaram a EA no período pré-operatório, além do efeito antinociceptivo da EA como anti-inflamatório e no tratamento da dor neuropática e oncológica (GAYNOR, 2000; DAI et al., 2001; FANTONI; MASTROCINQUE, 2002; LIN et al., 2002; WEN et al., 2007; SUN et al., 2008; CHA et al., 2012; FANG et al., 2012).

Groppetti et al. (2011) avaliaram o efeito analgésico pós-operatório induzido pela EA com frequências elétricas de 16 e 43Hz, em relação ao efeito do opioide butorfanol, em cadelas submetidos a ovariectomia. Os resultados comprovaram o aumento significativo dos níveis plasmáticos de beta-endorfina em cães que receberam EA, comparativamente aos valores basais após uma e três horas do procedimento cirúrgico. Além disso, o consumo do anestésico inalatório (isoflurano) e a necessidade de resgate analgésico (tramadol) foi significativamente menor em relação ao grupo controle.

No estudo de Zhang et al. (2004), a associação da EA com baixas doses de morfina promoveu uma maior analgesia pós-operatória. De forma semelhante, Cassu et al. (2012) observaram em seu estudo que a realização da EA em cadelas submetidas à ovariectomia reduziu o requerimento pós-operatório de opioides. Adicionalmente, em um trabalho realizado por Yumei et al. (2013), em que foi avaliada a produção de beta-endorfina a partir da eletroestimulação do acuponto E36, foi notado que os animais apresentaram elevadas concentrações de beta-endorfina no hipotálamo e no plasma em comparação ao grupo controle.

Por tais motivos, há um crescente interesse por parte dos pesquisadores pelo uso da EA por meio de investigações que demonstram que o sistema nervoso, os neurotransmissores e substâncias endógenas respondem a estímulos oriundos desta técnica, além da ativação do sistema imune, estimulação da produção de leucócitos, efeitos endócrinos e o controle da dor (TOWLER et al., 2005; SAGAR, 2008; RONG et al., 2011; KIDD, 2012)

Neste contexto, considerando a importância da EA como terapêutica combinada no controle da dor pós-operatória, tornam-se necessários estudos que possibilitem melhor compreensão dos efeitos benéficos e elaboração de novos protocolos para analgesia trans e pós-operatória que possam ser empregados no tratamento cirúrgico das neoplasias mamárias na cadela, visando melhor qualidade de vida e bem-estar aos pacientes.

3. HIPÓTESES

- A eletroestimulação em onda denso-dispersa, a uma frequência elétrica contínua de 20Hz como terapia analgésica complementar, associada ao uso prévio da morfina, é capaz de promover melhor analgesia trans e pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical associada a ovariohisterectomia.
- Os acupontos IG4 (*He Gu*), F3 (*Tai Chong*), R1 (*YongQuan* ou *Hou-qiu*), R7 (*Fu Liu*) e E36 (*Zu San Li* ou *Hou San Li*), quando eletroestimulados, são efetivos no controle analgésico trans e pós-operatório da mastectomia unilateral radical e ovariohisterectomia.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da eletroacupuntura nos períodos trans e pós-operatório em cadelas com neoplasias mamárias submetidas à mastectomia unilateral radical associada a ovariectomia.

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a utilização da eletroacupuntura como terapia analgésica complementar nos períodos trans e pós-operatórios em cadelas com neoplasias mamárias submetidas à mastectomia unilateral radical associada a ovariectomia;
- Avaliar o efeito analgésico trans e pós-operatórios da eletroacupuntura, após a utilização de morfina, em cadelas com neoplasias mamárias submetidas à mastectomia unilateral radical associada a ovariectomia.
- Estudar o possível efeito analgésico dos acupontos IG4, F3, R1, R7 e E36 em mastectomias e ovariectomias;
- Estudar o possível efeito analgésico da eletroestimulação em onda denso-dispersa em frequência contínua a 20Hz;
- Avaliar a qualidade analgésica pós-operatória de cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical associada a ovariectomia por meio de escala de dor validada da Universidade de Melbourne;
- Avaliar a dor por meio de fatores neuroendócrinos como a dosagem sérica de cortisol e glicemia.

5. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi conduzido dentro das normas de uso e experimentação animal, com aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMEVZ) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), sob protocolo de n. 20/2016 (Anexo 1).

5.1 Local de execução da pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital de Medicina Veterinária Professor Renato Rodenburg de Medeiros Neto (HOSPMEV/UFBA), localizado na cidade de Salvador/Bahia e, com participação dos setores: Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais, Diagnóstico por Imagem, Laboratório de Análises Clínicas e Laboratório de Patologia Veterinária. Como instituição parceira contou com a participação do Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências e Saúde (ICS - UFBA).

5.2 Triagem dos animais

No período compreendido entre agosto de 2015 a janeiro de 2016 foram atendidas na Clínica Médica de Pequenos Animais de HOSPMEV/UFBA, 21 cadelas portadoras de neoplasia mamária e estas foram submetidas ao exame físico completo. A coloração da mucosa foi avaliada, associada ao tempo de preenchimento capilar e o estado de hidratação. A partir da inspeção foi possível determinar o porte físico e o estado nutricional do animal.

Durante a avaliação das glândulas mamárias, foi realizada a palpação de toda cadeia mamária, sendo dada especial atenção a intensidade do processo inflamatório e presença de ulceração. Os tumores foram mensurados em pelo menos duas dimensões. Quando o animal apresentou mais de um nódulo, cada um deles foi medido separadamente com subsequente mapeamento dos nódulos e transcrição para ficha de avaliação oncológica específica (Figura 2 a e b). Também foram examinados os linfonodos inguinais e axilares, quanto ao aumento de volume e consistência. Com base nas informações sobre tamanho do tumor (T), envolvimento neoplásico de linfonodos

regionais (N) e presença de metástases à distância (M), foi iniciado o estadiamento clínico da neoplasia mamária (modificado de Owen, 1980) (Anexo 2).

FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO DE CADELAS COM NEOPLASIAS MAMÁRIAS			
RG: _____	RG projeto: _____	Data: _____	
Histo: _____	Cito: _____	Raio-X: _____	
Proprietário: _____	Telefone: _____		
Endereço: _____			
Nome: _____	Espécie: _____	Raça: _____	
Sexo: <input type="checkbox"/> Macho <input type="checkbox"/> Fêmea	Pelagem: _____	Cor: _____	
Idade: _____	Porte: <input type="checkbox"/> Pequeno (até 35cm)	Peso: _____	
FC: _____ FR: _____	<input type="checkbox"/> Médio (36-46cm)	Condição corporal: <input type="checkbox"/> Magro	
Mucosas: _____	TPC: _____ <input type="checkbox"/> Grande (acima 46cm)	<input type="checkbox"/> Normal	
Alimentação: <input type="checkbox"/> Ração <input type="checkbox"/> Comida caseira <input type="checkbox"/> Ração + Comida caseira		<input type="checkbox"/> Obeso	
Ambiente: _____			
Antecedentes genéticos: _____			
Vacinação: Anti-rábica <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quando/Qual: _____		
Outras <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quando/Qual: _____		
Vermifugação: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quando/Qual: _____		
Doenças anteriores e atuais: _____			

Tomando medicamento: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Qual/Tempo: _____		
Anticoncepcional: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quanto/Qual: _____	Última data: _____	
Cio Regular: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Último (data): _____		
Castrada: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Idade: _____		
Pseudo-gestação: <input type="checkbox"/> Regulares <input type="checkbox"/> Intermitentes <input type="checkbox"/> Não			
Partos: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quantos: _____	Último: _____	
Aborto: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quantos: _____	Último: _____	
Já cruzou e não emprenhou: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Secreção vaginal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Quando/Intensidade: _____		
Características do(s) tumor(s):			
<input type="checkbox"/> Integra <input type="checkbox"/> Ulcerada <input type="checkbox"/> Cística			

Mamas acometidas: (Esquema) Exames solicitados:.....

DIR ESQ

Marcar com um X o tamanho correspondente:

M1D - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>	M1E - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>
M2D - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>	M2E - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>
M3D - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>	M3E - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>
M4D - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>	M4E - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>
M5D - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>	M5E - <= 3cm <input type="checkbox"/> ; >3-5cm <input type="checkbox"/> ; >5cm <input type="checkbox"/>

Outro local:

Consistência:

Secreção: Sim Não

Edema de membros: Sim Qual(is)? Não

Linfonodos infartados: Sim Qual(is)? Não

Veterinário resp: Data:/...../.....

Figura 2: Ficha clínica para exame anatomopatológico de tumores mamários caninos

Finalizada a avaliação física, nos animais que tiveram indicativo de cirurgia oncológica foi colhido o sangue periférico para realização de hemograma e perfil

bioquímico sérico (uréia, creatinina, FA, ALT, cálcio e glicose), como avaliação geral pré-operatória. Em seguida, as cadelas foram encaminhadas para realização de radiografia simples de tórax em três incidências: látero-lateral direita (LLD), látero-lateral esquerda (LLE) e ventro-dorsal (VD) para verificação de metástase pulmonar, além da ultrassonografia de abdômen total para pesquisa de metástase abdominal e eletrocardiograma e ecocardiograma como exames para avaliação cardíaca pré-operatória.

5.3 Formação dos grupos experimentais

Da rotina clínica foram selecionadas 21 cadelas, entre as quais apenas 14 cadelas (Tabela 1) atenderam os critérios de inclusão estabelecido por idade compreendida entre oito e 15 anos; com o escore corporal de pequeno a médio porte e não castradas (Figura 3), atendidas no HOSPMEV/UFBA. As cadelas foram divididas em dois grupos experimentais: Grupo Eletroacupuntura (GE) formado por cadelas submetidas à eletroacupuntura após à MPA. E o Grupo Controle (GC), constituído por animais submetidos apenas à inserção dos elementos da eletroacupuntura sem o acionamento do aparelho (Sikuro®, DS100, Rio de Janeiro, Brasil) (eletroacupuntura placebo) após a medicação pré-anestésica (MPA) com morfina (0,5mg/kg, por via intramuscular). Após a formação dos grupos estes animais foram encaminhados ao Centro Cirúrgico de Pequenos Animais do HOSPMEV/UFBA.

Tabela 1: Características clínicas dos grupos experimentais

	Raça	Porte	Idade		Raça	Porte	Idade
Grupo 1 (Controle)	Poodle	Pequeno	9 anos	Grupo 2 (Eletroacupuntura)	SRD	Médio	10 anos
	SRD	Médio	8 anos		Poodle	Pequeno	11 anos
	SRD	Médio	12 anos		Poodle	Pequeno	8 anos
	SRD	Pequeno	9 anos		Yorkshire	Pequeno	8 anos
	Poodle	Pequeno	9 anos		Pinscher	Pequeno	9 anos
	SRD	Médio	10 anos		Cocker Spaniel	Médio	16 anos
	SRD	Médio	10 anos		SRD	Médio	8 anos

Onde: Hospital de Medicina Veterinária Renato de Medeiros Neto

SRD – Sem raça definida

Porte Pequeno - animais com peso entre 2 a 8 Kg / Médio – 8 a 15 Kg



Figura 3: Momento de preparação do paciente cirúrgico oncológico (A) e caracterização do tumor mamário (B).

5.4 Pontos de acupuntura

Foi utilizado protocolo de acupuntura para o controle da dor trans e pós-operatória com a seleção de cinco pontos e estes foram estimulados a uma frequência elétrica de 20Hz por 20 minutos. Foram utilizados o total de 10 agulhas de aço inoxidável de 0,25 x 30 mm DongBang® associadas ao eletroestimulador (Sikuro®, DS100, Rio de Janeiro, Brasil), em corrente denso-dispersa. Os pontos foram acupunturados bilateralmente.

