

## Avaliação de dois protocolos de analgesia transoperatória em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total

Evaluation of Two Protocols for Analgesia during Total Unilateral Mastectomy in Bitches

Anderson Eberhardt Assumpção<sup>1</sup>, Bárbara Naspolini<sup>1</sup>, Sérgio Santalucia<sup>1</sup>,  
Ana Caroline Heymanns<sup>2</sup> & Anna Paula Piovezan<sup>2,3</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Proper evaluation of pain is essential to select effective anesthetic protocols in surgical procedures in animals. Pain assessment can be accomplished during the perioperative period by measuring several physiological parameters, such as heart and respiratory rates. Measuring serum levels of cortisol and glucose is one of the most commonly used methods to assess the effectiveness of protocols for pain control. The aim of this study was to compare two analgesic protocols in dogs undergoing unilateral total mastectomy, a surgery that can cause moderate-to-severe pain in dogs.

**Materials, Methods & Results:** Eighteen female dogs seen at the Veterinary Hospital of the University of Southern Santa Catarina, Brazil, were recruited for this study, without stratification by breed and age, except for brachycephalic breeds. The animals were divided into two groups: 1) FLK group, in which the animals received preoperative ketamine (5 mg/kg, IM) and midazolam (0.3 mg/kg, IM), an IV bolus of fentanyl (0.004 mg/kg), lidocaine (2 mg/kg) and ketamine (0.5 mg/kg), and then a combination of fentanyl (0.008 mg/kg/h), ketamine (0.6 mg/kg/h) and lidocaine (2 mg/kg/h) diluted in normal saline solution were infused at a rate of 10 mL/kg/h until the end of the surgical procedure; 2) AM group, in which the animals received preoperative morphine (0.5 mg/kg, IM) and acepromazine (0.05 mg/kg, IM). In both groups, anesthesia was induced by using propofol (6 mg/kg, IV) and maintained with isoflurane. Blood samples were collected by jugular venipuncture (4 mL) in the preoperative and postoperative periods to evaluate serum levels of cortisol and glucose. Statistical analysis was carried out using the two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures, followed by the Tukey test ( $P < 0.05$ ). Cortisol levels showed no significant difference between pre- and postoperative periods. Glucose levels showed a significant difference between pre- and postoperative periods in the AM group ( $P = 0.001$ ). The respiratory rate showed a significant difference between groups at 10 (T10) min after induction ( $P < 0.001$ ).

**Discussion:** In this study, 67% of the experimental animals were mixed-breed dogs. The average weight was  $16.9 \pm 10.1$  kg. The most frequent age group seen at the Veterinary Hospital was 8-10 years, which is in accordance with other published studies on female dogs with mean age of 10 years. The significant difference in the respiratory rate at T10 can be explained by the respiratory depression caused by a bolus administration of fentanyl in the FLK group. Both protocols were similar in this study; however, higher values of cortisol and glucose, even above the physiological reference values, were observed in the AM group as compared to the FLK group. These higher values must be taken into consideration due to their clinical importance, given that consequences of stress include several deleterious effects, such as immunosuppression, delayed wound healing, and acceleration of disease processes. Findings from this study indicate that the use of a multimodal analgesia protocol, such as the one used in the FLK group, is probably the best alternative for patients submitted to unilateral total mastectomy.

**Keywords:** pain, canine, pain control.

**Descritores:** dor, cão, controle da dor.

## INTRODUÇÃO

Os tumores mamários são as neoplasias que mais ocorrem em cadelas [14], sendo que o tratamento de eleição é a mastectomia unilateral total [9], que resulta em um processo com dor moderada a intensa. Este tipo de estímulo doloroso tem como consequência o aumento do nível de estresse, sendo fundamental o uso de anestesia balanceada para controle adequado da dor [6,17].

A analgesia adequada implica na diminuição da ansiedade e estresse, levando a menor período de tempo para recuperação do animal [4]. Entre os protocolos analgésicos direcionados ao controle da dor, destacam-se os protocolos de analgesia transoperatória e de analgesia preemptiva. A analgesia preemptiva é realizada antes que o estímulo doloroso seja gerado [13], enquanto a analgesia transoperatória consiste numa analgesia preemptiva associada a uma terapia multimodal, com benefício de reduzir as doses dos medicamentos e o risco de efeitos colaterais [6].