Os cinco pontos de acupuntura selecionados localizavam-se um no membro anterior e quatro acupontos no posterior. A inserção das agulhas de estimulação ocorreu de forma bilateral com os animais posicionados em decúbito dorsal. A nomenclatura dos pontos e a sua localização anatômica (Figura 4) segue em consonância com Xie e Preast (2013), sendo no membro torácico o ponto IG4 (*He Gu*) localizando entre o primeiro e o segundo osso metacarpiano. E no membro pélvico os pontos: F3 (*Tai Chong*), na região dorso medial da pata posterior, no meio do segundo osso metatarsiano; R1 (*Yong Quan* ou *Hou-qiu*), na superfície plantar do membro pélvico, entre o terceiro e quarto metatarsos, no coxim central; R7 (*Fu Liu*), na borda cranial do

tendão do calcâneo; E36 (*Zu San Li* ou *Hou San Li*), na superfície craniolateral do membro pélvico, lateral à crista tibial.

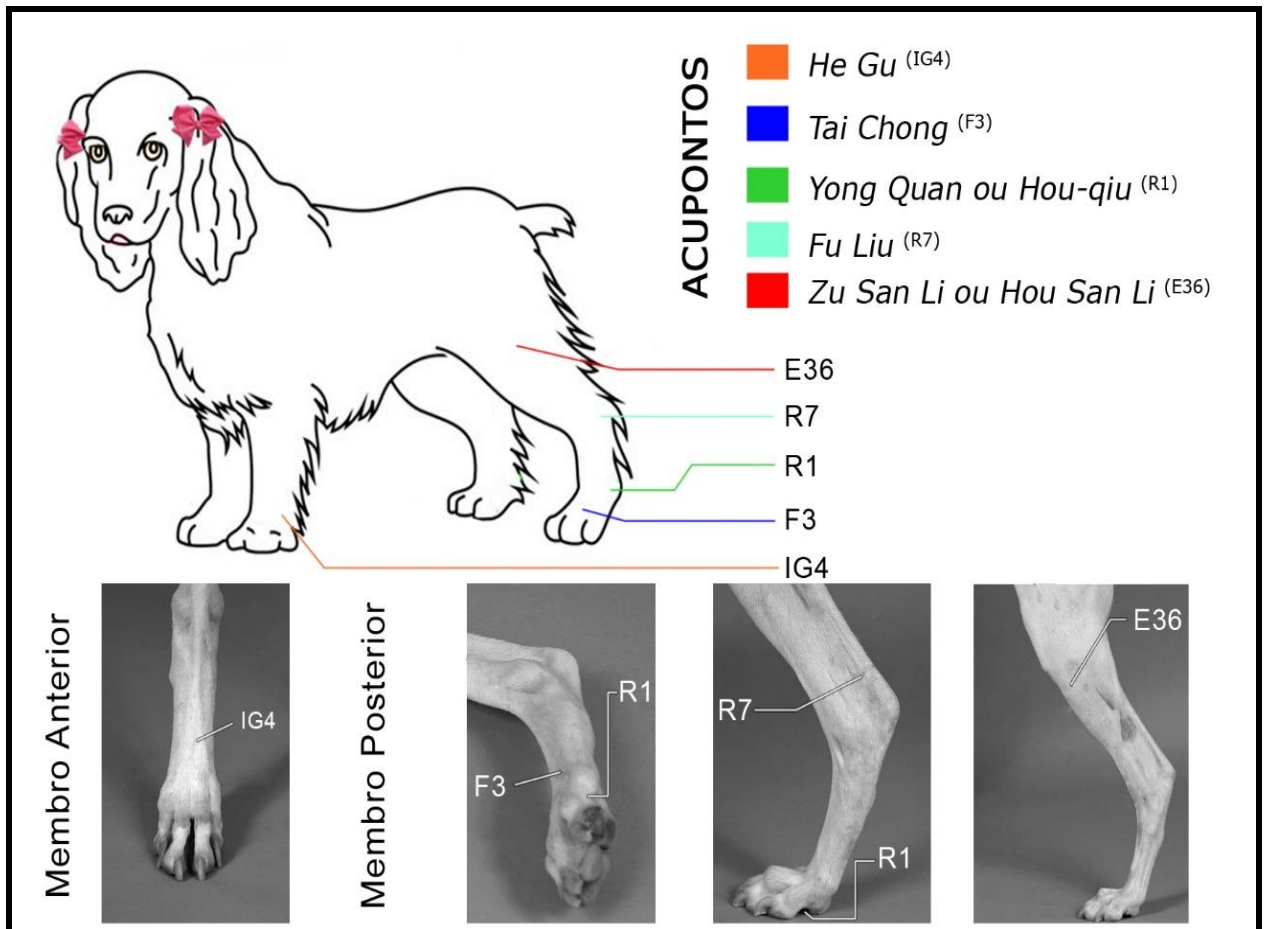


Figura 4: Localização dos acupontos eletroestimulados para controle da dor em cadelas submetidas a mastectomia radical.

5.5 Protocolo Experimental

A aplicação da eletroacupuntura, a coleta das variáveis fisiológicas (M0 à M11) e a mensuração neuroendócrina da dor por meio da mensuração de cortisol e glicemia (TA à TD), ocorreram durante os períodos pré, trans e pós-operatório e estes foram subdivididos nas etapas:

Pré-operatório:

M0/TA – Correspondente ao basal, medicação pré-anestésica e mensuração do cortisol/glicemia

M1 – Início eletroacupuntura e indução anestésica;

Transoperatório:

M2 – Início da cirurgia (20 minutos após M1 com a coleta das variáveis fisiológicas);

M3, M4, M5 e M6/TB – Período transcirúrgico (momentos sequenciais com intervalo de tempo de 15 minutos com a coleta das variáveis fisiológicas. No momento M6/TB foi executada a mensuração do cortisol/glicemia)

Pós-operatório:

M7/TC – 60 minutos após a extubação (início do período pós-operatório com a coleta das variáveis fisiológicas e mensuração do cortisol/glicemia);

M8, M9, M10 e M11/TD – Avaliação pós-operatória (momentos sequenciais com intervalo de tempo de 30 minutos com a coleta das variáveis fisiológicas. No momento M11/TD foi executada a mensuração do cortisol/glicemia)

Para entendimento global do protocolo experimental foi elaborado fluxograma contemplando as etapas acima descritas (Figura 6).

5.5.1 Momento pré-cirúrgico

No pré-operatório, as cadelas foram submetidas a jejum alimentar de oito horas e hídrico de duas horas. Recepcionados com antecedência mínima de duas horas, os animais foram acomodados em ambiente tranquilo juntamente com o tutor, mantendo contato exclusivo com médico veterinário responsável para o registro da primeira avaliação dos parâmetros fisiológicos (Avaliação basal – M0) e colheita de sangue no volume de 1,5ml para avaliação sérica de cortisol e glicemia (TA).

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

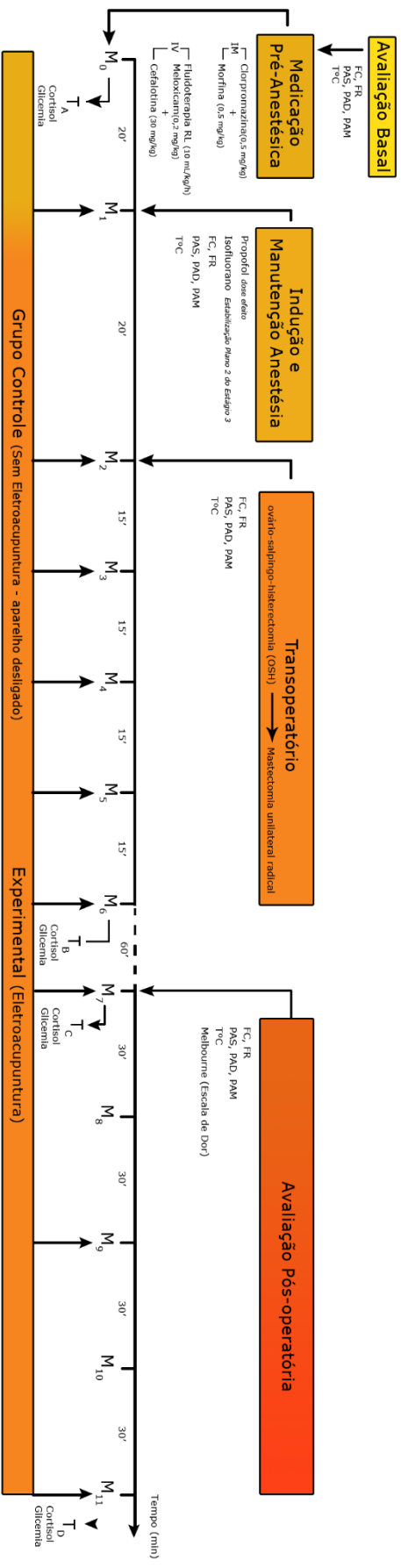


Figura 5: Representação esquemática das atividades experimentais nos Grupos Controle e Eletroacupuntura ao longo dos períodos pré, trans e pós-operatórios.

Na sequência, foram administrados os medicamentos pré-anestésicos (MPA), cloridrato de clorpromazina (Cristália, São Paulo) e morfina (Dimorf®, Cristália, Itapira, SP, Brasil), ambos na dose de 0,5mg/kg por via intramuscular (IM). Entre a MPA e a indução anestésica, no espaço de tempo de 20 minutos, realizou-se a canulação da veia cefálica para a realização da infusão de solução de Ringer com lactato (Solução de Ringer com Lactato, HalexIsar, Goiânia, Brasil), na taxa de 10 mL/kg/h. Em ato contínuo, foram administrados os medicamentos meloxicam (Maxicam® 2% - Ourofino – São Paulo) na dose de 0,2mg/kg e antibioticoterapia profilática à base de cefalotina (Cefalotina sódica® 1g – ABL - São Paulo) na dose de 30mg/kg, ambos por via intravenosa (IV).

5.5.2 Momento transcirúrgico

Após tricotomia ampla e anti-sepsia da região abordada, os animais foram posicionados na mesa cirúrgica em decúbito dorsal. O estabelecimento da indução anestésica realizou-se pela administração intravenosa de propofol, em dose suficiente para a intubação orotraqueal, seguindo-se a manutenção anestésica com isoflurano em concentração suficiente também para estabelecimento anestésico dos animais em plano 2 do Estágio III segundo Guedel. Neste momento, realizou-se a segunda mensuração das variáveis fisiológicas (M1). Até o momento M1 todos os animais foram submetidos ao mesmo protocolo. A partir do momento M1, os animais pertencentes ao grupo eletroacupuntura (GE) foram submetidos a primeira sessão de eletroacupuntura com duração de 20 minutos e frequência elétrica de 20Hz em onda mista. Para o grupo controle (GC), realizou-se a inserção subcutânea das agulhas de acupuntura em regiões proximais anatomicamente aos pontos protocolados, com eletroestimulador acoplado e desligado durante 20 minutos. Transcorridos os 20 minutos de eletroacupuntura ou de falso agulhamento, realizou-se uma terceira mensuração das variáveis fisiológicas (M2), iniciando-se o procedimento cirúrgico. Durante o período trans-cirúrgico, os animais permaneceram em decúbito dorsal sobre colchão térmico ativo para manutenção da temperatura corpórea dentro dos limites fisiológicos. As cadelas foram submetidas inicialmente à ovariectomia por meio de técnica cirúrgica padrão, seguida de mastectomia unilateral radical sempre realizadas pela manhã, pelo mesmo

cirurgião e equipe cirúrgica e nunca ultrapassando o tempo operatório de 60 minutos. Após o início do procedimento cirúrgico, as variáveis fisiológicas das cadelas foram monitoradas de forma contínua e registradas em intervalos regulares de 15 minutos (M3, M4, M5 e M6). Imediatamente, após o término do procedimento cirúrgico foi realizada uma segunda colheita de sangue no volume de 1,5 mL para avaliação sérica de cortisol e glicemia (TB).