As mensurações de cortisol e glicose auxiliam na avaliação da eficácia dos protocolos de analgesia. Estes parâmetros encontram-se com níveis aumentados em procedimentos cirúrgicos dolorosos. Sendo assim, suas avaliações bioquímicas no pré e no pós-operatório permitem analisar a evolução do paciente quanto à dor e ao estresse [3,15], sendo então nossa hipótese a de que diferentes protocolos analgésicos empregados podem levar a diferenças nas concentrações plasmáticas de cortisol e glicose, dependendo de sua eficácia no controle da dor. O presente trabalho avaliou a eficácia de dois protocolos de analgesia durante mastectomia unilateral total de cadelas, sendo estes a analgesia preemptiva isolada ou em associação com a infusão contínua no transoperatório.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Delineamento experimental*

O presente estudo foi delineado como um ensaio clínico para comparação de eficácia entre dois protocolos de analgesia utilizados em procedimento de mastectomia unilateral total em cadelas atendidas no Hospital Veterinário UNISUL, do município de Tubarão, SC.

Foram incluídos no estudo os animais do sexo feminino apresentando neoplasia mamária e cujos tutores aceitaram sua participação no estudo. Uma vez que os animais pertencentes às raças braquicefálicas

podem manifestar sintomas de síndrome decorrente de administração de fenotiazínicos como a acepromazina [2], constitui-se critério de exclusão no estudo pertencer a estas raças.

### *Procedimentos*

A seleção dos animais foi realizada durante atendimento dos mesmos no ambulatório do hospital veterinário, durante a qual foram solicitados para o paciente uma consulta pré-operatória, imediatamente agendada, além de exames complementares. Na consulta pré-operatória, realizou-se anamnese dos animais, com exame físico geral com palpação abdominal, verificação das características dos linfonodos, coloração das mucosas e o tempo de preenchimento capilar, além da aferição de frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal e grau de hidratação. Durante este exame ainda, foram coletadas amostras sanguíneas para teste de hemograma e dosagens bioquímicas de creatinina e da alanina-aminotransferase e, por fim, radiografia de tórax, em projeção látero-lateral e ventro-dorsal, para pesquisa de metástases.

O médico veterinário responsável pelo atendimento clínico e seleção dos animais no estudo não foi informado sobre o grupo de tratamento ao qual cada um deles seria alocado posteriormente. Por sua vez, esta alocação foi feita de maneira aleatória, com o médico veterinário responsável pelo procedimento anestésico e cirúrgico sorteando o grupo de alocação para o primeiro paciente e, após isto, alocando-se o próximo animal para o grupo seguinte, até ser alcançado o número amostral calculado.

Os procedimentos anestésicos e cirúrgicos foram sempre realizados, respectivamente, pelo mesmo profissional anestesista ou cirurgião, mantendo-se a mesma técnica cirúrgica entre todos os sujeitos envolvidos no ensaio. A técnica cirúrgica constitui-se de incisão na linha média, combinada com incisões elípticas ao redor dos aspectos laterais das glândulas, com margens amplas, com vasos epigástricos sendo identificados e ligados no início do procedimento para minimizar a hemorragia. As glândulas foram submetidas à dissecação a partir da fáscia dos músculos oblíquos do abdome e do músculo reto do abdome subjacente. Posteriormente à retirada de toda cadeia mamária, o espaço morto foi cuidadosamente reduzido com suturas absorvíveis em padrão *walking suture* e a dermorrafia foi realizada com suturas inabsorvíveis em padrão sultan [9].

*Variáveis do estudo*

Como variáveis de interesse no estudo, a partir da consulta pré-operatória foram levantadas as variáveis independentes: raça (nome vulgar da espécie), idade (em anos), peso (em kg), temperatura retal (em °C), tempo de preenchimento capilar (em s) coloração de mucosas (como normo, hipo ou hipercoreadas), glicemia (µg/dL) e cortisol (µg/dL) sanguíneos. Além disso, durante e após o procedimento cirúrgico foram levantadas, em diferentes intervalos de tempo, as variáveis dependentes de frequência cardíaca (FC) (número de batimentos/minuto), frequência respiratória (FR) (número de movimentos/minuto), bem como novamente a glicemia e o cortisol sanguíneos.

*Testes bioquímicos*

As análises de cortisol foram realizadas através da técnica de radioimunoensaio utilizando aparelho WIZARD2® Automatic Gamma Counter<sup>7</sup>, enquanto as análises de glicemia foram realizadas por espectrofotometria utilizando aparelho semiautomático Bioplus® 20008; por sua vez, os registros de FC e FR foram obtidos a partir de estetoscópio esofágico e monitor multiparamétrico. Na Figura 1 são apresentados os procedimentos adotados nos períodos pré-cirúrgico e durante o procedimento de mastectomia unilateral.