5.5.3 Momento pós-cirúrgico

Avaliação da dor pós-operatória

A analgesia pós-operatória foi realizada após uma hora do término cirúrgico (M7), por meio da Escala de dor da Universidade de Melbourne (EDUM) e as demais avaliações ocorreram com intervalos de 30 minutos com coleta dos dados observados segundo EDUM até completar três horas da realização do procedimento cirúrgico (M8, M9, M10 e M11) (Figura 6). Tal avaliação leva em consideração as alterações comportamentais tais como o grau de atividade, e resposta à palpação, a postura, o estado mental e a vocalização. A EDUM também é feita de acordo com parâmetros fisiológicos, a exemplo da frequência cardíaca, frequência respiratória, grau de dilatação pupilar e temperatura retal. O score final desta escala é dado pelo somatório da pontuação de cada categoria, e pode variar entre zero e 27 pontos. Os animais que apresentaram score de dor superior a 13 receberam administração adicional de morfina 1% na dose de 0,5 mg/kg, pela via intramuscular, sendo considerado como resgate analgésico.

Durante o pós-operatório também foram realizadas as duas últimas colheitas de sangue no volume de 1,5mL cada, para posterior avaliação sérica de cortisol e glicemia para mensuração neuroendócrina da dor. A terceira colheita (TC) foi realizada uma hora após procedimento cirúrgico e a quarta colheita (TD), após três horas de pós-operatório.

Após a cirurgia e adequada recuperação anestésica (com ou sem resgate analgésico) com retorno da temperatura corporal normal, os animais foram liberados para os cuidados pós-operatórios em casa ou para internamento em clínica veterinária particular. Os cuidados pós-operatórios constaram de cloridrato de ranitidina 2 mg/kg,

via oral, cada 12 horas, por 10 dias; cefalexina, 30 mg/kg, via oral, cada 12 horas, por 10 dias; meloxicam, 0,1 mg/kg, via oral, cada 12 horas, quatro dias; cloridrato de tramadol, 3 mg/kg, via oral, cada 8 horas, cinco dias; dipirona, 25 mg/kg, via oral, cada oito horas, por sete dias.

Tabela 2: Escala de Dor da Universidade de Melbourne

Escala de dor (MICH E HELLEYER, 2009).

Categoria	Descritor	Escore
1-Dados fisiológicos		
a.	Dados fisiológicos dentro da margem de referência	0
b.	Pupilas dilatadas	2
c. Escolha somente uma	Aumento percentual da frequência cardíaca em relação a taxa pré-procedimento	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d. Escolha somente uma	Aumento percentual da frequência respiratória em relação a taxa pré-procedimento	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e.	Temperatura retal excede a margem de referência	1
f.	Salivação	2
2. Resposta à palpação (escolha somente uma)	Sem alteração do comportamento pré-procedimento	0
	Protege-se/Reage* quando tocado	2
	Protege-se/Reage* antes de ser tocado	3
3. Atividade	Em repouso:	
	Dormindo	0
	Semiconsciente	0
	Acordado	1
	Comendo	0
	Inquieto (movimenta-se continuamente, levantando e baixando)	2
Rolando, movimentando-se violentamente	3	
4. Estado mental (escolha somente uma)	Submisso	0
	Abertamente amigável	1
	Cauteloso	2
	Agressivo	3
5. Postura		
a.	Guarda ou protege a área afetada (inclui posição fetal)	2
b. Escolha somente uma	Decúbito lateral	0
	Decúbito esternal	1
	Sentado ou em estação, cabeça para cima	1
	Em estação, cabeça para baixo	2
	Movimentando-se	1
	Postura anormal (Ex: posição de oração ou com o dorso curvado)	2
6. Vocalização # (escolha somente uma)	Nenhuma vocalização	0
	Vocaliza quando tocado	2
	Vocaliza intermitente	2
	Vocalização contínua	3

5.6 Parâmetros fisiológicos

a) Frequência respiratória (f): Os valores foram obtidos em movimentos por minuto (mpm), por leitura direta em monitor multiparamétrico, com a utilização da bioimpedância, após o posicionamento dos eletrodos precordiais nos membros do paciente.

b) Frequência cardíaca (FC): Os valores foram obtidos em batimentos por minuto (bpm), por leitura direta em monitor multiparamétrico, após posicionamento dos eletrodos precordiais e nos membros do paciente.

c) Temperatura (T°C): os valores foram obtidos por leitura direta em monitor multiparamétrico, após posicionamento do sensor na ampola retal.

d) Pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM): A determinação destas variáveis, em mmHg, foi realizada por meio de monitor multiparamétrico, cujo manguito foi acoplado ao membro torácico esquerdo.

e) Saturação parcial de oxihemoglobina (spO₂): Os valores foram obtidos em porcentagem por leitura direta em monitor multiparamétrico, sendo o emissor/sensor adaptado à língua do animal.

f) Glicemia: Foi determinada com glicosímetro (Contour TS – Bayer) após colheita de amostra de sangue no volume de 1,5 mL.

g) Dosagem sérica do cortisol: O sangue foi colhido, com seringas descartáveis estéreis de 5 mL, através de venopunção da jugular e, em seguida, transferido para tubos estéreis sem anticoagulante, que foram mantidos refrigerados até o momento da centrifugação a 2000 x g (EPPENDORF 5804 R) por 15 minutos, por período inferior a 30 minutos da coleta. A partir daí o soro obtido foi armazenado a -80°C, para posterior realização das dosagens séricas de cortisol, com kit ELISA por competição (IBL – Immuno Biological Laboratories). Adicionalmente colheitas seriadas, em três momentos denominadas de TA (após a indução anestésica), TB (pós-cirúrgico imediato), TC (1H pós-operatório) e TD (3H pós-operatório) foram realizadas.

5.7 Análise Estatística

As análises foram realizadas com o auxílio do software GraphPad Prism 3.0.3 (San Diego, CA). Para as análises dos dados paramétricos foram executadas a estatística descritiva representada por média e desvio padrão. Para inferências estatísticas foram utilizadas para as comparações dentro dos grupos ao longo dos momentos por meio do teste estatístico One Way ANOVA para medidas repetidas, quando houvesse a análise superior a dois momentos, comparação antes e depois dentro de cada grupo foi utilizado o teste “t” para amostras pareadas e para a comparação entre grupos em cada momento recorreu-se ao teste “t” para amostras não pareadas. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1 Características Clínicas e Patológicas

Foram utilizadas no estudo 14 cadelas, de pequeno a médio porte, portadoras de neoplasia mamária submetidas à mastectomia e ovariectomia. As características clínico-patológicas estão sumarizadas na Tabela 2.

Tabela 3: Características clínicas e patológicas dos animais contemplados no experimento

Grupo	Indivíduo	Diagnóstico	Gradação	Linfonodo	Tamanho do maior nódulo	Ulceração
CONTROLE	1	Carcinossarcoma	-	Metástase	6,2 x 2,6 x 3,5	Sim
	2	CATM Túbulo-Papilar	I	Alterações circulatórias	13,0 x 10,8 x 7,9	Não
	3	Carcinoma Papilar	I	Alterações circulatórias	1,0 x 1,9 x 0,6	Não
	4	CATM Túbulo-Papilar	I	Hiperplasia reacional	3,5 x 1,7 x 1,6	Não
	5	CATM Túbulo-Papilar	I	Alterações circulatórias	4,3 x 3,8 x 4,1	Não
	6	CATM Papilar	I	Alterações circulatórias	3,3 x 3,0 x 3,4	Não
	7	Carcinoma Papilar	II	Metástase	6,0 x 5,0 x 3,8	Sim
ELETROACUPUNTURA	1	Carcinoma Papilar	I	Alterações circulatórias	2,0 x 2,5 x 0,8	Não
	2	CATM Túbulo-Papilar	I	Alterações circulatórias	3,0 x 2,8 x 3,2	Não
	3	Carcinossarcoma	-	Metástase	10,0 x 9,5 x 4,5	Sim
	4	CATM Túbulo-Papilar	I	Alterações circulatórias	3,4 x 3,4 x 1,0	Não
	5	CATM Túbulo-Papilar	I	Alterações circulatórias	5,7 x 4,4 x 4,3	Não
	6	CATM Túbulo-Papilar	I	Hiperplasia reacional	6,5 x 6,0 x 5,5	Não
	7	Carcinoma Papilar	II	Metástase	5,6 x 2,6 x 3,2	Sim

6.2 Variáveis fisiológicas

Todos os parâmetros analisados apresentaram distribuição normal ($p > 0,061$). As avaliações dentro e entre os grupos foram realizadas desde o momento M0 até o M6 pois, 6/7 animais do grupo controle necessitaram de resgate analgésico, impossibilitando avaliações posteriores.

6.2.1 Frequência respiratória (f)

A partir da análise dos dados da frequência respiratória entre os períodos M1 à M6, não foram encontradas diferenças significativas dentro do grupo controle ($p = 0,0518$) e no grupo eletroacupuntura ($p = 0,0510$). Ao realizar a comparação entre os grupos em cada período foram observadas diferenças significativas apenas no momento M6 (Tabela 4).

Tabela 4: Comparações das frequências respiratórias entre grupo controle e grupo eletroacupuntura durante o momento trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Grupo Controle			Grupo Eletroacupuntura			P value
	Média		Desvio padrão	Média		Desvio padrão	
M1	18,71	±	5,49	19,71	±	8,03	0,790
M2	15,71	±	8,82	25,43	±	16,76	0,199
M3	10,71	±	6,39	15,14	±	7,29	0,250
M4	11,00	±	3,31	12,86	±	7,81	0,573
M5	12,00	±	4,61	14,57	±	9,71	0,538
M6	12,14	±	3,48	7,714	±	2,92	0,024*

Teste “t” de Student para amostras não pareadas. *Diferenças significativas quando $p < 0,05$

6.2.2 Frequência cardíaca (FC)

A partir da análise dos dados da frequência cardíaca entre os períodos M1 à M6, não foram encontradas diferenças significativas dentro do grupo controle ($p = 0,1382$) e no grupo eletroacupuntura ($p = 0,0626$) ao longo dos momentos. Ao realizar a comparação entre os grupos controle e eletroacupuntura em cada momento não foram observadas diferenças significativas (Tabela 5).

Tabela 5: Comparações das frequências cardíacas entre grupo controle e grupo eletroacupuntura durante o momento trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Grupo Controle			Grupo Eletroacupuntura			P value
	Média		Desvio padrão	Média		Desvio padrão	
M1	129,4	±	25,88	133,0	±	32,12	0,822
M2	122,7	±	25,48	105,6	±	18,57	0,175
M3	112,1	±	23,36	113,1	±	26,54	0,941
M4	111,4	±	13,54	110,3	±	21,34	0,906
M5	116,3	±	12,20	108,9	±	25,72	0,503
M6	118,9	±	17,30	107,4	±	28,76	0,385

Teste “t” de Student para amostras não pareadas. *Diferenças significativas quando $p < 0,05$

6.2.3 Pressão Arterial Sistólica (PAS)

A partir da análise dos dados da pressão arterial sistólica entre os períodos M1 à M6, não foram encontradas diferenças significativas dentro dos grupos controle ($p = 0,365$) e eletroacupuntura ($p = 0,488$). Ao realizar comparação entre os grupos em cada momento não foram observadas diferenças significativas (Tabela 6).