*Cálculo amostral*

Para um estudo de comparação de médias de FC e FR, além de glicemia e cortisol sanguíneos antes e após os tratamentos, calculou-se a amostra para um teste pareado, com poder do teste de 80% e nível de confiança de 95%, além de uma diferença mínima de FC e FR a ser detectada pelo teste correspondendo a um

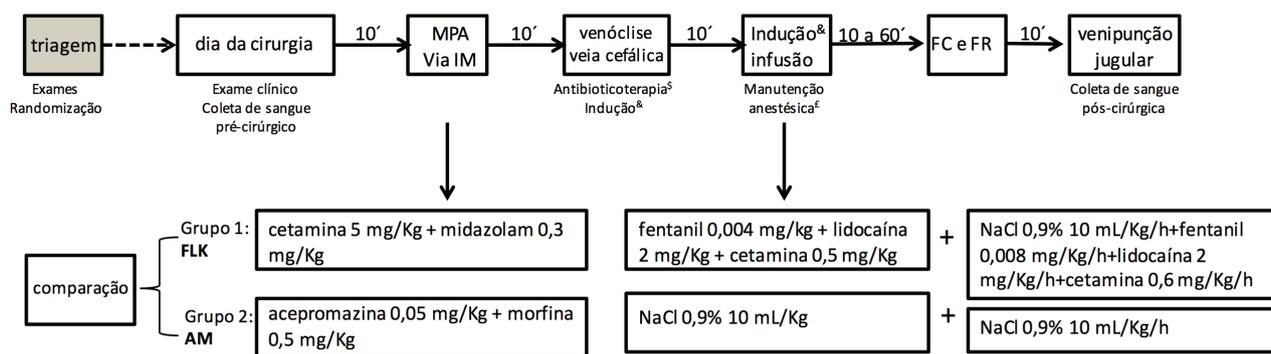
desvio-padrão. A partir destes parâmetros e da variância de FC e FR observada a partir de dados de animais submetidos previamente ao mesmo procedimento no local do estudo (piloto), obteve-se o valor do número amostral necessário igual a nove indivíduos por grupo.

*Grupos do estudo*

Para a comparação do efeito pretendido no estudo, os animais foram tratados de acordo com sua alocação em um dos dois grupos, sendo um chamado de grupo FLK, que utiliza analgesia preemptiva associada à infusão contínua e outro chamado de grupo AM, o qual utiliza apenas analgesia preemptiva conforme apresentado anteriormente na Figura 1. No grupo FLK, utilizou-se como medicação pré-anestésica (MPA) cetamina (5 mg/kg Ketamin®)<sup>1</sup> associada ao midazolam (0,3 mg/kg Dormire®)<sup>1</sup> pela via intramuscular (IM), e, após 15 min, realizado bolus intravenoso de fentanil (0,004 mg/kg Fentanest®)<sup>1</sup>, lidocaína (2 mg/kg Lidovet®)<sup>2</sup> e cetamina (0,5 mg/kg)<sup>1</sup>, com infusão contínua destes mesmos fármacos, nas doses de 0,008 mg/kg/h, 0,6 mg/kg/h e 2 mg/kg/h, respectivamente; e grupo AM, utilizando morfina (0,5 mg/kg Dimorf®)<sup>5</sup> e acepromazina (0,05 mg/kg Acepran®)<sup>3</sup>, IM, como medicação pré-anestésica. Para indução anestésica, ambos os grupos receberam propofol (6 mg/kg Propovan®)<sup>4</sup> e manutenção com anestésico volátil isoflurano (Isoforine®)<sup>1</sup> ao efeito.

*Cuidados pós-cirúrgicos*

Os animais foram acompanhados até a recuperação total da anestesia, recebendo cloridrato de tramadol (4 mg/kg SC, Cloridrato de tramadol)<sup>5</sup>, meloxicam (0,2 mg/kg SC, Maxicam®)<sup>6</sup> e dipirona sódica (25 mg/kg IV, Dipirona sódica®)<sup>5</sup> como medicação analgésica pós-operatória.



<sup>(5)</sup>Ampicilina<sup>7</sup> (20 mg/Kg, i.v.)

<sup>(8)</sup>Propofol (6 mg/kg; i.v.)

<sup>(E)</sup>Isoflurano em oxigênio 100% (ao efeito)

**Figura 1.** Procedimentos adotados nos grupos FLK e AM nos períodos pré e transcirúrgico durante o procedimento de mastectomia unilateral total.

*Análise estatística*

Os resultados obtidos foram avaliados utilizando a análise de variância de duas vias para medidas repetidas. O teste de Tukey foi utilizado na ocorrência de diferença estatística significativa, para a comparação entre tempos de um mesmo grupo e também entre grupos. Os testes estatísticos foram realizados por meio do programa estatístico GraphPad Prism. As diferenças foram consideradas significativas quando ( $P < 0,05$ ).

**RESULTADOS**

*Avaliação clínica*

No presente estudo foram avaliadas 18 cadelas, alocadas nos dois grupos de tratamento conforme fluxograma apresentado na Figura 2. Com relação às características clínicas das pacientes de idade, peso, porte, temperatura retal, tempo de preenchimento capilar, coloração de mucosas que foram avaliadas nos

diferentes grupos de tratamento do estudo, não houve diferença significativa conforme pode ser observado pelos dados apresentados na Tabela 1. Dentre as 18 cadelas submetidas à mastectomia, 61% eram sem raça definida (SRD), 17% pertenciam à raça cocker, 11% raça poodle e 11% raça labrador. Comparando as idades das cadelas, observa-se que a maioria (67%) tinham 8 e 10 anos. A média de idade das pacientes de ambos os grupos foi de 9,02 anos com desvio padrão de 2,08. Além disso, 6 cadelas (33%) eram de pequeno porte (< 10 kg), 6 cadelas (33%) eram de médio porte (10 a 20 kg) e 6 cães (33%) eram de grande porte (acima de 20 kg) e a média de peso foi de  $16,9 \pm 10,1$  kg.

*Influência dos protocolos analgésicos sobre o cortisol e a glicemia*

Para os valores de cortisol houve uma grande tendência à diferença estatística entre os grupos FLK e AM ( $P < 0,06$ ), quando comparados os valores pré

**Tabela 1.** Perfil clínico e bioquímico das pacientes submetidas à mastectomia incluídas no estudo (n = 18).

Variável	Grupo FLK <sup>1</sup> (n = 9)	Grupo AM <sup>1</sup> (n = 9)	P <sup>†</sup>
Idade (média ± S.E.M.)	9,7 ± 5,5	8,4 ± 4,5	0,19
Peso (kg) Porte	15,4 ± 12,3	18,5 ± 14,3	0,57
Pequeno (%)	44,5	22,2	-
Médio (%)	22,2	44,5	-
Grande (%)	33,3	33,3	-
Temperatura retal em °C (média ± S.E.M.)	38,7 ± 3,42	38,4 ± 3,65	0,18
Tempo preenchimento capilar			
<2 s (%)	88,9	77,8	-
≥2 s (%)	11,1	22,2	-
Coloração de mucosas			
Normocoradas (%)	100	77,8	-
Hipercoradas (%)	---	22,2	-
Cortisol sérico em µg/dL (média ± S.E.M.)			
Antes da cirurgia	5,71 ± 4,76	6,74 ± 6,14	0,06 <sup>a</sup>
Após a cirurgia	6,72 ± 5,63	11,23 ± 10,24	0,08 <sup>b</sup>
Glicemia em µg/dL (média ± S.E.M.)			
Antes da cirurgia	91,8 ± 15,4	81,3 ± 12,5	0,01 <sup>c</sup>
Após a cirurgia	116,6 ± 30,3	127,6 ± 54,6	-
Creatinina em µg/dL (média ± S.E.M.)	0,73 ± 0,3	0,75 ± 3,2	0,59
Enzima ALT em U/L (média ± S.E.M.)	44 ± 28,2	40,3 ± 23,8	0,37

<sup>1</sup>Avaliados na consulta pré-clínica; <sup>†</sup>Teste t de Student. <sup>a</sup>valores de cortisol dos grupos FLK e AM não tiveram variações significativas, quando comparados os valores pré e pós-operatório. <sup>b</sup>não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. <sup>c</sup>a glicemia pré e pós-operatório do grupo AM apresentou alteração significativa com aumento nos níveis séricos deste parâmetro.