Tabela 6: Comparações das pressões arterial sistólica entre grupo controle e grupo experimental durante os momentos trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Grupo Controle			Grupo Eletroacupuntura			P value
	Média		Desvio padrão	Média		Desvio padrão	
M1	95,57	±	15,32	95,14	±	24,31	0,969
M2	87,71	±	22,68	94,14	±	23,70	0,613
M3	100,7	±	24,23	98,14	±	28,93	0,859
M4	87,86	±	28,28	95,71	±	24,80	0,590
M5	83,43	±	12,51	81,29	±	12,62	0,755
M6	92,71	±	13,76	84,00	±	20,90	0,374

Teste “t” de Student. Diferenças estatísticas quando $p < 0,05$

PAS em mmHg

6.2.4 Pressão arterial média (PAM)

A partir da análise dos dados da pressão arterial média entre os períodos M1 à M6, não foram encontradas diferenças significativas dentro dos grupos controle ($p = 0,723$) e eletroacupuntura ($p = 0,402$), em todos os momentos em relação ao momento M1 (Tabela 7). Ao realizar comparação entre os grupos em cada momento não foram observadas diferenças significativas.

Tabela 7: Comparações das pressões arterial média entre grupo controle e grupo eletroacupuntura durante os momentos trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Grupo Controle		Grupo Eletroacupuntura		P value
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
M1	68,14	± 8,97	64,57	± 18,08	0,648
M2	66,57	± 8,46	65,00	± 16,00	0,822
M3	73,71	± 24,22	75,71	± 26,09	0,884
M4	65,71	± 16,83	77,43	± 22,66	0,293
M5	67,14	± 10,88	64,00	± 14,13	0,649
M6	72,29	± 11,69	63,71	± 18,90	0,327

Teste “t” de Student. Diferenças estatísticas quando $p < 0,05$

PAM em mmHg

6.2.5 Pressão arterial diastólica (PAD)

A partir da análise dos dados da pressão arterial diastólica entre os períodos M1 à M6, não foram encontradas diferenças significativas dentro do grupo controle ($p = 0,880$), desde o momento M1 até o momento M6. No grupo eletroacupuntura foram observadas diferenças significativas ao longo dos momentos ($p = 0,024$). Ao realizar comparação entre os grupos em cada momento não foram observadas diferenças significativas (Tabela 8).

Tabela 8: Comparações da pressão arterial diastólica entre grupo controle e grupo eletroacupuntura durante os momentos trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Grupo Controle			Grupo Experimental			P value
	Média		Desvio padrão	Média	Desvio padrão		
M1	61,00	±	18,56	50,57	± 12,86		0,245
M2	61,71	±	20,12	64,86	± 25,76		0,803
M3	60,00	±	28,38	68,43	± 22,33		0,548
M4	54,86	±	16,30	55,00	± 13,95		0,986
M5	59,14	±	10,56	53,86	± 17,66		0,509
M6	62,43	±	11,12	92,86	± 39,81		0,075

Teste “t” de Student. Diferenças estatísticas quando $p < 0,05$

PAD em mmHg

6.2.6 Saturação parcial de oxigênio da oxihemoglobina (spO₂)

Analisando as spO₂ entre os períodos M1 à M6, observou-se que ambos os grupos não apresentaram diferenças significativas, com os seguintes valores: controle ($p = 0,515$) e eletroacupuntura ($p = 0,062$). Ao realizar comparações entre os grupos em cada momento, foram observadas diferenças significativas entre os momentos M1, M4, M5 e M6 em relação a M1 (Tabela 9).

Tabela 9: Comparações das saturações parciais de oxigênio entre grupo controle e grupo eletroacupuntura durante os momentos trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Grupo Controle			Grupo Experimental			P value
	Média		Desvio padrão	Média	Desvio padrão		
M1*	99,29	±	0,75	98,14	± 0,89		0,024*
M2	98,71	±	2,13	97,57	± 1,13		0,235
M3	98,57	±	2,07	96,14	± 2,11		0,050
M4*	98,71	±	1,70	95,71	± 2,87		0,034*
M5*	98,86	±	1,06	96,00	2,70		0,023*
M6*	99,14	±	0,69	97,57	± 1,27		0,014*

Teste “t” de Student. Diferenças estatísticas quando $p < 0,05$

6.2.7 Temperatura (°C)

Durante todos os momentos do experimento observou-se queda da temperatura de modo significativo quando comparadas ao momento inicial, no caso do grupo controle ($p < 0,0001$), enquanto que o grupo experimental ($p = 0,0001$) apresentou diferenças entre os momentos M1 e M6. Ao realizar comparações entre os grupos em cada momento, não foram observadas diferenças significativas (Tabela 10).

Tabela 10: Comparações das temperaturas corpóreas entre grupo controle e grupo eletroacupuntura durante os momentos trans-cirúrgicos em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Grupo Controle			Grupo Experimental			P value
	Média		Desvio padrão	Média		Desvio padrão	
M1	37,41	±	0,58	37,87	±	0,70	0,21
M2	36,27	±	0,78	36,31	±	0,77	0,91
M3	35,74	±	1,15	35,69	±	0,67	0,91
M4	35,50	±	1,08	35,33	±	0,77	0,74
M5	35,04	±	1,08	35,09	±	0,80	0,93
M6	34,69	±	1,29	35,04	±	0,86	0,55

Teste “t” de Student. Diferenças estatísticas quando $p < 0,05$

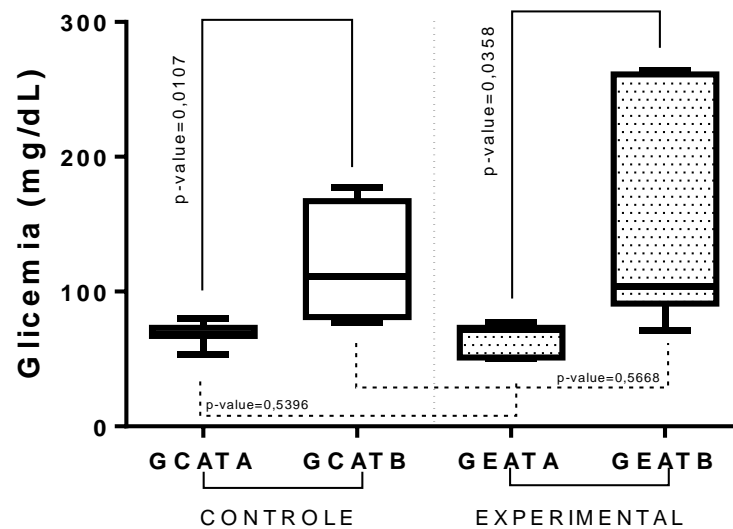
6.2.8 Níveis Glicêmicos (mg/dl)

Ao analisar os índices glicêmicos (Tabela 11 e Figura 6) observou-se que, independentemente do grupo, controle ($p = 0,013$) e eletroacupuntura ($p = 0,033$), houve elevação significativa da glicemia entre os momentos TA e TB. Entretanto, não foram observadas diferenças estatísticas ao comparar os níveis glicêmicos entre os grupos, tanto no momento TA ($p = 0,539$), quanto no momento TB ($p = 0,566$).

Tabela 11: Comparações dos índices glicêmicos entre grupo controle e grupo eletroacupuntura durante os momentos TA e TB em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Média	Desvio padrão	Intervalo de Confiança (95%)		P value
Grupo Controle					
GCTA	68,71	± 8,240	61,09	76,34	0,010
GCTB	123,7	± 41,23	85,59	161,8	
Grupo Experimental					
GETA	65,43	± 11,03	55,23	75,63	0,035
GETB	144,1	± 81,98	68,32	220,0	

Teste “t” de Student para amostras pareadas. Diferenças estatísticas quando $p < 0,05$



GCTA: dosagem basal no Grupo Controle
GCTB: dosagem pós-operatório imediato no Grupo Eletroacupuntura
GETA: dosagem basal no Grupo Controle
GETB: dosagem pós-operatório imediato no Grupo Eletroacupuntura

Figura 6: Representação do índice glicêmico inicial e final das cadelas do grupo controle e grupo experimental submetidas à mastectomia e ovariectomia.

6.2.9 Níveis de Cortisol (ng/mL)

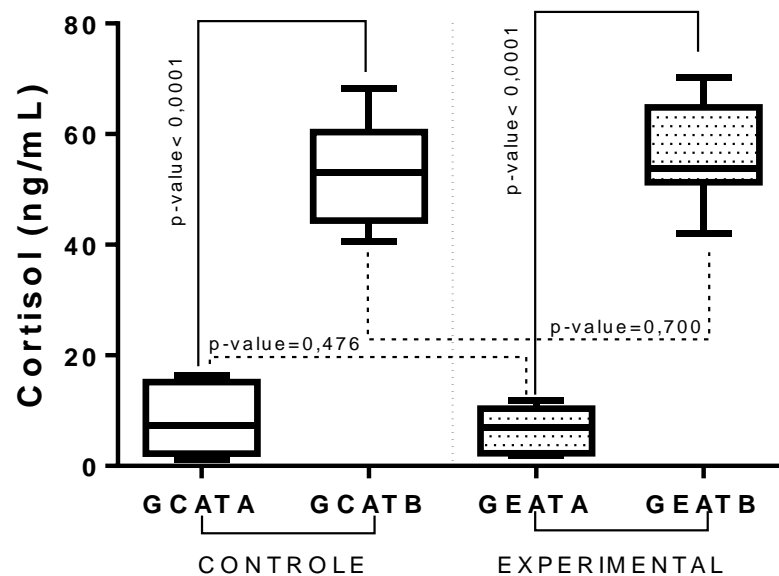
Comparando os momentos TA e TB dentro de cada grupo, foi observado elevação significativa nos níveis de cortisol tanto para o grupo controle ($p < 0,0001$), quanto para o grupo eletroacupuntura ($p < 0,0001$) (Tabela 12 e Figura 7). Entretanto, ao

executarmos a comparação entre os grupos em cada momento observou-se que não há diferenças significativas no momento TA ($p = 0,476$) e no momento TB ($p = 0,700$).

Tabela 12: Comparações dos níveis de cortisol entre grupo controle e grupo eletroacupuntura durante os momentos TA e TB em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	Média	Desvio padrão	Intervalo de confiança (95%)		P value
Grupo Controle					
GCTA	8,61 ±	6,77	2,35	14,87	0,0001
GCTB	54,16 ±	9,68	45,21	63,12	
Grupo Eletroacupuntura					
GETA	6,45 ±	3,83	2,90	9,99	0,0001
GETB	56,18 ±	9,22	47,65	64,71	

Teste “t” de Student para amostras pareadas. Diferenças estatísticas quando $p < 0,05$



GCTA: dosagem basal no Grupo Controle
 GCTB: dosagem pós-operatório imediato no Grupo Eletroacupuntura
 GETA: dosagem basal no Grupo Controle
 GETB: dosagem pós-operatório imediato no Grupo Eletroacupuntura

Figura 7: Representação do índice do cortisol inicial e final das cadelas do grupo controle e grupo experimental submetidas à mastectomia e ovariectomia.

6.3 Avaliação da Escala de Dor da Universidade de Melbourne

O resgate analgésico foi realizado em média de dez à 15 minutos após o procedimento cirúrgico nos animais pertencentes ao grupo controle e, entre os fatores de maior relevância para a realização do resgate analgésico destacam-se a proteção/reação antes de ser tocado (6/7 animais); inquietação com movimentos contínuos (5/ 7 animais); agressividade (4/7 animais) e vocalização contínua (6/7animais). Comparando-se os escores fornecidos a partir da avaliação da Escala de Dor da Universidade de Melbourne, percebe-se que 100% dos animais pertencentes ao grupo eletroacupuntura não receberam resgate analgésico (RA), enquanto que, apenas um animal pertencente ao grupo controle não o recebeu até o momento T5 (Quadro 1 e 2).