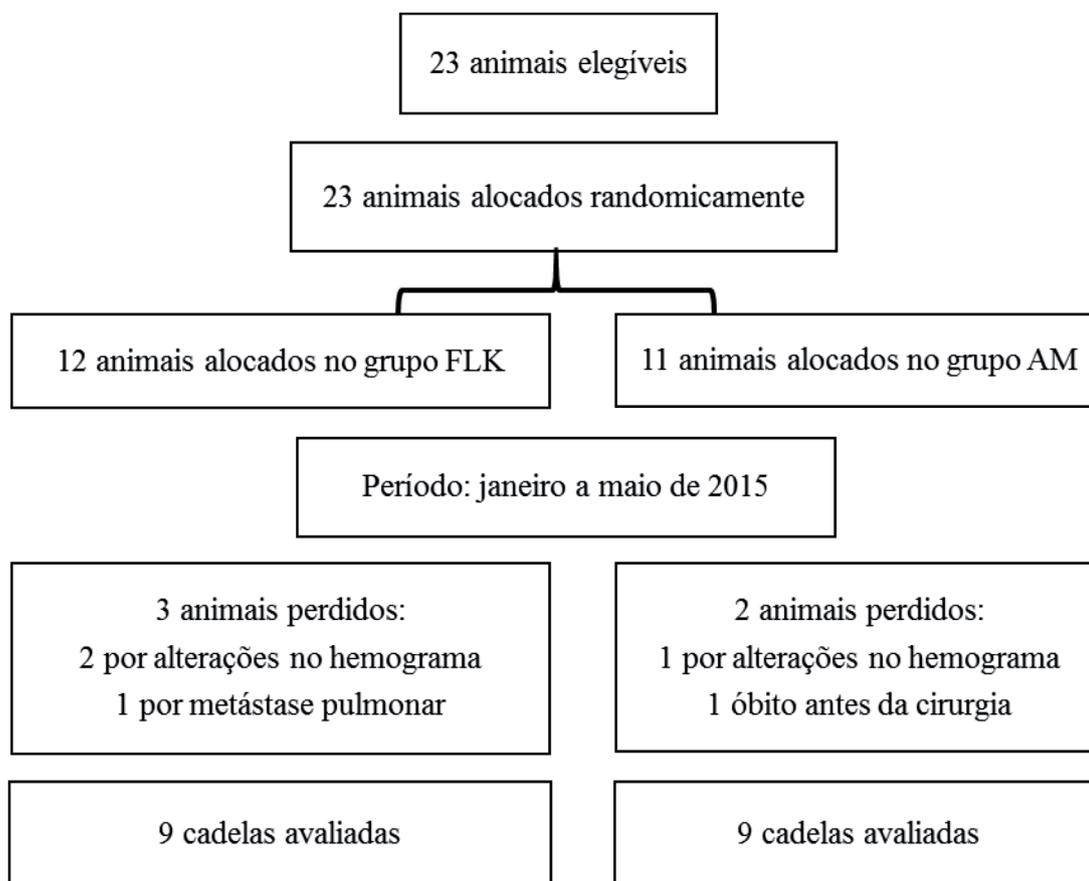


Figura 2. Fluxograma de entrada ou não no estudo das cadelas submetidas à mastectomia unilateral total de acordo com os critérios de inclusão.

e pós-operatório (). Já para os valores de glicemia pré e pós-operatório, somente o grupo AM apresentou alteração significativa com aumento nos níveis séricos deste parâmetro ( $P = 0,01$ ) [Gráfico 2].

#### *Influência dos protocolos analgésicos sobre as frequências cardíaca e respiratória*

Além da glicemia e cortisol, outros critérios foram associados para avaliação da eficácia dos dois protocolos, observando parâmetros fisiológicos como frequência cardíaca e frequência respiratória. Os grupos não apresen-

taram diferenças quanto à frequência cardíaca nos tempos avaliados (Gráfico 3), enquanto a frequência respiratória mostrou-se significativamente mais elevada ( $P < 0,001$ ) nos animais que receberam acepromazina associada à morfina 10 min após a indução (T10) [Gráfico 4]. Outras diferenças não foram observadas nos demais tempos avaliados.

#### DISCUSSÃO

Em relação ao padrão racial dos animais, observou-se que 67% dos animais submetidos ao procedimento eram sem raça definida, isso ocorreu devido

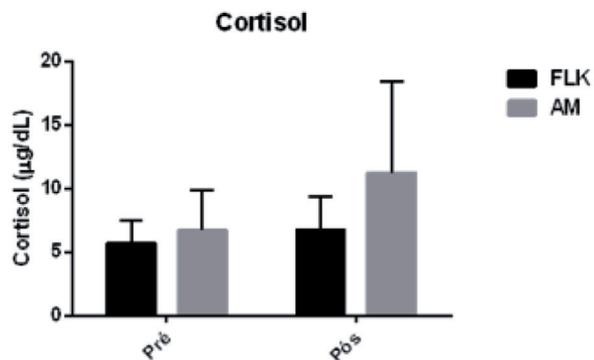


Figura 3. Valores do cortisol nos momentos pré e pós-operatório dos grupos FLK e AM em cadelas submetidas à mastectomia.

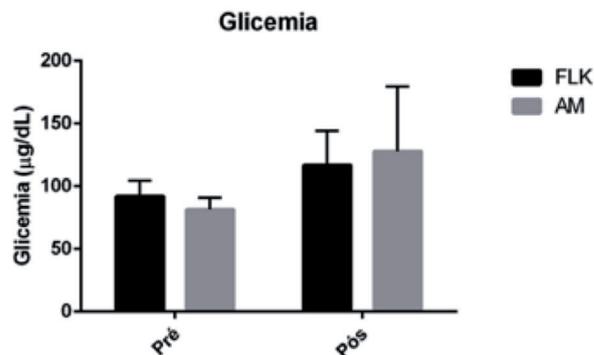


Figura 4. Valores da glicemia nos momentos pré e pós-operatório dos grupos FLK e AM em cadelas submetidas à mastectomia.

à casuística desses animais no Hospital Veterinário da Universidade do Sul de Santa Catarina. Estes animais apresentaram faixa etária de maior ocorrência entre 8 e 10 anos, estando este resultado em acordo com Johnson [10], o qual afirma que as neoplasias mamárias, principal causa para realizar mastectomia, acometem primariamente cadelas idosas com idade média de 10 anos.

Em relação à diferença estatística encontrada na avaliação da frequência respiratória no T10 entre os grupos, este fato pode ser explicado por uma possível depressão respiratória causada pela administração do fentanil *in bolus* no grupo FLK em comparação com o grupo AM [8]. Já em relação à determinação do cortisol sérico, este tem se mostrado um método confiável para a avaliação da dor nos animais [11]; no presente estudo, a variação do cortisol das cadelas submetidas aos dois grupos, mostrou não haver dife-

rença dependente do tipo de tratamento, sugerindo que os dois protocolos exerceram semelhante controle da dor desses pacientes. Contudo, apesar dos valores entre grupos não terem diferido estatisticamente, os valores de cortisol pós-cirúrgico no grupo AM ( $11,2 \pm 10,2 \mu\text{g/dL}$ ) se mostraram mais elevados que no grupo FLK ( $6,7 \pm 5,6 \mu\text{g/dL}$ ), ficando, inclusive, acima dos valores de referência para a espécie, que para cães é de  $0,96$  a  $6,81 \mu\text{g/dL}$ . Desta forma, considerando que níveis de cortisol sérico acima dos valores fisiológicos podem acarretar em alterações clínicas devido a alterações como de retardo na velocidade de utilização de glicose, este pode ser um aspecto importante a ser considerado. Este pode estar inclusive associado à elevação da concentração sanguínea de glicose, tanto pelo aumento da gliconeogênese quanto pela redução na taxa de utilização da glicose pelas células [15]. Estes dados têm relevância clínica para a recuperação do paciente submetido a procedimento com dor, que além destas alterações sobre o eixo neuroendócrino podem sofrer também com uma série de alterações fisiológicas, como a diminuição na ingestão de água e comida levando a desidratação [4].

Levando estes aspectos em consideração, estes dados são de grande importância clínica já que apontam para uma maior eficácia do tratamento empregado no grupo FLK, que pode ser justificado pela terapia multimodal que foi utilizada em associação com a analgesia preemptiva. Esta terapia defende a associação de diferentes fármacos em conjunto, possibilitando o bloqueio da nocicepção em diferentes pontos, por meio de sinergismo farmacológico que favorecem a biotransformação dos fármacos utilizados e também a redução das suas doses. Quanto a estes aspectos, enquanto o fentanil atua sobre os receptores opioides do tipo  $\mu$ , a cetamina promove analgesia somática evitando a sensibilização central, sendo sua ação decorrente da interação com receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e, por sua vez, a lidocaína faz interação com diferentes receptores e vias de transmissão nociceptivas, atuando principalmente como bloqueadores de canais iônicos em neurônios sensoriais [5,16]. Quanto aos benefícios promovidos pela associação destes fármacos, o fentanil é um opióide 100 vezes mais potente que a morfina e possui importante propriedade lipofílica, o que possibilita seu início de ação rápido no sistema nervoso central (SNC), sendo muito eficiente no tratamento da dor crônica e aguda, sobretudo quando utilizado