Quadro 1: Escores de avaliação da Escala de Dor da Universidade de Melbourne entre o grupo controle durante os pós-operatório em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	T1	T2	T3	T4	T5
GCA1	>13	RA	-----	-----	-----
GCA2	>13	RA	-----	-----	-----
GCA3	>13	RA	-----	-----	-----
GCA4	>13	RA	-----	-----	-----
GCA5	>13	RA	-----	-----	-----
GCA6	>13	RA	-----	-----	-----
GCA7	2	3	2	6	-----

Legenda:

RA = Resgate analgésico (Morfina, 0,5mg/kg, via intramuscular)

Quadro 2: Escores de avaliação da Escala de Dor da Universidade de Melbourne entre o grupo controle durante os pós-operatório em cadelas submetidas à mastectomia e ovariectomia.

	T1	T2	T3	T4	T5
GEA1	11	5	5	5	6
GEA2	3	4	3	2	3
GEA3	4	5	4	4	4
GEA4	7	7	8	4	7
GEA5	1	1	0	0	2
GEA6	6	4	4	4	5
GEA7	10	4	2	2	2

Legenda:

RA = Resgate analgésico (Morfina, 0,5mg/kg, via intramuscular)

7. DISCUSSÃO

O controle da dor é parte essencial de qualquer protocolo para o tratamento do câncer, e a literatura veterinária é escassa no que diz respeito a estudos que avaliem ou sugiram terapêuticas analgésicas em relação ao tratamento de cães portadores de dor moderada a intensa decorrente do câncer, tendo em vista a alta incidência desta afecção na espécie.

No presente estudo, foram avaliadas características clínico-patológicas, a exemplo do diagnóstico, graduação histopatológica e estadiamento clínico (tamanho tumoral e metástase), que possibilitou a avaliação das dimensões tumorais correlacionando-as com o grau de agressividade como fator prognóstico, onde nódulos maiores que cinco centímetros, geralmente, apresentam comportamento maligno enquanto que tumores menores que três centímetros são associados a melhores prognósticos. (PHILIBERT et al., 2003; ZUCARI et al., 2008; FERREIRA et al., 2009; CASSALI et al., 2011; CASSALI et al., 2014).

O resultado da avaliação indicou haver equivalência entre os grupos experimentais. A ausência de uniformidade entre os grupos poderia comprometer as avaliações de dor e analgesia, uma vez que, se houvessem tumores mais agressivos, em estádios avançados, inflamados ou ulcerados resultariam em hiperalgesia local, principalmente devido a liberação de mediadores da inflamação, produtos tumorais e instalação de infecção secundária (COUSSENS; WERB, 2001; BEN-BARUCH, 2003; ONO, 2008; ESTRELA-LIMA, 2010).

O efeito analgésico da eletroacupuntura é influenciado pelos pontos de acupuntura estimulados, frequência elétrica utilizada (Hz/s) e, conseqüentemente pelos opioides endógenos liberados (TAFFAREL; FREITAS, 2009). Neste experimento, optou-se por utilizar a associação dos acupontos IG4 (He Gu), F3 (Tai Chong), R1 (Yong Quan ou Hou-qiu), R7 (Fu Liu) e E36 (Zu San Li ou Hou San Li), três deles ainda não testados em mastectomias ou ovariectomias; a uma frequência elétrica de 20 Hz em onda denso-dispersa, baseando-se em experiência clínica e por esse motivo

utilizou-se tal associação no intuito de testar a sua eficácia e a finalidade de obter mais uma opção de analgesia trans e pós-operatória com o uso de eletroacupuntura.

Ademais, em estudos anteriores, os pontos E36, R7, IG4 obtiveram comprovação científica, como demonstrado por Gropetti et al. (2011) que utilizaram eletroacupuntura nos pontos B23, B25, IG4, P9, E36, VB34 em cadelas submetidas à ovariectomia que resultou em analgesia semelhante a obtida pelo butorfanol. Este resultado é relevante, pois leva a crer que a eletroacupuntura age em ampla gama de receptores opioides além do Mu. Aditivamente, Iwa et al. (2005) avaliaram o efeito analgésico visceral da eletroacupuntura através da mensuração da pressão arterial por meio da eletroestimulação no acuponto E36; a associação dos pontos de acupuntura E36 e R7 também foram observados por Comachio et al. (2015) em indivíduos com dor lombar inespecífica; Lopes et al. (2011) e Saidah et al. (2013) recomendaram a utilização do acuponto E36 no controle da dor de qualquer origem.

A interação da eletroacupuntura com receptores opioides pode variar a depender da frequência de estímulo elétrico aplicada, o que resulta na estimulação de receptores kappa ou delta e não apenas dos receptores mu, classicamente ocupados pela morfina (HAN, 2004). A utilização de frequências variando entre três a 200 Hz, em modo denso-disperso, promove a liberação de diferentes tipos de opioides endógenos, enquanto que a aplicação de EA em modo contínuo em baixa frequência (2 Hz) acelera a liberação central de encefalina e beta-endorfina (CASSU et al., 2012). Em frequências moderadas (10-100Hz) a analgesia é mediada pela endomorfina (agonista m-opiídeo), dinorfina (agonista k-opiídeo), encefalina e beta-endorfina (m-misto e delta-opiídeo agonista).

Desta forma, embora a eletroacupuntura e a morfina possam compartilhar receptores semelhantes, a dose utilizada de morfina como medicação pré-anestésica nesse estudo foi de 0,5 mg/kg, não sendo, portanto a maior dose, uma vez que para a espécie canina pode-se utilizar até 2 mg/kg (MUIR, 2002; NATALINI, 2007). Vale ressaltar que esta ampla margem na dose de utilização deste fármaco é importante, pois não invalida o uso da morfina no protocolo proposto, para o resgate analgésico, neste ensaio experimental. Depreende-se, portanto, que parte dos receptores mu (dos quais a morfina é agonista) permaneceram desocupados após a MPA, e permitiram a interação

de agonistas opioides endógenos liberados em decorrência da eletroacupuntura. Outrossim, sugere-se que a eletroacupuntura possa proporcionar alívio da dor por vias analgésicas endorfinéticas mediadas por receptores opioides, além da participação de outras vias como a monoaminérgica e serotoninérgica, sendo esta última considerada o neurotransmissor clássico da analgesia por acupuntura (HAN et al., 1979; CHENG; POMERANZ, 1979; HAN, 2004).

Estes dados corroboram os resultados expressos por Santos et al. (2014) que compararam o efeito analgésico trans e o pós-operatórios da eletroacupuntura em cadelas submetidas à OH em dois conjuntos de diferentes pontos de acupuntura de modo isolado e, um terceiro submetido a falsa eletroacupuntura (pontos falsos de acupuntura e eletroestimulador desligado) com analgesia promovida pela morfina a 0,5mg/kg por via intramuscular. O requerimento analgésico foi realizado com morfina (0,5mg/kg por via IM) nos animais de todos os grupos que apresentaram escore de dor maior que nove pontos de acordo com a EDUM. Concluindo que, o efeito analgésico pós-operatório promovido pela eletroestimulação nos grupos submetidos a eletroacupuntura efetiva foi superior ao observado pela falsa eletroacupuntura e sugerem que a morfina na dose de 0,5mg/kg por via IM apresenta bom controle da dor por até duas horas após a sua aplicação; além de sugerir que a utilização isolada da eletroacupuntura mostrou-se superior à morfina, possivelmente porque foi capaz de estimular vias analgésicas alternativas ou a mesma via analgésica de maneira mais eficiente, ou ambas as interações ocorreram.

A oscilação da frequência respiratória, que ocorreu nos dois grupos é prevista no intervalo de tempo que se denomina período adaptativo (M1 a M5) (MELO, 2005). Contudo, tal oscilação foi mais evidente no grupo eletroacupuntura e aparentemente pode representar efeito adaptativo do organismo em resposta a eletroacupuntura, tendo em vista que a partir de M6 (pós-cirúrgico imediato), ocorre redução significativa da frequência respiratória, o que denota conforto e relaxamento.

A redução da frequência cardíaca foi observada, em ambos os grupos ao longo do período transoperatório, embora sem significado estatístico. O grupo controle apresentou redução de M1 à M4, e nos momentos seguintes até a sua finalização (M6), houve elevação da frequência cardíaca. O grupo eletroacupuntura apresentou redução da

frequência cardíaca ao longo de todo transoperatório, com exceção do momento M3 (15 minutos de transoperatório) que apresentou moderada elevação possivelmente em decorrência da manipulação cirúrgica. Esta redução transitória da frequência cardíaca pode ser, inicialmente, consequência da utilização do propofol, fármaco sedativo e hipnótico com rápido início de ação e duração de apenas 20 minutos, utilizado durante a indução anestésica (MUIR III, 2001; FANTONI et al., 2002; MELO, 2005; BRANSON, 2007).

Ainda, com relação a saturação parcial de oxigênio, foi observada diferença significativa em quatro momentos em ambos os grupos. Uma redução na saturação parcial de oxigênio, ocorre por diminuição da frequência respiratória, cardíaca ou por eventual diminuição do débito cardíaco (POTÉIRO et al., 2011). Entretanto, não foram observados em nenhum grupo valores inferiores a 95%, permanecendo estes dentro do intervalo de referência (CASSU, 2002; ESTER, 2005), entretanto a redução da frequência respiratória observada do momento M4 a M6 no grupo eletroacupuntura concorda com a diminuição da saturação parcial de oxigênio apresentando assim relevância clínica pois a eletroacupuntura aprofundou a anestesia destes animais.

Cassu et al. (2003), em estudo realizado em cães, não observaram alterações nas variáveis cardiorrespiratórias e 75% dos animais submetidos à eletroacupuntura exibiram comportamento calmo e sonolento. Kotani et al. (2001) obtiveram resultados semelhantes nos períodos trans e pós-operatório em cirurgias abdominais em associação a técnica de acupuntura, observando analgesia satisfatória.

A redução da temperatura corporal ao longo do transoperatório observada em ambos os grupos avaliados, era esperada no grupo controle, porquanto poderia haver perda de calor durante o transoperatório como complicação de rotina cirúrgica, em decorrência das depressões metabólicas e dos mecanismos termostáticos presentes no hipotálamo por consequência do efeito termolítico dos anestésicos (LAMONT; MATHEWS, 2007). Diferentemente, no grupo submetido a eletroacupuntura, era esperado a manutenção e até mesmo a elevação da temperatura basal, pois o agulhamento estimula fibras nervosas periféricas e a liberação de neuropeptídeos promovem a vasodilatação e aumento da circulação local com consequente elevação de temperatura (CARLSSON, 2002; CHENG, 2014).

As mensurações de glicose e cortisol foram utilizadas para auxiliar na avaliação da dor pós-operatória, uma vez que estas variáveis possibilitam averiguar alterações neuroendócrinas decorrentes do procedimento cirúrgico (KO et al. 2000; MASTROCINQUE, 2000; HANCOCK, 2005; LEIBETSEDER et al., 2006; PEREIRA et al., 2006). No presente estudo, notou-se diferença estatística tanto na avaliação do cortisol quanto da glicemia, quando comparados os momentos TA e TB dentro do grupo GC e também GE.

Alguns autores sustentam a hipótese de que a acupuntura induz analgesia por estresse, com consequente aumento do cortisol, que por sua vez é hiperglicemiante (AKIL et al., 1986; BERGMAN, 1987). Estudos realizados no homem e em equinos, submetidos à eletroacupuntura, sugerem ativação hipofisária com liberação de ACTH (BOSSU et al., 1983; CASSU et al., 2004). Entretanto, Xie et al. (2001) não observaram aumento dos níveis de cortisol em cavalos submetidos à eletroacupuntura com alta intensidade (80-120Hz) e baixa intensidade (20Hz).