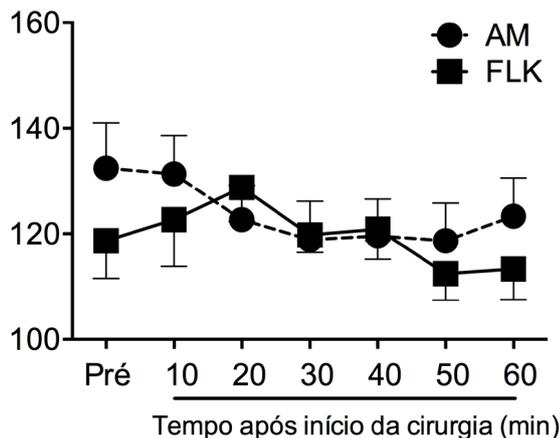


Figura 5. Valores médios e desvios padrão da frequência cardíaca (FC) entre os grupos FLK e AM em cadelas submetidas à mastectomia.

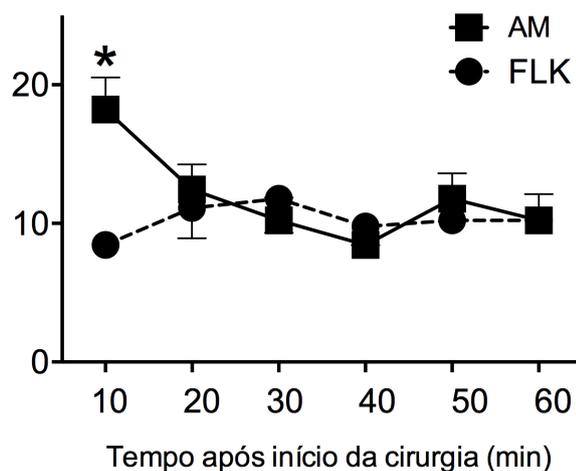


Figura 6. Valores médios e desvios padrão da frequência respiratória (FR) entre os grupos FLK e AM em cadelas submetidas à mastectomia. \* $P < 0,05$  em relação ao grupo AM.

na infusão contínua [1]. Já a cetamina quando usada em infusão contínua promove uma anestesia balanceada, além de ter propriedades anti-hiperálgicas [12]. Finalmente a lidocaína possui, além de sua ação como anestésico local, propriedades analgésicas promovidas pela sua capacidade de induzir a liberação de opioides endógenos [4].

Apesar do cortisol ser hiperglicemiante, os valores de glicemia não são tão confiáveis para avaliação da dor pois, de acordo com González e Silva [7], a glicose tem poucas variações, em funções dos mecanismos homeostáticos bastante eficientes no organismo, os quais fazem o controle endócrino por parte da insulina e do glucagon sobre o glicogênio e dos glicocorticoides sobre a gliconeogênese. Mesmo assim, um aumento significativo da glicemia foi percebido no grupo AM, ultrapassando os valores de referência, assim como foi observado com o cortisol neste mesmo grupo.

### CONCLUSÃO

Com base nas condições adotadas nesse estudo para avaliar nocicepção, os parâmetros avaliados foram frequência cardíaca, frequência respiratória, glicemia e cortisol. Os protocolos dos grupos AM que utilizou analgesia preemptiva com acepromazina e morfina e o grupo FLK, que utilizou analgesia preemptiva com cetamina associada ao midazolam e infusão contínua

de lidocaína, cetamina e fentanil, nas doses em que foram utilizadas, se mostraram semelhantes. Porém, deve-se levar em conta os valores médios mais elevados de cortisol no grupo AM, bem como a glicemia que apresentou diferença estatística significativa no momento pós cirúrgico. A interpretação correta dessas alterações causadas no organismo dos pacientes é de grande importância clínica, pois indicam processo álgico nos pacientes que tiveram aumento dos parâmetros avaliados.

### MANUFACTURERS

<sup>1</sup>Laboratório Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>2</sup>Laboratório Bravet Ltda. Engenho Novo. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>3</sup>Vetnil Indústria Comércio Produtos Veterinários. Louveira, SP, Brazil.

<sup>4</sup>Novafarma Indústria Farmacêutica. Anápolis, GO, Brazil.

<sup>5</sup>Laboratório Teuto/Pfizer. Anápolis, GO, Brazil.

<sup>6</sup>Ourofino Saúde Animal. Cravinhos, SP, Brazil.

<sup>7</sup>Perkin Elmer. Waltham, MA, USA.

<sup>8</sup>Bioplus Produtos para Laboratórios. Barueri, SP, Brazil.

**Ethical approval.** Todos os procedimentos e cuidados dos animais deste estudo estavam de acordo com Comissão de Ética do Uso de Animais (CEUA) da Unisul. Registro na CEUA (código): 15.008.5.05 IV.

**Declaration of interest.** Os autores relatam que não há conflitos de interesse. Os autores são os únicos responsáveis pelo conteúdo e redação deste trabalho.

### REFERENCES

- 1 **Belmonde E.A. 2011.** Infusão contínua de morfina ou fentanil, associados à lidocaína e cetamina, em cães anestesiados com isoflurano. 96f. Jaboticabal, SP. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista Julio De Mesquita Filho.
- 2 **Cortopassi S.R.G. & Fantoni D.T. 2002.** Medicação pré-anestésica. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. (Eds). *Anestesia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, pp.151-158.
- 3 **Eiler H. 2012.** Glândulas endócrinas. In: Reece W.O. (Ed). *Dukes fisiologia dos animais domésticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp.577-622.
- 4 **Fantoni D.T. & Mastrocinque S. 2010.** Fisiopatologia e controle da dor aguda. In: Fantoni D.T. & Cortopassi S.R.G. (Eds). *Anestesia de cães e gatos*. 2.ed. São Paulo: Roca, pp.522-544.
- 5 **Figueiredo R.C.C. & Flôr P.B. 2012.** Tratamento da dor crônica. In: Fantoni D. (Ed). *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. São Paulo: Elsevier, pp.361-382.
- 6 **Flôr P.B., Martins T.L. & Yazbeck K.V.B.** Avaliação da Dor. In: Fantoni D.T. (Ed). *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. São Paulo: Elsevier, pp.81-94.
- 7 **González F.H.D. & Silva S.C. 2006.** Principais metabólitos sanguíneos e sua interpretação. In: *Introdução à bioquímica clínica veterinária*. 2.ed. Porto Alegre: UFRGS Editora, pp. 317-329.
- 8 **Hammond R., Christie M. & Nicholson A. 2010.** Analgésicos opioides. In: Maddison J.E., Page S.W. & Church D.B. (Eds). *Farmacologia clínica de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.315-324.
- 9 **Hedlund C.S. 2008.** Cirurgia dos sistemas reprodutivos e genital. In: Fossum T. (Ed). *Cirurgia de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.729-735.

- 10 **Johnson C.A. 2006.** Distúrbios da glândula mamária. In: Nelson W.N. & Couto C.G. (Eds). *Medicina interna de pequenos animais*. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.845-848.
- 11 **Malm C. 2005.** Ovário-histerectomia: estudo experimental comparativo entre as abordagens laparoscópica e aberta na espécie canina. II- Evolução clínica pós-operatória. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 57(2): 62-172.
- 12 **Moreno J.C.D. 2012.** Antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). In: Fantoni D. (Ed). *Tratamento da dor na clínica de pequenos animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.171-201.
- 13 **Silva F.L. 2010.** Analgesia preemptiva em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia: avaliação de distintos protocolos terapêuticos. 66f. Teresina, P.I. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí.
- 14 **Sorenmo K.U., Rasotto R., Zappulli V. & Goldschmidt. 2011.** Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of canine Mammary Gland Neoplasms. *Veterinary Pathology*. 48(1): 85-97.
- 15 **Sturion A.L.T. 2011.** Cortisol, glicose e triglicerídeo na avaliação do estresse neuroendócrino de cães com fratura tibial. 37f. Santa Maria, RS. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária). Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria.
- 16 **Thomas J.A. & Lerche P. 2011.** Anesthetic agentes and adjuncts. In: *Anesthesia and analgesia for veterinary technicians*. New York: Elsevier Saunders, pp.50-95.
- 17 **White R.A.S. 2007.** Tratamento cirúrgico de distúrbios cutâneos específicos. In: Slater D. (Ed). *Manual de cirúrgica de pequenos animais*. 3.ed. Barueri: Manole, pp.339-355.