Outra possibilidade que deve ser considerada é o aumento da glicemia proveniente da neoglicogênese hepática em razão da maior absorção glicêmica pelas células tumorais em períodos prolongados de jejum, assim como pela maior concentração de hormônios, como cortisol, glucagon e catecolaminas que induzem a gliconeogênese hepática e a resistência à insulina (STOCHE; GARCIA; KLAMT, 2001; HIRSCHHAEUSER; SATTLER; MUELLER-KLIESER, 2011; GOODWIN et al., 2015). Os resultados indicam aumento de cortisol e glicose dentro dos parâmetros de cada grupo, mas não apresentaram diferenças significativas. Entretanto, o grupo submetido a eletroacupuntura, requer atenção especial na utilização deste procedimento em pacientes diabéticos.

Além das evidências das variáveis fisiológicas e neuroendócrinas, outros métodos de determinação da dor pós-operatória podem ser observados balizados nas alterações fisiológicas e comportamentais (DEVITT et al., 2005). A escala da Universidade de Melbourne é utilizada em diversos estudos para avaliação da dor pós-operatória de mastectomias e ovariectomias por ser considerada mais específica e sensível (FIRTH; HALDANE, 1999; HANSEN, 2003; HANCOCK et al., 2005; ALMEIDA, 2012; PEREIRA, 2013; DE OLIVEIRA NETA et al., 2014; SANTOS,

2014). Desta forma, o presente estudo realizou a avaliação da dor pós-operatório por meio da escala da Universidade de Melbourne. De acordo com Pohl et al. (2011), foi instituída a necessidade de requerimento analgésico para os animais que apresentassem escore com pontuação 13.

Na avaliação pós-operatória, os animais pertencentes ao grupo controle necessitaram de requerimento analgésico já no pós-operatório imediato (transição de M6 para M7), com exceção de um animal. O requerimento analgésico foi realizado com morfina com 0,5mg/kg por via intramuscular. Segundo Jones (2001) e Santos et al. (2014), a morfina possui período de latência de 20 minutos e controle analgésico satisfatório por período de até duas horas após sua aplicação, ratificando os resultados observados no presente trabalho que indicam a incapacidade da morfina, como protocolo único, ao promover a analgesia necessária em mastectomias e ovariectomias.

Os animais pertencentes ao grupo eletroacupuntura apresentaram-se no período pós-operatório com maior efeito anti-nociceptivo; visto que, não foi necessária a realização de requerimento analgésico ao longo das três horas de observação pós-cirúrgica. Dentre os fatores observados de maior relevância pela escala da Universidade de Melbourne foram a ausência de manipulação da ferida cirúrgica; mantiveram-se acordados e sem vocalização a maior parte do tempo, fato este que demonstrou ausência de dor e relaxamento.

8. CONCLUSÕES

A eletroestimulação como terapia analgésica complementar é capaz de promover analgesia pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical associada a ovariectomia.

A eletroestimulação em onda denso-dispersa, a uma frequência elétrica contínua de 20Hz, dos acupontos IG4 (He Gu), F3 (Tai Chong), R1 (YongQuan ou Hou-qiu), R7 (Fu Liu) e E36 (Zu San Li ou Hou San Li) foi capaz de promover ação antinociceptiva superior ao obtido com o uso isolado da morfina no período pós-operatório de cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral e ovariectomia.

A morfina, como fármaco único, nas condições metodológicas testadas, não é capaz de promover analgesia trans e pós-operatória satisfatória em cadelas submetidas à mastectomia unilateral radical associada a ovariectomia.

A Escala de Dor da Universidade de Melbourne é um instrumento viável de avaliação da dor pós-operatória de mastectomias e ovariectomias, pois seus resultados mostraram-se fidedignos ao quadro relacionado à dor pós-cirúrgica.

9. REFERÊNCIAS

- ACVA. Position Paper, American College of Veterinary Anesthesiologists Position paper on the treatment of pain in animals. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 213, n. 5, p. 628 – 630, 1998.
- ALBUQUERQUE, V.B.D. **Morfina em diferentes doses associadas à levobupivacaína ou à ropivacaína pela via peridural em cadelas para realização de ovariossalpingohisterectomia eletiva**. 134 f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, 2012.
- ALMEIDA, M.R.D. **Efeitos analgésicos pós-operatórios de cetamina e/ou morfina em cadelas submetidas à OSH eletiva**. 60 f. Dissertação (Mestrado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, 2012.
- ALMEIDA, T.I. **Avaliação do emprego de vedaprofeno em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos ortopédicos**. 97 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.
- ANDRADE, F.H.E.; FIGUEIROA, F.C.; BERSANO, P.R.O.; BISSACOT, D.Z.; ROCHA, N.S. Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. **Diagnostic Pathology**, v. 45, p. 1-5, 2010.
- AKIL, H.; YOUNG, E.; WALKER, J.M.; WATSON, S.J. The many possible roles of opioids and related peptides in stress-induced analgesia. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 467, p. 140-153, 1986.
- ARGOFF, C.E. The pathophysiology of pain: focus on central sensitization. **Pain Medicine News**, p.16-17, 2008.
- BEN-BARUCH, A. Host microenvironment in breast cancer development: inflammatory cells, cytokines and chemokines in breast cancer progression reciprocal tumor-microenvironment interactions. **Breast Cancer Research**, v. 31, p. 31-36, 2003.
- BERGMANN, F. The role of endogenous opioid peptides in physiological and pharmacological reward responses: a survey of present-day knowledge. **Israel Journal of Medical Sciences**, v. 23, p. 8-11.
- BOCARDI, M.; DABUS, D.M.M.; TENTRIN, T.C.; LIMA, G.S.; BARIANI, M.H. Influência hormonal na carcinogênese mamária em cadelas. **Revista científica eletrônica de Medicina veterinária**, ano VI, n. 11, 2008.
- BONICA, J.J. Anatomic physiologic basis of nociception and pain. In: _____. **The management of pain**. Filadélfia: Lea & Febiger, v.1, p 28-94. 1990.

BRANSON, K.R. Injectable and alternative anesthetic techniques. In: TRANQUILLI, W.J.; THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. **Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia**. 4.ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007, cap.11, p.273-300.

CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A.C.; ESTRELA-LIMA, A.; ALESSI, A.C.; DALECK, C.R.; SALGADO, B.S.; GHEVER, C.; SOBRAL, R.A.; AMORIM, R.L.; GAMBA, O.G.; DAMASCENO, K.A.; AULES, P.A.; MAGALHÃES, G.M.; SILVA, J.O.; RAPOSO, J.B.; FERREIRA, A.M.R.; OLIVEIRA, L.O.; MALM, C.; ZUCCARI, D. A.P.C.; RIBEIRO, L.G.R.; CAMPOS, L.C.; SOUZA, C.M.; LEITE, J.L.; SOARES, L.M.C.; CAVALCANTI, M.F.; FONTELES, Z.G.; SCHUCH, I.D.; PANIAGO, J.; OLIVEIRA, T.S.; TERRA, E.M.; CASTANHEIRA, T.L.L.; FELIX, A.O.C.; CARVALHO, G.D.; GUIM, T.N.; GARRIDO, E.; FERNANDES, S.C.; MAIA, F.C.L.; DAGLI, M.L.Z.; ROCHA, N.S.; FUKUMASU, H.; GRANDI, F.; MACHADO, J.P.; SILVA, S.M.M.S.; BEZERRIL, J.E.; FREHSE, M.S.; CAMPOS, C.B. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 4, p. 153-180, 2014.

CASSU, R.N. Avaliação dos efeitos cardiorrespiratório, endócrino e analgésico da eletroacupuntura em cães. 196 f. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de São Paulo, Botucatu, 2002.

CASSU, R.N.; LUNA, S.P.L.; CLARK, R.M.O.; KRONKA, S.N. Electroacupuncture analgesia in dogs: is there a difference between uni and bi-lateral stimulation? **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, v. 25, p. 52-61, 2008.

CASSU, R.N.; SILVA, D.A.; GENARI FILHO, T.; STEVANIN, H. Electroanalgesia for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 1, 2012.

CASTELLANO, M.C.; IDIART, J.R. Carcinoma mamário inflamatório em la perra. **Revista Medicina Veterinária**, v. 76, p. 244-48, 1994.

CAVALCANTI, M.F. Fatores prognósticos na abordagem clínica e histopatológica dos carcinomas mamários de cadelas: estadiamento TNM e Sistema de Nottingham. 105 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.

CAVALCANTI, M.F.; CASSALI, G.D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas. **Revista Clínica Veterinária**, v. 61, p. 56-64, 2006.

CHAVES, L.D.; PIMENTA, C.A.M. Controle da dor pós-operatória: comparação entre métodos analgésicos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 11, n. 2, p. 215-219, 2003.

CHENG, K.J. Neurobiological Mechanisms of Acupuncture for Some Common Illnesses: a clinician's perspective. **J Acupunct Meridian Stud**, v. 7, n.3, p. 105-114, 2014.

CHERNYAK, G.V.; SESSLER, D.I. Perioperative acupuncture and related techniques. **Anesthesiology**, v. 102, n. 5, p. 1031-1049, 2005.

CODA, B.A. Opioids. In: BARASH, P.G.; CULLEN, B.F.; STOELTING, R.K. *Clinical Anesthesiology*. 4.ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. cap 19, p. 271.

COMACHIO, J.; MAGALHÃES, M.O.; BURKE, T.N.; RAMOS, L.A.V.; ALMEIDA, G.P.L.; SILVA, A.P.M.C.C.; MENESES, S.R.F.; COSTA-FRUTUOSO, J.R.; AMORIM, C.S.M.; MARQUES, A.P. Efficacy of acupuncture and electroacupuncture in patients with nonspecific low back pain: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. **BioMed Central**, v. 16, n. 1, p. 1, 2015.

COUSSENS, L.M.; WERB, Z. Inflammatory cells and cancer: think different. **The Journal Experimental Medicine**, v. 193, n. 6, p. 23-26, 2001.

DALECK, C.R.; FRANCESCHINI, P.H.; ALESSI, A.C.; SANTANA, A.E.; MARTINS, M.I.M. Aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 28, n.1, p. 95-100, 1998.

DAMASCENO, K.A. Caracterização morfológica e morfométrica da resposta inflamatória nos carcinomas mamários em cadelas. 67 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2009.

DE NARDI, A.B. Correlação da ciclooxygenase-2 com Ki-67, p53 e caspase-3 nas neoplasias de mama em cadelas. 92 f. Tese (Doutorado em Cirurgia), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2007.

DE OLIVEIRA NETA, O.D.; CAIRES, L.P.; DE OLIVEIRA CLARK, R.M.; FERREIRA, M.L.; SAID, R.A.; MUNHOZ, A.D et al. Efeitos cardiorrespiratórios e analgésicos da morfina, fentanil ou tramadol pela via epidural em cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, p. 281-288, 2014.

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.

DOBSON, J.M. Breed-predispositions to Cancer in Pedigree Dogs. **ISRN Veterinary Science**, p. 175-180, 2013.

DOHOO, S.E.; DOHOO, I.R. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. **Can. Vet. J.** v. 47, p. 546-551, 1996

- DZIKITI, T.B.; JOUBERT, K.E.; VENTER, L.J.; DZIKITI, L.N. Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 77, n. 3, p. 120-126, 2006.
- ESPER, G.V.Z. Estudo comparativo do emprego da eletroacupuntura e cloridrato de meperidina na analgesia de cadelas submetidas a castração cirúrgica. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.
- ESTRELA-LIMA, A. Caracterização da resposta inflamatória nos carcinomas mamários em cadelas. 154 f. Tese (Doutorado em Patologia) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.
- FANG, J.F.; LIANG, Y.; DU, J.Y.; FANG, J.Q. Transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates CFA-induced hyperalgesia and inhibits spinal ERK1/2-COX-2 pathway activation in rats. **BMC Complement Altern Med**, v. 13, p. 134, 2013.
- 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. 322-336.
- FANTONI, D.T. Fatos históricos: a dor como quinto sinal vital. In: _____. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. cap.1, p. 261-276.
- FANTONI, D.T., MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em Cães e Gatos. 2.ed. São Paulo: Roca, 2009. cap.35, p. 521-544.
- FANTONI, D.T.; MASTROCINQUE, S. Fisiopatologia e controle da dor. In: FANTONI, D.T.; CORTOPASSI, S.R.G. Anestesia em cães e gatos. 2.ed. São Paulo: Roca, 2002. cap.31. p. 323-336.
- FANTONI, D.T.; GAROFALO, N.A. Fármacos analgésicos opioides. In: FANTONI, D.T. Tratamento da dor na clínica de pequenos animais. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 109-126.
- FERREIRA, D.T.; FACCIONE, M. Opiáceos, opióides de ação analgésica e antagonistas. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, v. 26, n. 2, p. 125-136, 2005.
- FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A.C.; CAVALCANTI, M.F et al. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, p. 1-6, 2009.
- FIRTH, A.M.; HALDANE, S.L. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 214, n. 5, p. 651-659, 1999.
- FONSECA, C.S., DALECK, C. R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v. 30, p. 731-735, 2000.

FURIAN, M.; SANDEI, C. F. C. S.; ROCHA, E. J. N.; LOT, R. F. E. Estudos retrospectivo dos tumores mamários em caninos e felinos atendidos no Hospital Veterinário da FAMED entre 2003 a 2007. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, SP, n. 8, 2007.

GAKIYA, H.H. Estudo comparativo entre o uso de eletroacupuntura e morfina para controle de dor pós-operatória em cadelas submetidas à mastectomia. 61 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Animal) – Universidade do Oeste Paulista, Presidente Prudente, 2009.

GAKIYA, H.H., SILVA, D.A., GOMES, J., STEVANIN, H., CASSU, R.N et al. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26, n. 5, p. 346-351, 2011.

GAYNOR, J. S. Control of Cancer Pain in Veterinary Patients. **Veterinary Clinical Small Animal**. n.38 p.1429-1448, 2008.

GAYNOR, J. S.; Acupuncture for management of pain. *Management of pain*, v.30, n.4, p875-884, 2000.

GAYNOR, J.S. Pain management for the oncology patient. In: WITHROW, S.J, MACEWEN, E.G. *Small animal clinical oncology*. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. p.219-232.

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

GREMIÃO, I. D. F., NASCIMENTO Jr, A., SOARES, J. H. N., ASCOLI, F. O., FILHO, F. M. (2003). Redução da concentração alveolar mínima (CAM) em cães anestesiados com isoflurano associado a fentanila. *Acta Scientiae Veterinariae*, 31(1), 13-19.

GROPETTI, D.; PECILE, A.M.; SACERDOTE, P.; BRONZO, V.; RAVASIO, G. Effectiveness of electroacupuncture analgesia compared with opioid administration in a dog model: a pilot study. **British Journal of anaesthesia**, v.107, n.4, p.612-618, 2011.

GUEDES, A.G.P.; RUDÉ, E.P., RIDER, M.A. Evaluation of histamine release during constant rate infusion morphine in dogs. **Veterinary Anaesthesia Analgesia**, p.1-8, 2005.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de fisiologia médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.551-561.

HAN, J.S. Acupuncture and endorphins. **Neuroscience Letters**, v.361, n.1, p.258-261, 2004.

HAN, J.S.; TERENIUS, L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**.;22:193-220,1982

HANCOCK, R.B. Comparison of postoperative pain following ovariohysterectomy via harmonic scalpel-assisted laparoscopy versus traditional celiotomy in dogs. 66f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas Veterinárias) - Department of Small Animal Clinical Science, Georgia State University, Georgia, 2005.

HANCOCK, R. B.; LANZ, O. I.; WALDRON, D. R.; DUNCAN, R. B.; BROADSTONE, R. V.; HENDRIX, P. K. Comparison of postoperative pain after ovariohysterectomy by harmonic scalpel-assisted laparoscopy compared with median celiotomy and ligation in dogs. **Veterinary Surgery**, v.34, p.273-282, 2005.

HANSEN BD. Assessment of pain in dogs: veterinary clinical studies. **ILAR J** 2003; 44: 197–205

HARDIE, E.M. Reconhecimento do comportamento doloroso em animais. In: HELLEBREKERS, L.J. Dor em animais: uma abordagem com orientação prática para um controle eficaz da dor em animais. 1.ed. São Paulo: Manole, 2002. cap 4, p.49-68.

LIANFANG, H.E. Involvement of endogenous opioid peptides in acupuncture analgesia. **Pain**, v. 31, n. 1, p. 99-121, 1987.

HEDLUND , C.S. Cirurgia do sistema reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T.W. Cirurgia de pequenos animais. 2 ed. São Paulo: Roca, 2005. p.277-450.

HELLEBREKERS, L.J. Tratamento analgésico prático em cães. In: _____. HELLEBREKERS L.J. Dor em animais. São Paulo: Manole, 2002. p. 109-119.

HENDERSON, B. E.; FEIGELSON, H. S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 21, p. 427-433, 2000.

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

IWA, M.; STRICKLAND, C.; NAKADE, Y.; PAPPAS, T. N.; TAKAHASHI, T. Eletroacupuncture reduces rectal distension-induced blood pressure changes in conscious dogs. **Digestive Diseases and Sciences**, v.50, n.7, p.1264-1270, 2005.

JONES, R.S.; Epidural Analgesia in Dog and Cat. **The Veterinary Journal**, v.161, p. 123-131, 2001.

KATZUNG, B.G. Farmacologia básica e clínica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1504p.

KIDD, B.L.; URBAN, L. A. Mechanisms of inflammatory pain. **British Journal of Anaesthesia**, v.87, n.1, p.3-11, 2001.

KLAUMANN, P. R., WOUK, A.F.P.F., SILLAS, T. Pathophysiology of pain. **Archives of veterinary science**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2008.

KO, J.C., LANGE, D.N., MANDSAGER, R.E, et al. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. **J Am Vet Med Assoc.**, 2000; 217: 1025-8.

- KOTANI, N.; HASHIMOTO, H.; SATO, Y.; SESSLER, D. I.; YASHIOKA, H.; KITAYAMA, M.; YASUDA, T.; MATSUKI, A.; Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. **Anesthesiology**, v.95 n.2, p.349-356, 2001.
- KRAYCHETE D. C.; GUIMARÃES A. C. Hiperalgesia visceral e dor abdominal crônica: abordagem diagnóstica e terapêutica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.53, n.6, p. 833-853, 2003.
- LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. In: TRANQUILLI, W.J, THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. *Lumb & Jones veterinary anesthesia and analgesia*. 4 ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. cap. 10, p.241-271.
- LAMONT, L.A.; TRANQUILLI, W.J. Physiology of pain. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Philadelphia: Saunders, 2000. v.30. n.4. p. 703-728.
- 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.
- LAPEER, G.L.; BIEDERMANN, H.J.; HEMSTED, J.J. Acupuncture analgesia for postoperative dental pain. **J Can Dent Assoc**. 1987 Jun;53(6):479-80.
- LEIBETSEDER, E.N.; MOSING, M.; JONES, R. A comparison of extradural and intravenous methadone on intraoperative isoflurane and postoperative analgesia requirements in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 33, p. 128–136, 2006.
- LESTER, P.; GAYNOR, J.S. Management of cancer pain. In: MATHEWS, K. *Management of pain. The Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, v.30, p. 951-966, 2000.
- LI A, et al. Corticosterone mediates electroacupuncture-produced anti-edema in a rat model of inflammation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v.14, n.7, p.27, 2007.
- LIN, J.G.; LO, M.W.; WEN, Y. R.; HSIEH, C. L.; TSAI, S. K.; SUN, W. Z. The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery. **Pain**. v.99, p.509-514, 2002.
- LOPES, K.R.F.; MOURA, M.; MOURA JR, S. C.; RODRIGUES, M. R.; BABINSKI, M. A.; Displasia coxofemoral em cães da raça Boxer: Diagnóstico semiológico, radiográfico e tratamento clinicamente eficaz pela acupuntura. **Acta Scientiae Medica_on line**; v.4, n.1; p22-32, 2011.
- LUNDEBERG, T.; VICTORIN, E. S. Is there a physiological basis for the use of acupuncture in pain? **International Congress Series**, v. 1238, 2002, p.3-10.

MA, Y.T.; MA, M.; CHO, Z.H. Acupuntura para controle da dor: um enfoque integrado. São Paulo: Roca, 2006. p.297-305.

MANFRINATE, R., DAHROUG, M.A.A., FARIAS, D.C., SANTOS, L. P.V., SOUSA, N. N.W., MONZEM, S., GUIMARÃES, L.D. (2009). Efeitos da morfina e da metadona associadas à acepromazina em gatas anestesiadas com propofol e halotano e submetidas à ovariossalpingoisterectomia. *Acta Sci. Vet*, 37, 245-251.

MASTROCINQUE, S. Estudo comparativo entre tramadol e morfina para o controle da dor em cadelas portadoras de piometra submetidas à ovariossalpingohisterectomia. 116 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

MELO, Mariana da Silva. Efeito da eletroacupuntura em gatas (*felis catus domesticus*) anestesiadas por isoflurano e submetidas à ovariosalpingohisterectomia. 54 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2005.

MINTO, B.W., RODRIGUES, L.C., STEAGALL, P.V., MONTEIRO, E.R., BRANDÃO, C.V. Assessment of postoperative pain after unilateral mastectomy using two different surgical techniques in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v. 55, n. 1, p. 1, 2013.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. Tumors in domestic animals. 4. ed. Iowa State: University of California, p. 575-606, 2002.

MISDORP, W.; ELSE, R. W.; HELLMÉN, E.; LIPSCOMB, T. P. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat, Vol VII, 2nd series. Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington D.C., and World Health Organization Collaborating Center of Worldwide Reference on Comparative Oncology, p. 22-23, 1999.

MORRIS, J. S.; DOBSON, J. M.; BOSTOCK, D. E.; O'FARRELL, E. Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. **The Veterinary Record**, v. 142, p. 656-658, 1998.

MORRISON, R., MEIER, D. Palliative care. **N Engl J Med**, v. 350, p. 2582-90, 2004.

MUIR III, W.W. Drogas utilizadas para tratar a dor. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. Manual de controle da dor em Medicina Veterinária. 2.ed. São Paulo: Medvet, 2009. p.141-162.

MUIR, W.W. Considerations for General Anesthesia. In: TRANQUILLI.; W.J., THURMON, J.C.; GRIMM, K.A. Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. cap 2. p.3-30.

MUNSON, L., MORESCO, A. Comparative pathology of mammary gland cancers in domestic and wild animals. *Breast Disease*, n. 28, p. 7-21, 2007.

- NAKAGAWA, K.; MIYAGAWA, Y.; TAKEMURA, N.; HIROSE, H. Influence of preemptive analgesia with meloxicam before resection of the unilateral mammary gland on postoperative cardiovascular parameters in dogs. **J Vet Med Sc** 2007, 69:939–944.
- NAKATANI, T.; YAMASHITA, K. Ryodoraku acupuncture. A guide for application of Ryodoraku therapy electrical acupuncture, a new autonomic nerve regulation therapy. Tokyo: Ryodoraku Research Institute, 1977.
- NATALINI, C.C. Teorias e Técnicas em Anestesiologia Veterinária. In: _____. Teorias e Técnicas em Anestesiologia Veterinária. 1.ed. Porto Alegre: ArtMed, 2007. cap.3, p.53-56.
- ONO, M. Review Article Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. **Cancer Science**, v.99, p. 1501–1506, 2008.
- OTERO, P. Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. 293p.
- OTERO, P.E. O manejo da dor e a medicina veterinária. In: _____. Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. cap 1. p.2-5.
- PAOLONI, M. C.; KHANNA, C. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. **Nature Reviews Cancer**, n. 8, v. 2, p. 147-56, 2008
- PEKCAN, Z. KOC, B. The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, v. 37, p.557-565, 2010.
- PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 89, n. 509, p. 10-29, 1994.
- PEREIRA, K. S., CARNEIRO, N.M., GIL, J.N. Estudo do uso da acupuntura como analgesia preemptiva para pacientes de cirurgia de terceiros molares inferiores com osteotomia. *Revista Dor*, Florianópolis, v.9, n3, p.1283-1298, 2008.
- PEREIRA, V.G. Efeito analgésico da metadona e morfina intramuscular ou epidural, associadas ou não à lidocaína, em cadelas submetidas à mastectomia. 44p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2013.
- PHILIBERT, J.C. ; SNYDER, P.W. ; GLICKMAN, N. ; et al. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p. 102-106, 2003.
- PISERA, D. Fisiologia da dor. In: OTERO, P.E. Dor: avaliação e tratamento em pequenos animais. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. p.30-74.
- POHL, V. H.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C.; GARLET, C.; MARQUES, J. S. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.41, n.1, p.154-159, 2011.

QUEIROGA, F.; LOPES C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos fatores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 97, n. 543, p. 2119-2127, 2002.

RIBEIRO, G.M.; BERTAGNOLLI, A.C.; ROCHA, R.M.; CASSALI, G.D. Morphological aspects and immunophenotypic profiles of mammary carcinomas in benign – mixed tumors off emale dogs. **Veterinary Medicine Internacional**, v.12, p. 7, 2012.

RIPAMONTI, C.; BANDIERI, E. Pain therapy. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 70, n. 2, p. 145-159, 2009.

RIVERA, P.; VON EULER, H. Molecular Biological Aspects on Canine and Human Mammary Tumors. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p. 132-146, 2011.

ROCHA RIBEIRO, L. G.; ESTRELA-LIMA, A.; COSTA NETO, J. M.; PONTES ORIA, A.; TRINDADE MOREIRA, E. L.; DAMASCENO, K. A.; MELHOR HEINE D'ASSIS, M. J.; COSTA, A. T.; DANTAS CASSALI, G. Clinical, pathological and prognostic data from 37 female dogs with inflammatory mammary carcinoma. **Online journal of Veterinary Research**, v.19, n. 1, p. 1-14, 2015.

ROCHA, A.P.C., KRAYCHETE, D.C., LEMONICA, L., CARVALHO, L.R.D., BARROS, G.A.M.D., GARCIA, J.B.D.S., SAKATA, R.K. Dor: aspectos atuais da sensibilização periférica e central. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 57(1), p. 94-105. 2007.

RODASKI, S.; PIEKARZ, C.H. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. cap 1. p. 1-22.

SAIDAH, R.; CHUEIRE, A. G.; REJAILI, W. A.; PERES, N. R. B.; SILVA, J. B. G.; SCHIAVO, F. Acupuntura em relação a dor, atividade física e a necessidade de apoio para a marcha no pós-operatório das cirurgias artroscópicas no joelho. **Acta ortopedia Brasileira**, v.11 n.1, p.5-10, 2013.

SAKATA, R.K., ISSI, A.M. Fisiopatologia da nocicepção e da dor neuropática. In: _____. *Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina*. São Paulo: Manole, 2004. p. 1-16.

SANTOS, L.C.C. Eletroacupuntura na analgesia trans e pós-operatória de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. 75 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2014.

SANTOS, L.C.C.; FERNANDES, R.V.; SEPULVEDA, V.G.; ELEOTÉRIO, R.B.; FAVARATO, L.S.C. Eletoacupuntura na analgesia trans e pós-operatória de cadelas submetidas à ovariosalpingohisterectomia. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 67, n. 6, p. 1554-1562, 2015.

SARRAU, S., JOURDAN, J., DUPUIS-SOYRIS, F., VERWAVERDE, P. Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy. **J Small AnimPract.**, v. 48. p. 670–676. 2007

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

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

SCHOEN, A.M.; Ancient art to modern medicine. Veterinary acupuncture. 2.ed. St. Louis: Mosby, 2001. V. 24, p.628.

SCOGNAMILLO-SZABÓ, M.V. R; BECHARA, G. H. Acupuntura: histórico, bases teóricas e sua aplicação em Medicina Veterinária. **Ciência Rural**. v. 40, n. 2, p. 491-500, 2010.

SÉVÈRE, S.; MARCHAND, P.; GUIFFARD, I.; MORIO, F.; VENISSEAU, A.; VEYRAND, B.; LE BIZEC.; B.; ANTIGNAC., J.P.; ABADIE, J. Pollutants in pet dogs: a model for environmental links to breast cancer. **Springer Plus**, v. 4, n. 27, 2015.

SILVA, A.E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Revista Ciência Rural, Santa Maria**, v. 34, p. 625-633, 2004.

SILVA, P. Opioides. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.469-482.

SORENMO, K.U.; RASOTTO, R.; ZUPPULLI, V.; GOLDSCHMIDT, M.H. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary Pathology**, v. 1, n. 48, p. 85-97, 2011.

SOUSA, F.F. Mensuração da dor. In: ____ Consenso Nacional de Dor Oncológica, 1., 2002. São Paulo. Anais...São Paulo: Editora de Projetos Médicos, 2002, p. 19-32.

SOUSA, N.R.; LUNA, S.P.L.; CÁPUA, M.L.B.; LIMA, A.F.; OLIVEIRA, F.A.O.; VIVEIROS, B.M.; BARBOSA, L. Analgesia da farmacopuntura com meloxicam ou da aquapuntura preemptivas em gatas submetidas à ovariectomia. **Ciência Rural, Santa Maria**, v. 42, n. 7, 2012.

SOUZA, C.H.M.; TOLEDO-PISA, E.; AMORIN, R.; BARBOZA, A.; TOBIAS, K.M. Inflammatorymammary carcinoma in 12 dogs: clinicalfeatures, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 50, n. 5, p. 506-510, 2009.

STEAGALL, P.V.M.; TEIXEIRA NETO, F.J.; MINTO, B.W.; CAMPAGNOL, D.C.; CORREA, M.A. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl

during surgery in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 4, p. 522–527, 2006.

STOCHE, 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.

TAFFAREL, M.O.; FREITAS, P.M.C., Acupuntura e analgesia: aplicações clínicas e principais acupontos. *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 39, n. 9, 2009.

TAGUCHI, R.; TAGUCHI, T.; KITAKOJI, H. Involvement of peripheral opioid receptors in electroacupuncture analgesia for carrageenan-induced hyperalgesia. **Brain Res**, 2010 Oct 8;1355:97-103.

TEIXEIRA, M.W. Dor em pequenos animais. **Revista Conselho Federal de Medicina Veterinária**, cidade, fascículo, n. 34. p. 31-40. 2005.

TEIXEIRA, M.J. Dor no doente com câncer. In: _____. Dor contexto interdisciplinar. Curitiba: Maio, 2003. p.327-341.

THURÓCZY, J.; et al. Immunohistochemical detection of progesterone and cellular proliferation in canine mammary tumours. **Journal Comparative Pathology**, cidade, fascículo, v. 137, p. 122-129, 2007.

TORÍBIO, J.M.M.L. Caracterização clínica, classificação histopatológica e georeferenciamento das neoplasias mamárias em cadelas no município de Salvador. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos) -Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2008.

TRANQUILI, W.J.; GRIMM, K.A.; LAMONT, L.A. Tratamento da dor para o clínico de pequenos animais. 2.ed. São Paulo: Roca, 2005. 130p.

TRONCY, E.; JUNOT, S.; KEROACK, S.; SAMMUT, V.; PIBAROT, P.; GENEVOIS, J.P.; CUVELLIEZ, S. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997- 1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, cidade, v. 221, p. 666-672, 2002.

TWYLCROSS, R.G.; FAIRFIELD, S. Pain in far-advanced cancer. **Pain**, cidade, fascículo, v. 14, p. 303-310, 1982.

UVA, P.; AURISICCHIO, L.; WATTERS, J.; LOBODA, A.; KULKARNI, A.; CASTLE, J.; PALOMBO, F.; VITI, V.; MESITI, G.; ZAPPULLI, V.; MARCONATO, L.; ABRAMO, F.; CILIBERTO, G.; LAHM, A.; LA MONICA, N.; DE RINALDIS, E. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. **BMC Genomics**, cidade, v. 10, n. 135, p. 1-20, 2009.

VALADÃO, C.A.; DUQUE, J.C.; FARIAS, A. Administração epidural de opioides em cães. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 2, p. 347-355, 2002.

- VIÑUELA-FERNÁNDEZ, I.; JONES, E.; WELSH, E.M et al. Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. **The Veterinary Journal**, cidade, v. 174, n. 2, p. 227-239, 2007.
- WAGNER, A.N. Opioides. In: GAYNOR, J.S.; MUIR III, W.W. Manual de controle da dor em Medicina Veterinária. 2.ed. São Paulo: Medvet, 2009. p.164-182.
- WHITE P.; LEWITH, G.; PRESCOTT, P.; CONWAY, J. Acupuncture versus placebo for the treatment of chronic mechanical neck pain: a randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, cidade, fascículo, v. 141, p. 911–9, 2004.
- WHITE, A. Neurofisiologia da analgesia por acupuntura. In: ERNEST, E.; WHITE, A. Acupuntura uma avaliação científica. São Paulo: Manole, 2001, p.77-120.
- WONG, R.H.L. Analgesic effect of eletroacupuntura in postthoracotomy pain: a propective randomized trial. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 81, p. 202-206, 2006.
- WONG, R.H.L. et al. Analgesic effect of electroacupuncture in postthoracotomy pain: a prospective randomized trial. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 81, p. 2031-2036, 2006.
- WYNN, S.G.; LUNA S.P.L.; LIU, H et al. Global acupuncture research: previously untranslated studies. Studies from Brazil. In: Veterinary Acupuncture (2nd edn). Schoen AM (ed.), Mosby, St Louis, USA, p. 53– 72, 2000.
- XIE, H.; PREAST, V. In: CHRISMAN, C.; XIE, H. Xie's Veterinary Acupuncture. 1.ed. Iowa: Blackwell Publishing, 2007. cap 5, p. 129-204.
- YAMAMURA, Y.; NAKANO, M.A.Y. Livro Dourado da Acupuntura em Dermatologia e Estética. 2.ed.São Paulo: Center AO, 2008, p.58-63.
- ZHANG, R.X. et al. Involvement of opioid receptors in electroacupuncture produced anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation. **Brain Research**, cidade, v. 1020, p. 12-17, 2004
- ZUCARRI, D.A.P.C.; BERTON, C.R.; TERZIAN, A.C.B.; et al. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias: importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina – estudo comparativo. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 15, p. 189-98, 2008.
- ZHANG, R.X. et al. Mu opioid receptor containing neurons mediate electroacupuncture produced anti-hyperalgesia in rats with hind paw inflammation. **Brain Research**, v. 1048, p. 235-240, 2005.

ANEXO 1

ANEXO 2

Estadiamento clínico dos carcinomas de mama da cadela (modificado de OWEN, 1980).

Tumor Primário (T)	Linfonodos Regionais (N)
T0 Tumor não detectável	N0 Sem evidência de linfonodo regional (axilares ou inguinais)
T1 Tumor < 3 cm a : não fixo b : fixo à Pele c : fixo ao Músculo	N1 Linfonodo Ipsilateral envolvido a : não fixo b : fixo
T2 Tumor de 3 – 5 cm a : não fixo b : fixo à Pele c : fixo ao Músculo	N2 Linfonodos bilaterais envolvidos a : não fixo b : fixo
T3 Tumor > 5 cm a : não fixo b : fixo à Pele c : fixo ao músculo	Metástases à Distância (M)
T4 Tumor de qualquer tamanho	M0 Sem evidência de metástase distante